

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В.Н. КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФИСЕНКО АНАСТАСІЯ В'ЯЧЕСЛАВІВНА

УДК: 616.831–073.7–053.81:616.12–008.331.1

ДИСЕРТАЦІЯ
**ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ТА
БІОМАРКЕРИ ПРОГНОЗУ ЇХ РОЗВИТКУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Спеціальність 222 «Медицина»
Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ А.В. Фисенко

Науковий керівник: Міщенко Владислав Миколайович,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Фисенко А.В. Особливості нейрокогнітивних порушень та біомаркери прогнозу їх розвитку в осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.

– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»).

– Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Україна, Харків, 2026.

Дисертація присвячено проблемі підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку нейрокогнітивних розладів в осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) та пов'язаних з нею ускладнень є однією з найбільш значущих у сучасній клінічній медицині. Відомо, що одним із головних інвалідизувальних неврологічних розладів, який може розвинути внаслідок тривалої та неконтрольованої АГ, є нейрокогнітивні порушення. Результати проведених досліджень свідчать, що поява тяжких нейрокогнітивних порушень у більшості випадків є результатом тривалих патофізіологічних змін у головному мозку, які відбуваються ще задовго до перших клінічно значущих ознак. Доклінічна стадія тяжких нейрокогнітивних порушень як правило триває близько 20 років, а дебют перших симптомів припадає на третє – четверте десятиліття життя людини. Тому своєчасна діагностика та лікування АГ у молодих осіб дозволяє попередити розвиток та прогресування нейрокогнітивних порушень у більш старшому віці.

Наразі з метою запобігання розповсюдженості тяжких нейрокогнітивних порушень досить гостро стоїть питання скринінгу когнітивної дисфункції ще на ранніх стадіях захворювання. З цією метою протягом останніх років, активно вивчаються біомаркери, що дають змогу не тільки діагностувати нейрокогнітивні розлади, але і прогнозувати їх розвиток у майбутньому. Такі біомаркери дозволяють виявляти розлади вищих мозкових функцій ще на їх

оборотних стадіях, коли є можливість запобігти появі вираженого когнітивного дефіциту.

Результати досліджень останніх років свідчать про певні успіхи в розробці біомаркерів судинної деменції та хвороби Альцгеймера. Також активно досліджують біомаркери когнітивної дисфункції при ЦД 2-го типу та біомаркери для раннього виявлення когнітивних порушень у літніх людей.

Однак незважаючи на певні досягнення у розробці біомаркерів нейрокогнітивних порушень за наявності нейродегенеративних та дисметаболічних захворювань, сьогодні залишається не до кінця вирішеним питання розробки біомаркерів нейрокогнітивних порушень, що розвиваються внаслідок АГ.

На сьогодні відомі лише деякі біомаркери нейрокогнітивних порушень при АГ, які пов'язані з дисліпідемією, запаленням та ендотеліальною дисфункцією. Тому пошук та визначення нових біомаркерів є актуальним напрямком у неврології.

З огляду на зазначене вище метою дослідження стало підвищення ефективності діагностики та прогнозування розвитку нейрокогнітивних розладів в осіб молодого віку з АГ шляхом визначення прогностичних біомаркерів. Для вирішення поставлених завдань обстежено 91 пацієнта молодого віку з діагнозом АГ. Середній вік пацієнтів становив $38,59 \pm 4,46$ року. Контрольну групу сформували 30 умовно здорових осіб, у яких, за даними анамнезу та клінічного огляду були відсутні ознаки АГ. Середній вік осіб контрольної групи становив $36,80 \pm 3,51$ року. Відповідно до мети й завдань дослідження всіх пацієнтів з АГ були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 39 пацієнтів, які за результатами тестування за шкалою MMSE набрали менше 28 балів та мали ознаки нейрокогнітивних порушень, що не досягали ступеня вираженості деменції. До другої групи увійшли 52 пацієнти з АГ та без ознак нейрокогнітивних порушень. Середній вік пацієнтів групи 2 становив $37,98 \pm 4,66$ року. При порівнянні груп за віком та статтю статистично значущих відмінностей не встановлено ($p > 0,05$).

У дослідженні було використано клініко-неврологічні, психодіагностичні, інструментальні, лабораторні та статистичні методи. За весь період дослідження обстеження пацієнтів проводили у два етапи: на етапі скринінгу (візит 1), а також у перший і другий дні стаціонарного лікування (візит 2). У складі базової терапії пацієнти отримували антигіпертензивні засоби, а також за потреби – гіполіпідемічні, гіпоглікемічні та інші препарати, які безпосередньо не впливали на стан когнітивних функцій.

З метою визначення особливостей у стані клініко-неврологічних показників пацієнтам було проведено стандартне загальноклінічне обстеження.

Виявлено, що провідними неврологічними синдромами у пацієнтів обох груп були цефалгічний, вестибуло-атактичний, астено-невротичний, інсомнічний, вертеброгенний, а також вегетативні порушення.

Результати офісного вимірювання АТ показали, що середній рівень САТ був достовірно вищим у першій групі порівняно з другою ($164,27 \pm 0,85$ та $157,61 \pm 0,53$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,028$)), а між показниками ДАТ достовірних відмінностей не виявлено ($95,43 \pm 0,74$ та $93,38 \pm 0,62$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,892$)).

Дослідження стану когнітивних функцій у пацієнтів показало, що в структурі розладів когнітивних функцій за шкалою MMSE були виявлені порушення орієнтування, розлади вербальної пам'яті та лічильних операцій.

Аналіз психоемоційної симптоматики засвідчив, що для обстежених пацієнтів були характерними прояви загальної, фізичної та психічної астенії, а також зниження мотивації та фізичної активності

Результати УЗДГ магістральних судин у пацієнтів молодого віку з АГ дозволили зробити висновок, що в обох групах у осіб спостерігалися ознаки ураження артерій, які можуть бути пов'язані з АГ та призводити до появи нейрокогнітивного дефіциту.

З метою більш детальної оцінки стану судинного ендотелію було проведено дослідження рівня вазоактивного пептиду ET-1 та маркерів запалення – hsCRP і IL-6. Встановлено, що рівень вазоактивного пептиду ET-1

в сироватці крові в групі пацієнтів з АГ та нейрокогнітивними порушеннями перевищував референтні значення в 4,5 разів і становив $13,10 \pm 0,74$ пг/мл. В групі пацієнтів з АГ та непорушеними когнітивними функціями рівень ET-1 в сироватці крові становив $7,95 \pm 0,68$ пг/мл, що перевищувало референтні значення в 3,7 разів. В контрольній групі рівень даного маркеру дорівнював $2,40 \pm 0,23$ пг/мл і відповідав референтним значенням.

Ці дані можуть підтверджувати роль ET-1 у патогенезі АГ. Також збільшення рівня ET-1 в сироватці крові у обстежених пацієнтів може свідчити про прояви гіперперфузії тканини головного мозку, що розвивається на тлі ендотеліальної дисфункції. Аналіз маркеру hsCRP показав, що в групі пацієнтів з АГ та нейрокогнітивним порушеннями його рівень в сироватці крові дорівнював $17,64 \pm 0,57$ мг/л, що в 1,6 разів перевищує нормативні показники. У групі пацієнтів з АГ без когнітивного дефіциту рівень цього маркеру перевищував нормативний показник в 1,1 разів і становив $11,89 \pm 0,69$ мг/л. У контрольній групі рівень hsCRP в сироватці крові був у межах референтних значень і дорівнював $7,35 \pm 0,55$ мг/л.

Також за результатами біохімічного дослідження встановлено, що в групі пацієнтів з АГ та нейрокогнітивними порушеннями рівень IL-6 в сироватці крові перевищував нормативний показник у 1,6 разів і становив $11,29 \pm 0,64$ пг/мл. У групі пацієнтів з АГ та без когнітивного дефіциту рівень даного маркеру перевищував референтні показники в 1,1 разів і дорівнював $7,63 \pm 0,38$ пг/мл. У контрольній групі рівень IL-6 у сироватці крові становив $4,35 \pm 0,48$ пг/мл і відповідав нормативному показнику.

Таким чином, підвищення рівня досліджених маркерів запалення у пацієнтів молодого віку з АГ може свідчити про формування запальних інфільтратів на рівні стінок артерій при атеросклерозі, а також є ознаки ендотеліальної дисфункції.

Наступним етапом дослідження стала розробка біомаркерів прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у пацієнтів молодого віку з АГ.

Для вирішення цього завдання було проведено оцінку прогностичної значущості та граничного рівня біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, а також досліджуваних лабораторно–інструментальних показників шляхом ROC–аналізу.

Встановлено, що статистичну значущість в прогнозуванні нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ мають усі три біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції: ET-1 ($AUC = 0,884 \pm 0,060$; $p < 0,001$), hsCRP ($AUC = 0,940 \pm 0,036$; $p < 0,001$) та IL-6 ($AUC = 0,901 \pm 0,050$; $p < 0,001$). Моделі прогнозування відмінної якості в осіб молодого віку з АГ продемонстрували hsCRP та IL-6, а хорошої якості – ET-1. При цьому встановлено, що найвищу прогностичну цінність мав рівень hsCRP у сироватці крові.

Розрахунок порогових значень маркерів ендотеліальної дисфункції, які мають прогностичне значення відносно розвитку нейрокогнітивних порушень показав, що при рівні IL-6 $>9,5$ пг/мл в сироватці крові (чутливість 70,6% та специфічність 89,5%) можна очікувати нейрокогнітивні порушення у особи молодого віку з АГ. Для концентрації ET-1 пороговий рівень становив 11,5 пг/мл (чутливість 82,4% та специфічність 89,5%). Найкращі прогностичні показники було визначено для вмісту hsCRP. Встановлено, що при концентрації даного маркера в сироватці крові $\geq 3,5$ мг/мл чутливість прогнозу когнітивних порушень у особи молодого віку з АГ складала 100,0%, а специфічність – 73,7%.

Оцінка прогностичної значущості та граничного рівня досліджуваних лабораторно–інструментальних показників показала, що статистично значущими щодо ризику нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ були: середньодобовий ПАТ, ДІ ДАТ, рівень глюкози в крові, рівень ЗХС, ХС ЛПНІЩ та ХС ЛПВІЩ в сироватці крові, ШКФ. Поряд з цим було встановлено, що ДІ ДАТ ($AUC = 0,268 \pm 0,057$; $p < 0,001$), рівень ХС ЛПВІЩ ($AUC = 0,357 \pm 0,059$; $p = 0,015$) та ШКФ ($AUC = 0,184 \pm 0,044$; $p < 0,001$) продемонстрували незадовільну якість моделей. Задовільні моделі було

визначено для рівня глюкози в крові ($AUC = 0,664 \pm 0,058$; $p = 0,005$), хороші – для середньодобового ПАТ ($AUC = 0,715 \pm 0,053$; $p < 0,001$) та рівня ЗХС в сироватці крові ($AUC = 0,796 \pm 0,049$; $p < 0,001$), дуже хороші – для рівня ХС ЛПНЩ в сироватці крові ($AUC = 0,812 \pm 0,043$; $p < 0,001$).

Розрахунок порогових значень досліджуваних лабораторно-інструментальних показників, які продемонстрували моделі від задовільної до дуже хорошої показав, що при середньодобовому ПАТ вище 65,5 мм рт. ст. можна очікувати наявності нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ з чутливістю 79,5% та специфічністю 59,6%. Поряд з цим порогові значення для прогнозування розвитку нейрокогнітивних порушень для рівня глюкози в крові складали 4,75 ммоль/л з чутливістю 76,9% та специфічністю 57,7%, для рівня ЗХС в сироватці крові – 6,25 ммоль/л з чутливістю 53,8% та специфічністю 100%, та для рівня ХС ЛПНЩ в сироватці крові – 4,15 ммоль/л з чутливістю 82,1% та специфічністю 61,5%.

Також в дослідженні було проведено ROC-аналіз показника тривалості АГ відносно ризику нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку, як основного клінічного фактору ризику. Результати проведеного ROC-аналізу показали хорошу прогностичну модель для тривалості АГ в осіб молодого віку відносно ризику нейрокогнітивних порушень ($AUC = 0,784 \pm 0,048$; $p < 0,001$). Пороговим значенням для прогнозування нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку була тривалість АГ понад 7,5 років з чутливістю 84,6% та специфічністю 65,4%.

Наступним етапом дослідження стало створення прогностичної моделі для визначення імовірності розвитку нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ.

На основі отриманих даних та математичних розрахунків було побудовано рівняння для прогнозування нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ.

Побудоване регресійне рівняння на основі двофакторної моделі, що включало рівень ХС ЛПНЩ у сироватці крові та тривалість АГ,

продемонструвало хорошу прогностичну модель розвитку нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ ($AUC = 0,795 \pm 0,050$; $p < 0,001$).

Згідно з розрахунками за рівнянням (1) встановлено, що при значенні ймовірності $Y > 0,5$, з чутливістю 74,4% та специфічністю 84,6% можна очікувати розвиток нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ.

Таким чином, на основі отриманих даних були визначені суттєві особливості у стані клініко-неврологічних показників, а також характеристик когнітивної та психоемоційної сфер у молодих осіб з АГ. Також визначені особливості функціонування судинного ендотелію, оцінені рівні біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції та їхній зв'язок із неврологічними, когнітивними та психоемоційними порушеннями в обстежених пацієнтів. На підставі результатів дослідження запропоновано біомаркери, які дають змогу прогнозувати розвиток нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ. Розроблено математичну формулу, що її можна застосовувати в рутинній практиці лікарів під час ведення молодих пацієнтів з АГ для скринінгу ризику розвитку в них нейрокогнітивних порушень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, розлади когнітивних функцій, психоемоційні порушення, абдомінальне ожиріння, біомаркери.

ANNOTATION

A.V. Fysenko. Neurocognitive Impairments and Biomarkers Predicting Their Development in Young Adults with Hypertension. – Qualification scientific work submitted as a manuscript.

Thesis submitted for obtaining the Doctor of Philosophy degree in the specialty 222 – “Medicine” (22 – “Health Care”). – V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Ukraine, Kharkiv, 2026.

The dissertation is devoted to improving the effectiveness of the diagnosis and prediction of the development of neurocognitive impairments in young adults with hypertension.

The problem of arterial hypertension (AH) and its associated complications is one of the most significant challenges in modern clinical medicine. It is well established that neurocognitive impairment is among the major disabling neurological disorders that may develop as a consequence of prolonged and uncontrolled AH. Findings from previous studies indicate that the development of severe neurocognitive impairment is, in most cases, the result of long-term pathophysiological changes in the brain occurring long before the appearance of the first clinically significant manifestations. The preclinical stage of severe neurocognitive impairment generally lasts about 20 years, while the onset of the first symptoms typically occurs during the third to fourth decades of life. Therefore, timely diagnosis and treatment of hypertension in young adults may prevent the development and progression of neurocognitive impairment later in life.

Currently, to prevent the spread of severe neurocognitive impairments, the issue of screening for cognitive dysfunction at the early stages of the disease is highly relevant. To this end, biomarkers that enable not only the diagnosis of neurocognitive disorders but also the prediction of their future development have been actively studied in recent years. Such biomarkers allow for the detection of higher brain

function disorders at their reversible stages, when it is still possible to prevent the onset of pronounced cognitive deficit.

Recent studies have demonstrated certain achievements in the development of biomarkers for vascular dementia and Alzheimer's disease. Furthermore, biomarkers of cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and biomarkers for the early detection of cognitive impairments in the elderly are being actively investigated.

However, despite certain achievements in the development of biomarkers for neurocognitive disorders associated with neurodegenerative and dysmetabolic diseases, the issue of developing biomarkers for neurocognitive impairment resulting from hypertension remains incompletely resolved.

To date, only a limited number of biomarkers predicting the development of neurocognitive impairment in hypertension have been identified, primarily those associated with dyslipidaemia, inflammation, and endothelial dysfunction. Therefore, the search for and identification of novel biomarkers remains an important area of research in neurology.

In view of the above, the aim of the study was to improve the effectiveness of the diagnosis and prediction of the development of neurocognitive disorders in young adults with hypertension through the identification of prognostic biomarkers. To accomplish the objectives of the study, 91 young adult patients diagnosed with hypertension were examined. The mean age of the patients was 38.59 ± 4.46 years. The control group consisted of 30 apparently healthy individuals who, according to medical history and clinical examination findings, showed no signs of hypertension. The mean age of the control group was 36.80 ± 3.51 years. In accordance with the aim and objectives of the study, all patients with hypertension were divided into two groups.

The first group (Group 1) comprised 39 patients who scored below 28 points on the MMSE and demonstrated signs of neurocognitive impairment that did not reach the severity of dementia. The mean age of patients in Group 1 was 39.41 ± 4.11 years. The second group (Group 2) comprised 52 patients with hypertension and

without signs of neurocognitive impairment. The mean age of patients in Group 2 was 37.98 ± 4.66 years. No statistically significant differences between the groups with respect to age and sex were identified ($p > 0.05$).

The study utilized clinical-neurological, psychodiagnostic, instrumental, laboratory, and statistical methods. Throughout the study period, patient examinations were conducted in two stages: at the screening stage (Visit 1), and on the first and second days of inpatient treatment (Visit 2). As part of the baseline therapy, patients received antihypertensive agents, as well as lipid-lowering, hypoglycemic, and other drugs as needed, which did not directly affect cognitive functions.

In order to evaluate the peculiarities of clinical and neurological indicators, the patients underwent standard post-clinical fastening. It was revealed that the main neurological syndromes in patients of both groups were cephalic, vestibulo-atactic, astheno-neurotic, insomnia, vertebrogenic, as well as autonomic disorders.

The results of office blood pressure (BP) measurements demonstrated that the mean systolic blood pressure (SBP) was significantly higher in Group 1 compared with Group 2 (164.27 ± 0.85 and 157.61 ± 0.53 mmHg, respectively; $p = 0.028$), whereas no significant differences in diastolic blood pressure (DBP) values were observed (95.43 ± 0.74 and 93.38 ± 0.62 mmHg, respectively; $p = 0.892$).

A study of cognitive functions in young patients with hypertension showed that in the structure of disorders of cognitive functions for MMSE, patients were found to have impaired orientation, verbal disorders memory and medical operations.

Analysis of psycho-emotional symptoms demonstrated that the examined patients were characterised by manifestations of general, physical, and mental asthenia, as well as decreased motivation and reduced physical activity.

The results of ultrasound of the main vessels in young patients with hypertension allowed us to draw conclusions that in both groups, patients were aware of signs of arterial damage that could be associated with hypertension and lead to the appearance neurocognitive deficiency.

In order to assess endothelial status in greater detail, the levels of the vasoactive peptide endothelin-1 (ET-1) and the inflammatory markers hsCRP and IL-6 were evaluated. It was established that serum ET-1 levels in the group of patients with hypertension and neurocognitive impairment exceeded reference values by 4.5-fold and amounted to 13.10 ± 0.74 pg/mL. In the group of patients with hypertension and preserved cognitive function, serum ET-1 levels were 7.95 ± 0.68 pg/mL, exceeding reference values by 3.7-fold. In the control group, the level of this marker was 2.40 ± 0.23 pg/mL and corresponded to reference values. These findings may confirm the role of ET-1 in the pathogenesis of hypertension. Furthermore, elevated serum ET-1 levels in the examined patients may indicate cerebral tissue hypoperfusion developing against the background of endothelial dysfunction.

Analysis of hsCRP demonstrated that, in the group of patients with hypertension and neurocognitive impairment, its serum level was 3.7 ± 0.57 mg/L, which exceeded reference values by 3.7-fold. In the group of patients with hypertension without cognitive impairment, the level of this marker exceeded the reference value by 1.8-fold and amounted to 1.8 ± 0.68 mg/L. In the control group, serum hsCRP levels were within the reference range and amounted to 0.75 ± 0.55 mg/L. Furthermore, biochemical analysis demonstrated that, in the group of patients with hypertension and neurocognitive impairment, serum interleukin-6 (IL-6) levels exceeded reference values by 1.6-fold and amounted to 11.29 ± 0.64 pg/mL. In the group of patients with hypertension without cognitive deficit, the level of this marker exceeded reference values by 1.1-fold and amounted to 7.63 ± 0.38 pg/mL. In the control group, serum IL-6 levels were 4.35 ± 0.48 pg/mL and corresponded to normal values.

Thus, elevated levels of the investigated inflammatory markers in young adults with hypertension may indicate the formation of inflammatory infiltrates within the arterial wall in atherosclerosis, as well as the presence of endothelial dysfunction.

In order to investigate in greater detail the neurological and psycho-emotional disturbances that may be associated with vascular endothelial dysfunction in young adults with hypertension, a correlation analysis was performed to assess the

relationships between biochemical markers of endothelial dysfunction and the studied clinical and laboratory parameters. It was established that higher ET-1 levels were associated with longer duration of hypertension ($r = +0.700$; $p < 0.001$), higher mean SBP values during 24-hour BP monitoring ($r = +0.527$; $p < 0.001$), and higher DBP values during the overall monitoring period ($r = +0.478$; $p < 0.001$), serum total cholesterol levels exceeding reference values ($r = +0.710$; $p < 0.001$), overweight status defined as $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ ($r = +0.492$; $p < 0.001$), abdominal obesity in men defined as waist circumference $\geq 102 \text{ cm}$ ($r = +0.252$; $p < 0.001$), and abdominal obesity in women defined as waist circumference $\geq 88 \text{ cm}$ ($r = +0.228$; $p < 0.001$), reduced cognitive function according to MMSE scores ($r = -0.638$; $p < 0.001$), increased severity of depressive symptoms according to HDRS scores ($r = +0.653$; $p < 0.001$), increased anxiety levels according to STAI-SA and STAI-TA scores ($r = +0.726$; $p < 0.001$ and $r = +0.605$; $p < 0.001$, respectively), as well as elevated serum hsCRP ($r = +0.786$; $p < 0.001$) and IL-6 levels ($r = +0.746$; $p < 0.001$). Higher hsCRP levels were associated with longer duration of hypertension ($r = +0.610$; $p < 0.001$), higher serum total cholesterol ($r = +0.798$; $p < 0.001$) and LDL-C levels ($r = +0.705$; $p < 0.001$), overweight status defined as $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ ($r = +0.658$; $p < 0.001$), reduced cognitive function according to MMSE scores ($r = -0.592$; $p < 0.001$), increased severity of depressive symptoms according to HDRS scores ($r = +0.506$; $p < 0.001$), increased severity of anxiety manifestations according to STAI-SA ($r = +0.579$; $p < 0.001$) and STAI-TA scores ($r = +0.422$; $p < 0.001$), as well as higher serum ET-1 ($r = +0.786$; $p < 0.001$) and IL-6 levels ($r = +0.827$; $p < 0.001$). Higher IL-6 levels were associated with longer duration of hypertension ($r = +0.589$; $p < 0.001$), higher serum total cholesterol ($r = +0.718$; $p < 0.001$) and LDL-C levels ($r = +0.704$; $p < 0.001$), overweight status defined as $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ ($r = +0.616$; $p < 0.001$), reduced cognitive function according to MMSE scores ($r = -0.562$; $p < 0.001$), increased severity of depressive symptoms according to HDRS scores ($r = +0.568$; $p < 0.001$), and higher anxiety levels according to STAI-SA ($r = +0.576$; $p < 0.001$) and STAI-TA scores ($r = +0.383$; $p < 0.001$).

The next stage of the study involved the development of biomarkers for predicting the development of neurocognitive impairment in young adults with hypertension.

To accomplish this objective, the prognostic significance and cut-off values of biochemical markers of endothelial dysfunction, as well as the investigated laboratory and instrumental parameters, were assessed using ROC analysis.

It was established that all three biochemical markers of endothelial dysfunction demonstrated statistical significance in predicting neurocognitive impairment in young adults with hypertension: ET-1 (AUC = 0.884 ± 0.060 ; $p < 0.001$), hsCRP (AUC = 0.940 ± 0.036 ; $p < 0.001$), and IL-6 (AUC = 0.901 ± 0.050 ; $p < 0.001$). hsCRP and IL-6 demonstrated excellent predictive model performance in young adults with hypertension, whereas ET-1 demonstrated good predictive performance. At the same time, serum hsCRP levels demonstrated the highest predictive value.

Calculation of the cut-off values for markers of endothelial dysfunction and inflammation with prognostic significance for the development of neurocognitive impairment demonstrated that serum IL-6 levels ≥ 9.5 pg/mL (sensitivity 70.6% and specificity 89.5%) may predict neurocognitive impairment in young adults with hypertension. For ET-1, the cut-off value was ≥ 11.5 pg/mL (sensitivity 82.4% and specificity 89.5%). The highest prognostic performance was demonstrated for hsCRP levels. It was established that, at serum hsCRP concentrations ≥ 3.5 mg/L, the sensitivity for predicting cognitive impairment in young adults with hypertension was 100.0%, while the specificity was 73.7%.

Assessment of the prognostic significance and cut-off values of the investigated laboratory and instrumental parameters demonstrated that the following variables were statistically significant predictors of the risk of neurocognitive impairment in young adults with hypertension: mean 24-hour pulse pressure (PP), diastolic blood pressure dipping index (DBP DI), blood glucose levels, serum total cholesterol, LDL-C and HDL-C levels, and glomerular filtration rate (GFR). At the same time, it was established that DBP DI (AUC = 0.268 ± 0.057 ; $p < 0.001$), serum HDL-C levels (AUC = 0.357 ± 0.059 ; $p = 0.015$), and GFR (AUC = 0.184 ± 0.044 ;

$p < 0.001$) demonstrated unsatisfactory predictive models. Satisfactory predictive performance was identified for blood glucose levels ($AUC = 0.664 \pm 0.058$; $p = 0.005$), good predictive performance for mean 24-hour pulse pressure ($AUC = 0.715 \pm 0.053$; $p < 0.001$) and serum total cholesterol levels ($AUC = 0.796 \pm 0.049$; $p < 0.001$), and very good predictive performance for serum LDL-C levels ($AUC = 0.812 \pm 0.043$; $p < 0.001$).

Calculation of the cut-off values for the investigated laboratory and instrumental parameters that demonstrated predictive models ranging from satisfactory to very good showed that mean 24-hour pulse pressure (PP) values ≥ 65.5 mmHg may predict the presence of neurocognitive impairment in young adults with hypertension, with a sensitivity of 79.5% and a specificity of 59.6%. In addition, the cut-off values for predicting the development of neurocognitive impairment were ≥ 4.75 mmol/L for blood glucose levels, with a sensitivity of 76.9% and a specificity of 57.7%; ≥ 6.25 mmol/L for serum total cholesterol levels, with a sensitivity of 53.8% and a specificity of 100.0%; and ≥ 4.15 mmol/L for serum LDL-C levels, with a sensitivity of 82.1% and a specificity of 61.5%.

The study also included ROC analysis of hypertension duration as the principal clinical risk factor for neurocognitive impairment in young adults. The results of the ROC analysis demonstrated good predictive performance of hypertension duration with respect to the risk of neurocognitive impairment in young adults ($AUC = 0.784 \pm 0.048$; $p < 0.001$). The cut-off value for predicting neurocognitive impairment in young adults was hypertension duration exceeding 7.5 years, with a sensitivity of 84.6% and a specificity of 65.4%.

The next stage of the study involved the development of a predictive model for determining the probability of neurocognitive impairment in young adults with hypertension.

Based on the obtained data and mathematical calculations, Equation was derived for predicting neurocognitive impairment in young adults with hypertension.

To assess the performance of the developed model, its quality was additionally evaluated in the training sample using ROC analysis. Construction of a

non-regression equation based on a two-factor model including serum LDL-C levels and duration of hypertension demonstrated good predictive performance for the development of neurocognitive impairment in young adults with hypertension ($AUC = 0.795 \pm 0.050$; $p < 0.001$).

According to calculations based on Equation (1), a probability value of $Y > 0.5$ predicts the development of neurocognitive impairment in young adults with hypertension with a sensitivity of 74.4% and a specificity of 84.6%.

Thus, based on the obtained data, significant features of the clinical and neurological status, as well as cognitive and psycho-emotional characteristics, were identified in young adults with hypertension. In addition, the functional characteristics of the vascular endothelium were determined, and the levels of biochemical markers of endothelial dysfunction and their associations with neurological, cognitive, and psycho-emotional disturbances in the examined patients were assessed. Based on the findings of the study, biomarkers enabling prediction of the development of neurocognitive impairment in young adults with hypertension were proposed. A mathematical formula was developed that may be applied in routine clinical practice for screening the risk of neurocognitive impairment in young patients with hypertension.

Keywords: hypertension, endothelial dysfunction, cognitive impairment, psycho-emotional, abdominal obesity, biomarkers.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. **Фисенко АВ.** Особливості змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Український вісник психоневрології*. 2024;32(4(121)):59–63. DOI: [10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11)
2. **Фисенко АВ.** Особливості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Український вісник психоневрології*. 2024;32(1(118)):30–35. DOI: [10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5)
3. **Фисенко АВ, Міщенко ВМ.** Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2026;13(1(33)):34–47. DOI: [10.26565/2312-5675-2026-33-03](https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03)

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. **Фисенко АВ.** Мультидисциплінарний підхід як ефективна парадигма надання психіатричної, неврологічної та наркологічної допомоги під час війни. *Матеріали конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід як ефективна парадигма надання психіатричної, неврологічної та наркологічної допомоги під час війни»*, 2024 Жовтень 17–18; Харків (Україна); 2024.
2. **Фисенко АВ.** Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в умовах викликів сьогодення. *Матеріали конференції з міжнародною участю «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в умовах викликів сьогодення»*, 2025 Жовтень 30–31; Харків (Україна); 2025.
3. **Фисенко АВ.** Неврологія ХХІ століття: сучасні виклики та ефективні рішення. *Матеріали науково-практичної конференції «Неврологія ХХІ століття: сучасні виклики та ефективні рішення»*, 2026 Березень 26–27; Харків (Україна); 2026.

Тези доповідей

1. Міщенко ВМ, Харіна КВ, Дмитрієва ОВ, Здесенко ІВ, **Фисенко АВ**. Клініко-неврологічні особливості перебігу неврологічних синдромів у хворих молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Тези доповідей VI Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»*; 2022 Жовтень 6–8; Харків, Україна. *Український вісник психоневрології*. 2022;30(3(112)):29–30. DOI: [10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-23](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-23)
2. Міщенко ВМ, Харіна КВ, Дмитрієва ОВ, Здесенко ІВ, **Фисенко АВ**. Особливості відновлення рухової активності в післяінсультній реабілітації. *Тези доповідей VI Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»*; 2022 Жовтень 6–8; Харків, Україна. *Український вісник психоневрології*. 2022;30(3(112)):30–31. DOI: [10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-24](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-24)

Стендові доповіді

1. Харіна КВ, **Фисенко АВ**. Фактори ризику розвитку артеріальної гіпертензії у хворих молодого віку. Стендова доповідь. *Матеріали VI Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»*; 2022 Жовтень 6–8; Харків, Україна. Харків; 2022.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У МОЛОДИХ ОСІБ. ПРЕДИКТОРИ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1. Актуальність проблеми розвитку артеріальної гіпертензії у осіб молодого віку.....	32
1.2. Роль артеріальної гіпертензії у розвитку нейрокогнітивних порушень.....	35
1.3. Клінічні особливості судинних нейрокогнітивних порушень при артеріальній гіпертензії.....	39
1.4. Роль біомаркерів у прогнозуванні розвитку нейрокогнітивних порушень.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	53
2.2 Методи дослідження	58
2.2.1 Клініко-неврологічні методи.....	58
2.2.2 Психодіагностичні методи.....	61
2.2.3 Інструментальні методи	65
2.2.4 Лабораторні методи	68
2.2.5 Статистичні методи	70
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИХ, НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АГ.....	72
3.1 Характеристика клініко-неврологічних порушень в осіб молодого віку з АГ	72

3.2 Особливості структури нейрокогнітивних порушень у пацієнтів молодого віку з АГ	87
3.3. Особливості психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з АГ ...	97
Висновки до розділу 3	109
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СТРУКТУРИ СУДИННОЇ СТІНКИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ БІОМАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	112
4.1. Результати оцінки стану судинної стінки за даними ультразвукової доплерографії у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією	112
4.2. Результати аналізу біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією	118
Висновки до розділу 4	127
РОЗДІЛ 5. БІОМАРКЕРИ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ НЕЙРОКОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	131
5.1. Роль біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції ET-1, hsCRP та IL-6 в прогнозуванні розвитку нейрокогнітивних порушень при АГ у осіб молодого віку	131
5.2. Роль лабораторно-інструментальних показників в прогнозуванні розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ	134
5.3. Прогностична модель для визначення імовірності розвитку нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ	137
Висновки до розділу 5	139
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	142
ВИСНОВКИ	158
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	162
ДОДАТКИ	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АТ – артеріальний тиск
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
- ДІ – добовий індекс артеріального тиску
- ДМАТ – добовий моніторування артеріального тиску
- ЕКГ – електрокардіографія
- ЗСА – задня сполучна артерія
- ЗХС – загальний холестерин
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІФА – імуноферментний аналіз
- КТ – комп'ютерна томографія
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- ОТ – окружність талії
- ПАТ – пульсовий артеріальний тиск
- САТ – систолічний артеріальний тиск
- ТГ – Тригліцериди
- УЗДГ – ультразвукова доплерографія
- ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
- ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
- ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу
- ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
- ШПХ – швидкість пульсової хвилі
- АНХ – шкала тривожності за SCL-90-R
- CRP – С-реактивний білок
- DALY – показник, що оцінює сумарний «тягар хвороби» і виражений в кількості років втрачених на поганий стан здоров'я, інвалідність або передчасну смерть

- DEP – шкала депресивності за SCL-90-R
- DSM-5 – Діагностичний і статистичний посібник з психічних розладів
- ET-1 – ендотелін-1
- GSI – загальний індекс дистресу за SCL-90-R
- HbA1c – глікований гемоглобін
- HDRS – опитувальник вираженості психопатологічних симптомів
Гамільтона для оцінки проявів депресії
- HOS – шкала ворожості за SCL-90-R
- hsCRP – високочутливий C-реактивний білок
- IL-1 – Інтерлейкін-1
- IL-6 – Інтерлейкін-6
- INT – шкала міжособистісної сензитивності за SCL-90-R
- max DAT – максимальний показник діастолічного артеріального тиску
- max CAT – максимальний показник систолічного артеріального тиску
- MCR – синдром моторного когнітивного ризику
- MCP-1 – моноцитарний хемоатрактний протеїн-1
- MFI-20 – суб’єктивна шкала астенії
- min DAT – мінімальний показник діастолічного артеріального тиску
- min CAT – мінімальний показник систолічного артеріального тиску
- MMSE – короткий тест для оцінки когнітивних функцій
- NfL – легкі ланцюги нейрофіламентів
- NfP – білки нейрофіламентів
- NO – оксид азоту
- O-C – шкала obsесивно-компульсивних розладів за SCL-90-R
- PAR – шкала паранояльних симптомів за SCL-90-R
- PST – показник загальної кількості позитивних відповідей за SCL-90-R
- PSDI – індекс готівкового симптоматичного дистресу
- PSY – шкала проявів психотизму за SCL-90-R
- SCL-90-R – симптоматичний опитувальник особистісно-емоційних характеристик

SOM – шкала соматизації за SCL-90-R

STAI – шкала тривоги Спілбергера-Ханіна

STAI-SA – шкала проявів особистісної тривоги Спілбергера-Ханіна

STAI-TA – шкала проявів ситуативної тривоги Спілбергера-Ханіна

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Артеріальна гіпертензія (АГ) та пов'язані з нею ускладнення є однією з найбільш значущих проблем у сучасній клінічній медицині [1; 5; 63; 68]. Це обумовлено як розповсюдженістю даного захворювання, так і його значенням в інвалідизації та смертності населення земної кулі, а також економічними витратами, що пов'язаними з лікуванням та реабілітацією цієї групи пацієнтів [1; 5; 6; 9; 61].

Дані ВООЗ свідчать, що близько 1,28 млрд осіб у віці 30–79 років мають підвищений АТ [1; 2]. У країнах Європи від АГ страждають більше 150 млн осіб, а її розповсюдженість серед дорослого населення сягає від 30% до 45% та більше 60% серед населення старше 60 років [3; 4].

Ця проблема є актуальною і для України. За результатами дослідження STEPS встановлено, що майже третина населення країни (34,8%) має підвищений АТ або артеріальну гіпертензію [5; 6]. Частка осіб у віці від 18 до 29 років які мають САТ (≥ 140 мм рт. ст.) та/або ДАТ (≥ 90 мм рт. ст.) або осіб, які приймають антигіпертензивні препарати становить 12,7% (15,9% чоловіків та 9,5% жінок). Також за даними дослідження виявлено, що з віком цей показник неухильно зростає і становить 20,4% осіб (20,4% чоловіків та 20,5% жінок) у віці 30–44 років, 50,6% осіб (53,3% чоловіків та 47,7% жінок) у віці 45–59 років та 71,1% осіб (68,3% чоловіків та 72,1% жінок) у віці 60–69 років [5–7].

Тривалий час невпинне зростання кількості нових випадків захворювання на АГ вчені пов'язували зі старінням населення [16; 28]. Однак, останні роки спостерігається тенденція до збільшення в структурі пацієнтів з АГ частки осіб молодого віку [8; 9]. На думку дослідників, це зумовлено не лише зростанням поширеності факторів, які провокують підвищення АТ (куріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність, надлишкова маса тіла, абдомінальний

тип ожиріння, порушення вуглеводного та ліпідного обміну), а й наслідками сучасного способу життя, одним з яких є хронічний стрес [13; 14; 16; 25; 27; 28; 29; 63]. Результати епідеміологічних досліджень підтверджують, що саме особи молодого та працездатного віку найчастіше зазнають значного стресового навантаження [63].

Відомо, що від тривалої та неконтрольованої АГ страждають майже всі судини організму. Вторинне ураження судинного русла внаслідок гіпертензії спричинює ураження органів-мішеней та розвиток життєвоzagрозливих захворювань [25; 30–31; 33]. Ураження головного мозку спостерігається майже у 44% пацієнтів з АГ, що вдвічі перевищує частоту ураження серця та нирок [36]. Тривале підвищення АТ може призводити як до гострого, так і до хронічного порушення церебральної гемодинаміки. Внаслідок гемодинамічних розладів у речовині мозку відбувається цілий ряд патоморфологічних змін, які з часом призводять до появи неврологічної симптоматики [21; 23; 28; 26; 76; 83; 92].

Одним із головних та соціальнозначимих неврологічних розладів, що розвивається внаслідок АГ, є нейрокогнітивні порушення [55; 58; 111].

Результати проведених досліджень свідчать, що розвиток тяжких нейрокогнітивних порушень у більшості випадків є наслідком тривалих патофізіологічних змін у головному мозку, які відбуваються задовго до перших клінічно значущих ознак [51; 106]. Доклінічна стадія тяжких нейрокогнітивних порушень, як правило, триває близько 20 років, а дебют перших симптомів припадає на третє–четверте десятиліття життя людини [51]. Тому, своєчасна діагностика та лікування АГ у молодих осіб дає змогу попередити розвиток і прогресування нейрокогнітивних порушень у старшому віці.

Наразі з метою запобігання поширенню тяжких нейрокогнітивних порушень досить гостро стоїть питання скринінгу когнітивної дисфункції на ранніх стадіях. Із цією метою протягом останніх років активно вивчають біомаркери, що дають змогу не лише діагностувати нейрокогнітивні розлади, а

й прогнозувати їхній розвиток у майбутньому [106; 110; 116]. Такі біомаркери дозволяють виявляти розлади вищих мозкових функцій ще на оборотних стадіях, коли є можливість запобігти появі вираженого когнітивного дефіциту.

Результати досліджень останніх років свідчать про певні успіхи в розробці біомаркерів судинної деменції та хвороби Альцгеймера [106; 116]. Також активно досліджуються біомаркери когнітивної дисфункції при СД 2 типу та біомаркери для раннього виявлення когнітивних порушень у хворих літнього віку [106; 110; 118; 119].

Однак, незважаючи на певні досягнення у розробці біомаркерів нейрокогнітивних порушень при нейродегенеративних та дисметаболічних захворюваннях, досі залишається не до кінця вирішеним питання розробки біомаркерів нейрокогнітивних порушень при АГ [106; 110]. На сьогодні відомі тільки деякі біомаркери нейрокогнітивних порушень при АГ, які пов'язані з дисліпідемією, запаленням та ендотеліальною дисфункцією. Але, ще багато питань стосовно визначення достовірних біомаркерів є дискусійними та потребують додаткового визначення.

Таким чином, глобальне зростання поширеності АГ та пов'язаних із нею нейрокогнітивних розладів, а також відсутність ефективних стратегій лікування зумовлюють підвищенню попиту на біомаркери для ранньої діагностики та прогнозування розвитку когнітивної дисфункції. Потенційне застосування таких біомаркерів у пацієнтів молодого віку з АГ має першочергове клінічне значення для профілактики нейрокогнітивних розладів у подальшому.

Зв'язок роботи з науковими планами та темами

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до планів науково-дослідних робіт кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та є фрагментом науково-дослідної роботи Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України» «Вивчити особливості формування цереброваскулярних

порушень у хворих молодого віку з артеріальною гіпертензією» (шифр теми НАМН.ЦП.4П.21), науковий керівник – доктор медичних наук, професор В.М. Міщенко.

Мета дослідження

Удосконалення діагностики та прогнозування розвитку нейрокогнітивних розладів в осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією на основі визначення комплексу прогностичних біомаркерів.

Завдання дослідження

1. Вивчити особливості клініко–неврологічних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією в залежності від наявності нейрокогнітивних порушень.

2. Визначити особливості стану когнітивних функцій у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією.

3. Визначити особливості стану психоемоційної сфери у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією.

4. Вивчити особливості структурних змін судинної стінки магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією в залежності від наявності нейрокогнітивних порушень.

5. Дослідити особливості змін кількісного вмісту біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції (ET-1, hsCRP та IL-6) в сироватці крові та встановити їх взаємозв'язок з розвитком нейрокогнітивних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією.

6. Визначити біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія

Предмет дослідження: когнітивні порушення, психоемоційні порушення, кількісний вміст ендотеліну–1, інтерлейкіну–6, високочутливого С–реактивного білка

Методи дослідження

Аналіз медичної документації та даних анамнезу захворювання; клініко–неврологічний; антропометричний – оцінка ІМТ, вимір ОТ; оцінка стану когнітивних функцій – Монреальська шкала (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), короткий тест для оцінки когнітивних функцій ((Mini Mental State Examination), тест запам'ятовування 10 слів, тест за методикою «таблиці Шульте»; оцінка психоемоційного стану – шкала суб'єктивної оцінки астенії–20 (Multidimensional Fatigue Inventory–20), симптоматичний опитувальник особистісно–емоційних характеристик (Symptom Check List–90–Revised), опитувальник вираженості психопатологічних симптомів Гамільтона для оцінки депресії (Hamilton Rating Scale for Depression), шкала тривоги Спілбергера–Ханіна (State–Trait Anxiety Inventory); інструментальні методи – аускультативне вимірювання артеріального тиску, добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукова доплерографія (УЗДГ) магістральних артерій голови та шиї; лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові включаючи дослідження високочутливого С–реактивного білку (hsCRP), ліпідограма, імуноферментний аналіз (ІФА) концентрації ендотеліну–1 (ЕТ-1) та інтерлейкіну–6 (ІЛ-6) в сироватці крові; статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів

На основі результатів проведеного дослідження автором були уточнені та доповнені дані про особливості клінічних проявів нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у осіб молодого віку з АГ.

Доповнені наукові дані щодо факторів, які впливають на ступінь вираженості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень в осіб молодого віку з АГ.

Уточнені наукові дані про частоту та особливості структурних змін у магістральних судинах в осіб молодого віку з АГ.

Доповнені наукові дані про особливості змін кількісного вмісту біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції ET-1, hsCRP та IL-6 у сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ.

Уперше виявлено асоційовану участь біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції ET-1, hsCRP та IL-6 у розвитку клінічної симптоматики у пацієнтів молодого віку з АГ.

Уперше виявлені біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ, а саме: показник кількісного вмісту ET-1, IL-6 та hsCRP у сироватці крові, тривалість АГ, показник середньодобового ПАТ, показник кількісного вмісту глюкози в крові, показник кількісного вмісту ЗХС в сироватці крові, показник кількісного вмісту ХС ЛПНЩ в сироватці крові.

Уперше було розроблено математичну формулу для розрахунку прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ.

Практичне значення отриманих результатів

На основі отриманих даних запропоновані біомаркери для визначення прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ. Оцінка біомаркерів дозволяє прогнозувати ризик розвитку нейрокогнітивних порушень у пацієнтів з АГ, ще на їхніх оборотних стадіях, коли є можливість запобігти появі вираженого когнітивного дефіциту.

Також враховуючи соціально–економічні фактори та доступність аналізу вимірювання ХС ЛПНЩ і оцінки тривалості АГ було запропоновано математичну формулу для скринінгу на ризик розвитку нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ.

Застосування запропонованих біомаркерів та математичної формули для визначення ризику розвитку нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ в рутинній практиці лікарів має велике клінічне значення у профілактиці нейрокогнітивних розладів у подальшому.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати роботи впроваджені в науковий та навчальний процеси Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також у лікувально-діагностичний процес комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», товариство з обмеженою відповідальністю медичний центр «Дельта Мед», комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», філії «Університетська лікарня Харківського національного медичного університету».

Особистий внесок здобувача

Усі наукові результати, викладені в дисертаційній роботі, отримані автором самостійно. Здобувачем проведено аналіз наукових джерел за тематикою дослідження, визначено мету, завдання та методологічні підходи до їх вирішення. Самостійно виконано теоретичні дослідження, узагальнено та систематизовано отримані результати.

Автором розроблено наукові положення, здійснено обробку й інтерпретацію результатів дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Усі наведені в дисертації результати, що становлять її наукову новизну та практичне значення, належать автору особисто.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належить постановка окремих завдань дослідження, участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих даних та підготовці матеріалів до публікації. Ідеї та результати, що належать співавторам, у дисертації не використано без відповідних посилань. Запозичених ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на конгресах, симпозіумах та науково-практичних конференціях: на симпозіумі з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід як ефективна парадигма надання психіатричної, неврологічної та

наркологічної допомоги під час війни» (Харків, 17–18 жовтень 2024р.), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в умовах викликів сьогодення» (Харків, 30–31 жовтень 2025р.), науково-практична конференція «Неврологія XXI століття: сучасні виклики та ефективні рішення» (Харків, 26–27 березень 2026 р.).

Публікації

За результатами роботи було опубліковано 3 наукові праці, з яких одна — у виданні, що індексується в базі даних Scopus.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 201 сторінках друкованого тексту, в тому числі 121 сторінці основного тексту, ілюстрована 37 таблицями та 14 рисунками. Складається із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел інформації, що містить 195 посилань (29 – кирилицею, 166 – латиницею), 2 додатків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У МОЛОДИХ ОСІБ. ПРЕДИКТОРИ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальність проблеми розвитку артеріальної гіпертензії в осіб молодого віку

Артеріальна гіпертензія (АГ) та пов'язані з нею ускладнення є однією з найбільш значущих проблем сучасної клінічної медицини [1; 5; 63; 68]. Це зумовлено декількома чинниками: широкою поширеністю цього захворювання у світі, значною роллю АГ в інвалідизації та смертності населення, а також суттєвими економічними витратами, пов'язаними з лікуванням та реабілітацією даної групи пацієнтів [1; 5; 6; 9; 61].

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що кожен четвертий чоловік та кожна п'ята жінка у світі страждають на гіпертонію [5]. За даними ВООЗ, близько 1,28 млрд пацієнтів віком від 30 до 79 років мають підвищений артеріальний тиск (АТ) [1; 2]. У країнах Європи, від АГ страждають понад 150 млн осіб, а її поширеність серед дорослого населення сягає від 30% до 45% та більше 60% серед населення старше 60 років [3; 4].

Ця проблема є актуальною і для України. Результати дослідження STEPS показали, що майже третина населення країни (34,8%) має підвищений АТ або гіпертензію [5; 6]. Частка осіб віком від 18 до 29 років які мають підвищений систолічний АТ (САТ ≥ 140 мм рт. ст.), та/або діастолічний АТ (ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.) або осіб, які приймають антигіпертензивні препарати становить 12,7% (15,9% чоловіків та 9,5% жінок). Також встановлено, що з віком цей показник неухильно зростає і становить 20,4% (20,4% чоловіків та 20,5% жінок) серед пацієнтів віком 30–44 років, 50,6% (53,3% чоловіків та 47,7% жінок) серед

пацієнтів віком 45–59 років та 71,1% (68,3% чоловіків та 72,1% жінок) серед пацієнтів віком 60–69 років [5–7].

В Україні АГ є не тільки одним із найпоширеніших захворювань, але і одним із найменш діагностованих серед усіх патологій серцево–судинної системи. Результати дослідження STEPS показали, що гіпертензію було вперше діагностовано у третини пацієнтів з підвищеним АТ (33,6%) [6].

Соціальну значущість цієї проблеми надає той факт, що АГ є одним з головних факторів ризику передчасної смерті у всьому світі й робить значний внесок у показник DALY (показник, що оцінює сумарний «тягар хвороби» і виражений в кількості років втрачених на поганий стан здоров'я, інвалідність або передчасну смерть) [10 – 12]. Щорічно АГ стає причиною понад 11 млн смертей у світі [3; 13; 15]. За даними Mensah G., у 2015 році вплив підвищеного САТ спричинив 10,7 млн смертей, що дорівнює 33,2% смертей, пов'язаних з усіма факторами ризику, а DALY становив біля 212 млн від усіх факторів ризику, що визначають цей показник [14]. За результатами 20–річного проспективного дослідження в Україні встановлено, що наявність АГ підвищує ризик загальної смертності в 4,5 раза у чоловіків та у 2,0 раза у жінок [25].

Тривалий час невинне зростання кількості нових випадків захворювання на АГ пов'язували із старінням населення [16; 28]. Однак останні роки спостерігається тенденція до збільшення в структурі пацієнтів з АГ у пацієнтів молодого віку (відповідно до останньої вікової класифікації ВООЗ, до пацієнтів молодого віку належать люди віком від 25 до 44 років) [8; 9]. Така тенденція зумовлена зростанням поширеності факторів, що провокують підвищення АТ, та наслідками сучасного життя, одним з яких є хронічний стрес [27; 28; 29; 63]. Результати проведених епідеміологічних досліджень показали, що найчастіше значного стресового впливу зазнають саме особи молодого та працездатного віку [63]. Також до найбільш важливих і поширених факторів ризику розвитку АГ належать куріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність,

надлишкова вага тіла, абдомінальний тип ожиріння, порушення вуглеводного та ліпідного обміну [13; 14; 16; 25].

Відомо, що ризик виникнення ускладнень та смерті при АГ напряду корелює з кількістю супутніх факторів ризику. Результати проведеного дослідження в ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» показали, що в країні тільки 1% осіб з підвищеним АТ не мають інших факторів ризику, у кожного восьмого пацієнта він поєднується з одним фактором ризику, у кожного четвертого хворого – з двома факторами ризику, у 61% осіб – з трьома та більше факторами ризику. Також було встановлено, що 83% осіб з АГ вживають алкогольні напої, 67% мають гіперхолестеринемію, 48% ведуть малорухомий спосіб життя, 46% страждають від ожиріння, 25% мають низький вміст ліпопротеїнів високої щільності, 23% курять, а близько 20% – мають гіпертригліцеридемію [25].

На сьогодні немає жодних сумнівів щодо впливу АГ на розвиток серцево–судинних захворювань у людей різних вікових груп [35].

Довготривалий час вважалось, що на зростання ризику серцево–судинних захворювань у молодих людей більш значний вплив має підвищення ДАТ [32]. Однак результати досліджень останніх років свідчать на користь того, що ризик серцево–судинних захворювань у даної групи пацієнтів також значною мірою пов'язаний з підвищенням САТ [34]. За даними дослідження CARDIA, яке включало 5000 осіб віком до 40 років і тривало біля 19 років, було встановлено, що ризик серцево–судинних захворювань поступово збільшується з підвищенням АТ. Було показано, що за наявності у молодих осіб САТ ≥ 140 мм рт. ст. ризик серцево–судинних захворювань є вищим у 8,4 рази у порівнянні з нормотензивними особами [35].

Підвищений АТ є одним із головних модифікованих факторів ризику серцево–судинних захворювань [21; 25–27; 30; 68]. Тривала неконтрольована АГ здатна призводити до вторинного ураження таких органів–мішеней, як серце, головний мозок та нирки. Від гіпертензії страждають майже всі судини

організму. Вторинне ураження судинного русла спричинює розвиток таких життєвозагрозливих захворювань, як інфаркт міокарда, мозковий інсульт, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, тощо [25; 30–31; 33]. Тому, окрім своєчасного виявлення підвищеного АТ, також важливим є своєчасна діагностика ураження органів–мішеней [29–30].

Особливе місце в розвитку серцево–судинних захворювань займає безсимптомне ураження органів–мішеней при АГ [24; 30]. На ранніх етапах захворювання ураження серця, нирок, головного мозку та судин протікає асимптомно і може бути виявлене лише за допомогою додаткових методів обстеження [30]. Ураження головного мозку як органа–мішені спостерігається майже у 44% пацієнтів з АГ, що вдвічі перевищує ураження таких органів–мішеней, як серце та нирки [36].

Тривала та неконтрольована АГ може призводити як до гострих, так і до хронічних порушень церебральної гемодинаміки. Внаслідок цього в речовині головного мозку відбувається цілий ряд патоморфологічних змін, які з часом призводять до появи неврологічної симптоматики [21; 23; 28; 26; 76; 83; 92].

1.2 Роль артеріальної гіпертензії у розвитку нейрокогнітивних порушень

Когнітивні функції належать до найбільш складних функцій мозку, за допомогою яких людина здійснює всі процеси раціонального пізнання світу та комунікації [81; 82; 89; 96; 101]. Відомо, що основними складовими вищих мозкових функцій є: сприйняття, пам'ять, праксис, мова, увага, соціальний інтелект та виконавчі функції [49; 50; 96].

Порушення когнітивних функцій є одним із головних соціально значущих неврологічних розладів, що значно знижує якість життя та може призводити до інвалідизації людей. Пацієнти з вираженим порушенням когнітивних функцій потребують постійної медичної, психологічної та соціальної допомоги, що становить значний економічний тягар для країн усього світу [50; 82; 87; 95].

Розлади когнітивних функцій належать до найрозповсюджених захворювань сучасної клінічної медицини. За даними епідеміологічних досліджень, у 2000 році у світі проживало близько 25 млн осіб, які мали тяжкі когнітивні порушення, а у 2020 році їхня кількість становила вже близько 50 млн [48; 54; 88]. Експерти прогнозують, що до 2050 року кількість таких пацієнтів зросте до 114 млн [54; 87].

Таке невпинне зростання нових випадків захворювання, в першу чергу, пов'язано зі збільшенням тривалості життя населення земної кулі та зростанням поширеності факторів, що сприяють розвитку когнітивного дефіциту [48; 68; 87].

Відомо, що нейрокогнітивні порушення можуть виникати при різноманітних неврологічних, соматичних та психічних захворюваннях [84; 88; 99]. Однак, основними причинами їх виникнення є нейродегенеративні, цереброваскулярні та дисметаболічні розлади [23; 82; 99].

Вважається, що найбільш незалежним чинником ризику нейрокогнітивних порушень є вік людини [53; 80]. Вікові розлади когнітивних функцій, у першу чергу, обумовлені інволютивними змінами, які відбуваються у головному мозку, а саме: зменшення маси мозку та кількості синапсів, зміною активності дофамінергічної, норадренергічної, ацетилхолінергічної та інших нейротрансмітерних систем [57; 60; 64]. При нормальному старінні організму зміни когнітивних функцій прогресують доволі повільно та у більшості пацієнтів клінічно проявляються у вигляді легкого або помірного когнітивного дефіциту [51].

За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, судинна етіологія є однією з найчастіших причин деменції у людей похилого віку [107]. До виникнення судинних нейрокогнітивних розладів призводять фактори, що є загальними для усіх цереброваскулярних захворювань: АГ, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, гіпергомоцистеїнемія, ожиріння, хронічний стрес,

куріння, зловживання алкоголем [53; 55; 58; 95; 99]. Значно рідше судинні нейрокогнітивні порушення розвиваються внаслідок ураження судин головного мозку при ревматичних захворюваннях, амілоїдній ангіопатії, вроджених судинних аномаліях, патологіях системи згортання крові та інших захворюваннях серцево–судинної системи [68].

На сьогодні АГ вважається одним із головних модифікованих факторів ризику розвитку порушення когнітивних функцій [55; 58; 111]. Ці дані підтверджують результати епідеміологічних досліджень, які свідчать, що тривале підвищення АТ безпосередньо асоціюється з розвитком когнітивного дефіциту [38; 39; 68; 111].

Попри те, що АГ є модифікованим фактором ризику цереброваскулярних захворювань, її роль у розвитку нейрокогнітивних порушень досі залишається недостатньо вивченою [68; 85; 111].

Відомо, що нейрокогнітивні розлади при АГ найчастіше пов'язанні з судинними змінами у головному мозку [83; 85; 90; 92; 111]. Тривале та неконтрольоване підвищення АТ спричиняє гострі та хронічні порушення церебрального кровообігу, запускає нейрозапальні та атрофічні процеси у головному мозку, сприяє утворенню атеросклерозу [68; 76; 79]. Також в наслідок АГ у речовині головного мозку можуть виникати патоморфологічні зміни у вигляді лакунарних інфарктів та лейкоареозу [76; 83; 92]. Усі ці патологічні процеси лежать в основі розвитку порушення когнітивних функцій при АГ [68; 76; 77; 79; 83; 85; 92].

Через особливості кровопостачання головного мозку типовою локалізацією гіпертензивних лакунарних інфарктів є підкіркові базальні ганглії (таламус, смугасте тіло та ін.), які мають тісний функціональний зв'язок із лобними долями [43; 94; 97]. Дифузне ураження білої речовини також може призводити до дисфункції лобових відділів головного мозку. Це відбувається внаслідок порушення їхніх зв'язків з іншими кірковими та підкірковими церебральними структурами [43; 94; 97]. При такій локалізації уражень у мозку

в клінічній картині найчастіше спостерігаються симптоми рухових порушень, а також нейрокогнітивні та емоційно–поведінкові розлади [94; 97; 100].

Особливе місце в розвитку судинних нейрокогнітивних порушень займає ендотеліальна дисфункція [111]. Відомо, що формування вогнищ лейкоареозу безпосередньо пов'язано з порушенням функції ендотелію, яке розвивається внаслідок гемодінамічного перенавантаження судинної стінки артерій невеликого калібру («пенетратні» артерії) [43]. Ці артерії забезпечують кровопостачання переважно глибинних відділів головного мозку. Ендотеліальна дисфункція призводить до переважання вазоконстрикторних реакцій у мікроциркуляторному руслі, що як наслідок, призводить до хронічної ішемії в глибинних відділах мозку [43; 82; 99; 102].

Велике патогенетичне значення у розвитку дифузного ураження білої речовини має порушення гематоенцефалічного бар'єру, що також відбувається внаслідок ендотеліальної дисфункції [94; 99; 102].

Субклінічними ознаками ураження судин при АГ є підвищення жорсткості великих артерій, зміни параметрів пульсової хвилі, зростання центрального пульсового тиску, зміни параметрів товщини комплексу інтіма–медіа (KIM) та порушення балансу біохімічних показників [82; 86; 93].

Дані проведених досліджень свідчать, що розвиток тяжких нейрокогнітивних порушень у більшості випадків є наслідком тривалих патофізіологічних змін у головному мозку, які розпочинаються ще задовго до появи перших клінічно значимих ознак [51; 106]. Доклінічна стадія тяжких нейрокогнітивних порушень може тривати біля 20 років а дебют перших симптомів когнітивних розладів припадає на третє – четверте десятиліття життя людини [51].

Тому, своєчасна діагностика та лікування АГ у молодих осіб дозволяє попередити розвиток та прогресування нейрокогнітивних порушень у більш старшому віці.

1.3 Клінічні особливості судинних нейрокогнітивних порушень при артеріальній гіпертензії

Відповідно до останнього перегляду Посібника з діагностики та статистики психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–DSM)–5 під терміном «нейрокогнітивні порушення» розуміють зниження однієї чи кількох вищих мозкових функцій (сприйняття, пам'ять, праксис, мова, увага, соціальний інтелект, керуючі функції) у порівнянні з преморбідним рівнем [49; 50; 96].

Когнітивні порушення згідно з DSM–5 класифікуються за ступенем тяжкості. Згідно з цією класифікацією, виділяють: легкий нейрокогнітивний розлад (малий нейрокогнітивний розлад), деменцію (великий нейрокогнітивний розлад) та делірій [49; 114].

Легкий нейрокогнітивний розлад характеризується незначним зниженням однієї або декількох когнітивних функцій порівняно з попереднім рівнем, що підтверджується скаргами пацієнта, даними найближчого оточення, результатами нейропсихологічного тестування або клінічної оцінки. Такі порушення не позбавляють людину здатності до незалежної повсякденної діяльності, однак ця діяльність може вимагати від неї більших зусиль, ніж раніше [49; 50].

Великий нейрокогнітивний розлад супроводжується значним зниженням однієї або кількох когнітивних функцій, що призводить до втрати незалежності людини у повсякденному житті [49; 50].

На відміну від малих і великих нейрокогнітивних розладів, делірій є тимчасовим станом, який характеризується сплутаністю свідомості, розладами уваги, сприйняття, мислення, емоційно–афективними та іншими нейропсихічними симптомами [50; 114].

Внаслідок патогенетичних особливостей формування нейрокогнітивних порушень при АГ (ураження базальних гангліїв та глибинних відділів білої речовини, дифункція передніх відділів головного мозку тощо.), провідне місце

в структурі судинних нейрокогнітивних порушень займають розлади пізнавальних процесів та виконавчих функцій [82; 107; 111].

Відомо, що ключову роль у формуванні пізнавальних процесів відіграють базальні ганглії та глибинні відділи білої речовини головного мозку [103; 104]. Тому судинні нейрокогнітивні порушення при АГ, як правило, проявляються зниженням темпу пізнавальної діяльності (брадифренія), нестійкою концентрацією уваги, порушенням керуючих функцій (зниженням інтелектуальної гнучкості, зниженням когнітивного контролю, зниженням критики), порушенням пам'яті за типом недостатності відтворення та розладами праксису у вигляді конструктивної диспраксії [82; 103; 104].

Дисфункція передніх відділів головного мозку при АГ призводить до розладів виконавчих функцій, які клінічно проявляються у вигляді порушення цілепокладання, зниження концентрації уваги та розладів перемикання уваги [82; 107].

На сьогодні не виникає жодних сумнівів, що АГ є одним із провідних модифікованих факторів ризику розвитку нейрокогнітивних порушень [55; 58]. Це підтверджено результатами епідеміологічних досліджень, які свідчать, що тривале підвищення АТ на пряму асоціюється з розвитком когнітивного дефіциту [38; 39; 68]. Однак, дані систематичних оглядів показали, що більшість цих досліджень присвячені вивченню взаємозв'язку між АГ та розладами когнітивних функцій у осіб середнього та похилого віку, і лише поодинокі дослідження вивчали розвиток когнітивного дефіциту у осіб молодого віку [68; 92; 99].

Результати Фрамінгемського дослідження показали, що у осіб середнього віку без наявності в анамнезі гострого порушення мозкового кровообігу збільшення САТ та/або ДАТ на кожні 10 мм рт. ст. призводило до достовірного зниження показників когнітивних функцій, зокрема пам'яті та уваги [67]. L. Launer та співавт. за результатами проведеного дослідження з залученням 3700 осіб із АГ показали, що при наявності САТ ≥ 160 мм рт. ст. у середньому

віці ризик розвитку нейрокогнітивних порушень через 25 років зростає більше ніж у 2 рази за показниками інтегральних когнітивних функцій [45]. Достовірний взаємозв'язок між АГ та когнітивними розладами було встановлено в дослідженні Honolulu–Asia Aging Study [42; 56]. Дане дослідження тривало 30 років і включало 3735 осіб у віці від 45 до 50 років. Його результати показали, що підвищення САТ на кожні 10 мм рт. ст. збільшувало ризик розвитку помірних нейрокогнітивних порушень на 7%, а тяжких на 16% [42; 56]. I. Skoog та співавт. за результатами 15-ти річного спостереження встановили, що у осіб старше 70 років з вихідними високими показниками АТ (180/100 мм рт. ст. і вище) існувала достовірна кореляція з ризиком розвитку виражених нейрокогнітивних порушень [37; 40]. Також достовірний взаємозв'язок між АГ та станом когнітивних функцій виявили P. Elias та співавт. Вони довели, що підвищення АТ на кожні 10 мм рт. ст. у середньому віці призводило до загального погіршення когнітивних функцій, зокрема зниження візуально–просторових здібностей та «рухливості» інтелекту, через 20 років [71]. S. DeBette та співавт. встановили, що для осіб із АГ (САТ ≥ 140 мм рт. ст.) були характерні більш високі темпи щорічного зниження виконавчих функцій [73]. Цікаві дані наведені S. Kohler та співавт. Вони виявили, що у осіб середнього віку з АГ через 6 та 12 років від початку хвороби спостерігалось достовірне зниження виконавчих функцій та швидкості обробки інформації у порівнянні з особами відповідної вікової групи, що не мали проблем з АТ [70]. В дослідженні ARIC study у осіб з АГ (САТ ≥ 160 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.) також були встановлені більш низькі показники швидкості когнітивних процесів та мови у порівнянні з особами, які не мали проблем з АТ [66].

Результати поодиноких досліджень присвячених вивченню нейрокогнітивних порушень в осіб молодого віку з АГ також представляють великий науковий та практичний інтерес. [68; 91; 98]. За результатами дослідження Uppsala Longitudinal Study of Adult Men було встановлено, що серед 2268 залучених осіб молодого віку у 349 в подальшому розвилися тяжкі

нейрокогнітивні порушення. Їх виникнення дослідники пов'язували з тривалим підвищенням САТ. Тривалість спостереження в даному дослідженні становила 40 років [59]. За даними дослідження CARDIA, у якому приймали участь 3146 пацієнтів віком від 18 до 30 років встановлено, що високий рівень САТ був достовірно пов'язаний з гіршими показниками когнітивних функцій за тестами вербальної пам'яті, виконавчих функцій та швидкості обробки інформації через 25 років від початку спостереження (середня тривалість спостереження становила 30 років) [68; 72]. Стан когнітивних функцій у молодих осіб з АГ також вивчали А. Shehab та команда. В проведеному дослідженні було оцінено вплив «білого халата» та АГ помірного ступеню на розвиток нейрокогнітивних порушень у пацієнтів молодого віку (середній вік обстежених осіб становив $38,2 \pm 10,8$ років). За результатами 24-годинного моніторингу АТ та за результатами оцінки когнітивного статусу було виявлено достовірне зниження когнітивних функцій у вигляді розладів пам'яті у пацієнтів з АГ «білого халату», а також у вигляді сповільнення реакції у пацієнтів з АГ помірного ступення [41]. Досить цікаві данні представили S. Waldstein та співавт [74]. У своєму дослідженні вони порівнювали 123 чоловіка різних за віком, що страждали від АГ та не приймали терапію. Результати нейропсихологічного тестування показали, що найбільш виражені порушення з боку пам'яті, зорово-просторових здібностей та швидкості обробки інформації були у молодих чоловіків (23–40 років) у порівнянні з чоловіками середнього віку (41–56 років) [74]. Wharton W. та спіавт. також виявили достовірний взаємозв'язок між показниками АТ та виконанням завдань на зорово-просторову увагу у 105 осіб молодого віку (середній вік обстежених осіб становив 19,25 років) [78].

Відомо, що нейрокогнітивні порушення при цереброваскулярних захворюваннях часто поєднуються з такими психоемоційними розладами, як депресія та тривога [105; 113]. Кожен з цих симптомів може посилювати один одного, утворюючи «порочне коло» [113]. Нейрокогнітивні порушення на тлі вираженої депресії або тривожного розладу часто мають транзиторний

характер. Однак при депресивних розладах можуть порушуватись процеси нейропластичності, зокрема зменшуватись кількість синапсів, знижуватись швидкість передачі імпульсів та зменшуватись кількість нейронів [107; 108]. Тому обов'язковим елементом в диференціальній діагностиці пацієнтів з цереброваскулярною патологією є скринінг на наявність тривожних та депресивних розладів [107; 113].

1.4 Роль біомаркерів у прогнозуванні розвитку нейрокогнітивних порушень

Наразі, з метою запобігання розповсюдженості тяжких нейрокогнітивних порушень, досить гостро постає питання виявлення когнітивної дисфункції ще на ранніх стадіях захворювання. Актуальність даної проблеми підкреслюється тим, що патологічні процеси у головному мозку розвиваються досить повільно протягом кількох років або навіть десятиліть і протікають без вираженої клінічної симптоматики. Виражена когнітивна дисфункція найчастіше проявляється вже при незворотних патологічних змінах [51; 106; 110].

На сьогодні у світі не існує жодного доказового методу лікування, який дозволив би повністю усунути вже розвинуті виражені нейрокогнітивні порушення [106; 115; 116; 120]. Однак, вже розроблені певні терапевтичні методи, які можуть позитивно впливати на потенційно оборотні синдроми когнітивної дисфункції, що безпосередньо пов'язані з підвищеним ризиком розвитку деменції [106; 112; 120]. Більшість з таких методів спрямовано на корекцію модифікованих факторів ризику розвитку вираженої когнітивної дисфункції (наприклад: ожиріння, АГ, цукровий діабет, куріння, зловживання алкоголем, депресивні та тривожні розлади, недостатня фізична активність, соціальна ізоляція тощо.), а також на підтримку когнітивного резерву [106; 115; 117; 120].

Упродовж останніх років активно вивчаються біомаркери, що дозволяють не тільки діагностувати нейрокогнітивні розлади, але й прогнозувати їх розвиток у майбутньому [106; 110; 116]. Такі біомаркери дозволяють виявляти

розлади вищих мозкових функцій ще на їх оборотних стадіях, коли є можливість запобігти появі вираженого когнітивного дефіциту.

Дані мета-аналізів свідчать про певні успіхи у розробці біомаркерів судинної деменції та хвороби Альцгеймера [106; 116]. Також активно досліджуються біомаркери когнітивної дисфункції при ЦД 2 типу та біомаркери для раннього виявлення когнітивних порушень у літніх людей [106; 110; 118; 119]. Однак, попри певні досягнення у цій проблемі, досі залишається не вирішеним питання розробки біомаркерів нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку [106; 110].

Відомо, що більшість біомаркерів нейрокогнітивних порушень при різних патологічних станах базуються на патофізіологічних, патогенетичних та біохімічних механізмах формування цих захворювань [116; 118; 119]. Це, своєю чергою дає можливість класифікувати їх як: клінічні біомаркери (показники отримані за даними фізикального, неврологічного, психодіагностичного огляду та ін.), біохімічні біомаркери (біомаркери сироватки крові, ліквору, слини та ін.), нейровізуалізаційні біомаркери (показники отриманні за даними КТ, МРТ), генетичні біомаркери (визначення генів, залучених до розвитку цереброваскулярних захворювань та ін.) [116; 118; 119].

Результати багатьох досліджень свідчать про те, що маркери хронічного запалення безпосередньо пов'язані з підвищеним ризиком зниження когнітивних функцій та розвитком деменції [106; 141; 149; 151; 154; 156; 158]. В проведеному дослідженні Bai A. та співавт. встановили, що більш високий рівень С-реактивного білку (CRP) в сироватці крові асоціювався з синдромом моторного когнітивного ризику (MCR) та порушенням пам'яті у осіб старше 60 років. При цьому автори зазначали, що MCR у обстежених осіб проявлявся у вигляді уповільнення ходи та суб'єктивних скаргах на порушення когнітивних функцій [149]. Adriaesen W. та співавт. за результатами дослідження в якому приймали участь 415 осіб у віці ≥ 80 років довели, що підвищений рівень IL-6 мав прямий зв'язок зі зниженням когнітивних та фізичних функцій [158]. Схожі дані отримали Diniz B. та співавт. Вони встановили, що особи з порушеними

когнітивними функціями мали значно вищі рівні сироваткового IL-6 у порівнянні з контрольною групою [154]. За даними мета-аналізу п'яти перехресних досліджень (n=3101) також було встановлено, що високі рівні IL-6 та CRP були пов'язані зі зниженням когнітивних функцій та MCR [156].

У діагностиці нейрокогнітивних порушень велике значення має також визначення рівнів маркерів нейродегенерації [106]. За даними досліджень встановлено, що підвищений ризик розвитку нейрокогнітивних порушень пов'язаний з такими маркерами нейродегенерації, як білки нейрофіламентів (NfP) [106]. У фізіологічних умовах ці білки постійно продукуються нейронами в незначній кількості, але при нейроаксональному пошкодженні їх рівень значно збільшується у лікворі та сироватці крові [106; 148].

На сьогоднішній день найбільш вивченим серед усіх типів NfP є легкі нейрофіламенти (NfL) [106; 153; 158]. Біомаркери NfL, на ряду з амілоїд- β та тау-протеїном, широко використовуються для діагностики та визначення стадії хвороби Альцгеймера [150]. Результати досліджень свідчать, що NfL також може бути корисним для виявлення різних доклінічних стадій нейрокогнітивних порушень та прогнозування випадкового когнітивного зниження [106; 150].

De Wolf F. та співавт., за результатами 14-річного дослідження, в якому взяли участь 4444 особи віком ≥ 55 років без ознак нейрокогнітивних розладів встановили, що вищі рівні NfL у плазмі крові асоціювались з підвищеним ризиком розвитку деменції або хвороби Альцгеймера в майбутньому. Також було показано, що рівень NfL у пацієнтів, у яких згодом розвилась хвороба Альцгеймера, зростав в 3,4 рази швидше, ніж у контрольній групі, а перше достовірне збільшення рівня цього біомаркеру відбулось за 9,6 років до встановлення діагнозу [106; 150]. За даними інших досліджень більш високі рівні NfL у плазмі крові та у лікворі були пов'язані з нижчими оцінками за шкалою MMSE та розладами виконавчих функцій [106; 161; 164].

Доведено, що більшість факторів серцево-судинного ризику сприяють розвитку нейрокогнітивних порушень і деменції [112; 115; 120; 152]. Одним із

найбільш значущих маркерів серцево–судинного ризику, який пов’язаний з атеросклеротичним ураженням судин є дисліпідемія [25; 30; 36; 160]. Результати досліджень свідчать, що рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) є не лише індикаторами ліпідного обміну, але і можуть виступати в якості потенційних прогностичних біомаркерів нейрокогнітивних порушень та хвороби Альцгеймера [110; 160; 162; 163].

Систематичний огляд менделівських рандомізованих досліджень показав, що вищі рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ у сироватці крові були напряду пов’язані з ризиком розвитком хвороби Альцгеймера, тоді як вищий рівень ХС ЛПВЩ, навпаки асоціювався з меншою частотою захворювання [110;162]. Reitz С. та співавт. також встановили, що показники ліпідного профілю можуть виступати в якості біомаркерів нейрокогнітивних порушень. Вони довели, що вищі рівні ХС ЛПВЩ (>55 мг/дл) у осіб похилого віку були пов’язані зі зниженим ризиком розвитку хвороби Альцгеймера та появою нейрокогнітивних розладів [160; 163].

Останніми роками значна увага вчених прикута до вивчення прогностичних біомаркерів нейрокогнітивних розладів у осіб з ЦД [110]. Наразі найбільш активно вивчаються показники, які пов’язані з метаболічними змінами, запальною реакцією та нейродегенерацією, що супроводжують ЦД [110; 159; 167 – 175].

Відомо, що такі метаболічні розлади, як гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, гіпоглікемія та гіперглікемія, можуть значно погіршувати когнітивні здібності у осіб із ЦД [110; 159].

У низці досліджень було показано, що гіперінсулінемія та інсулінорезистентність мають прямий зв’язок зі зниженням когнітивних функцій [110; 159]. Umegaki Н. та спіавт. встановили, що вищий рівень інсуліну в плазмі крові та наявність інсулінорезистентності асоціювалися зі значним зниженням уваги, порушенням виконавчих функцій і погіршенням пам’яті у

літніх осіб, які страждали на ЦД 2 типу [165; 168]. Результати інших досліджень свідчать, що інсулін може відігравати значну роль у процесах пізнання – зокрема, шляхом регуляції цереброкортикальної активності та мозкового метаболізму [110; 165; 167 – 169]. Таким чином, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія вважаються визнаними факторами ризику нейрокогнітивних порушень, незалежно від наявності ЦД [110; 166; 169].

Гіпоглікемія, що виникає як ускладнення внаслідок прийому цукрознижувальної терапії, також розглядається як один із факторів ризику розвитку деменції [110]. За результатами різних досліджень встановлено, що особи з ЦД, які мали епізоди гіпоглікемії, характеризувалися достовірно вищим ризиком розвитку деменції [110; 170; 172; 173]. При цьому ризик розвитку деменції збільшувався пропорційно до кількості епізодів гіпоглікемії [110; 173]. Результати популяційного ретроспективного когортного дослідження за участю 5966 осіб, які перенесли принаймні один епізод гіпоглікемії, показали, що гіпоглікемія на пряму пов'язана з підвищеним ризиком розвитку деменції та хвороби Альцгеймера з коефіцієнтами ризику 1,26 та 1,28 відповідно [175].

Гіперглікемія на тлі ЦД 2 типу також може бути тісно пов'язаною зі зниженням когнітивних функцій [110]. Відомо, що гіперглікемія здатна викликати патологічні зміни у нейронах, а також призводити до мікросудинних змін та системного запалення, що у свою чергу сприяє порушенню вищих мозкових функцій [110; 174]. Результати опублікованих досліджень засвідчують, що у осіб із гострою гіперглікемією на тлі ЦД 2 типу спостерігалось достовірне зниження пам'яті, уваги, швидкості обробки інформації, а також розлади мовних навичок та зміни емоційного стану [110; 176–177].

Актуальною проблемою сьогодення, яка активно досліджується й обговорюється в науковій спільноті є визначення біомаркерів, що дають змогу діагностувати та й прогнозувати розвиток нейрокогнітивних порушень на тлі АГ [68; 91; 98; 106; 110; 118; 119]. Це обумовлено тим, що АГ є одним з

найголовніших факторів, що призводить до появи когнітивного дефіциту [55; 58; 111].

У процесі встановлення біомаркерів нейрокогнітивних порушень при АГ особливу роль відіграють патофізіологічні механізми формування цереброваскулярних розладів [57; 60; 64; 146].

Вже доведено, що одним із головних механізмів розвитку нейрокогнітивних порушень є зміни структури та функціональних особливостей судинного ендотелію [57; 64; 121]. На патофізіологічному рівні ендотеліальна дисфункція характеризується дисбалансом між вазоактивними біологічними речовинами за рахунок збільшення продукції вазоконстрикторів [122; 125; 155]. Такий дисбаланс між вазоактивними речовинами сприяє розвитку вазоспазму, хронічних порушень мікроциркуляції та гіперперфузії мозку [122; 155].

Результати мета-аналізу IPD (n=9414 осіб у віці від 54 до 93 років), у якому вивчався зв'язок плазмових біомаркерів ендотеліальної дисфункції з розвитком нейрокогнітивних порушень, показали, що вищий зведений показник ендотеліальної дисфункції був напряду пов'язаний із гіршою ефективністю виконавчих функцій, а також зі зниженням швидкості обробки інформації, зниженням показників пам'яті та уваги [178].

Велика кількість досліджень, присвячених вивченню ендотеліальної дисфункції, включає оцінку біомаркера ET-1 [122; 181–184]. Даний біомаркер є одним із найпотужніших вазоконстрикторних пептидів, який продукується ендотеліальними клітинами [122; 179; 187]. Його вазоконстрикторна активність майже у 10 разів вища, ніж у ангіотензину-ІІ.

Відомо, що ET-1 не накопичується в клітинах судинного ендотелію, проте доволі швидко утворюється під впливом таких факторів, як адреналін, ангіотензін-ІІ, вазопресин, цитокінів та мехонічної дії. Результати чисельних досліджень, присвячених вивченню ET-1, свідчать, що в нормальних фізіологічних умовах концентрація даного пептиду діє на ендотеліальні рецептори, викликає вивільнення факторів релаксації, а більш висока його

концентрація активує рецептори в гладком'язових клітинах, стимулюючи тим самим стійку вазоконстрикцію [122; 178; 180; 182]. Ці данні підтвержують, що висока концентрація ET-1 в крові також може виступати в якості потенційного біомаркера наявної гіпоперфузії головного мозку, що, у свою чергу, індукує запальну та нейротоксичну реакцію [125; 129; 181; 184].

Важливе значення в оцінці ендотеліязалежної регуляції судинного тону має також оксид азоту (NO) [122; 134; 137]. У відповідь на пошкодження, ендотелій судин виробляє цілий ряд амінопептидів, яким властивий вазоконстрикторний ефект. Припускають, що саме NO виступає в ролі антагоніста і виконує вазодилататорну дію [124]. Також NO є медіатором, що інгібує агрегацію тромбоцитів та адгезію їх до судинної стінки [131]. При дефіциті NO в ендотелії відбувається виражена вазоконстрикція, агрегація та адгезія тромбоцитів та проліферація гладком'язових клітин, що сприяє розвитку хронічної ішемії головного мозку [127; 131]. Однак, нестабільність NO не дозволяє використовувати його у чистому вигляді як біомаркер ендотеліальної дисфункції. Це обумовлено тим, що NO окислюється в нітрит (NO^{2-}) та нітрат (NO^{3-}). Тому, концентрацію NO можна визначити виключно за допомогою спектрофотометрії, вимірюючи в крові рівень NO_2 [122; 134; 137].

Вже доведено, що провокуючим фактором виникнення та розвитку атеросклерозу є запальний процес, який розвивається внаслідок хронічного пошкодження ендотелію [190]. Формування запальних інфільтратів у стінці судин супроводжується змінами рівня моноцитарного хемоаттрактного протеїну-1 (MCP-1) [185; 186]. Встановлено, що MCP-1 бере участь в активації клітинних механізмів імунної відповіді, а також забезпечує міграцію фагоцитів у вогнище запалення [186]. Однак, MCP-1 не продукується безпосередньо у судинній стінці – його синтез активують інтерлейкін-1 (IL-1) та IL-6, фактор некрозу пухлин – α , γ -інтерферон [189]. Тому ці біомаркери можуть розглядатися як індикатори вираженості ендотеліальної дисфункції [179; 182; 195].

На сьогодні одним із найточніших та найбільш доступних методів оцінки вираженості ендотеліальної дисфункції у клінічній практиці є ультразвукова доплерографія (УЗДГ) магістральних артерій [125; 129; 188; 295]. Відомо, що головними ознаками ураження судин при АГ є: зміни параметрів товщини КІМ, підвищення жорсткості артерій, зміни параметрів пульсової хвилі та зростання центрального пульсового тиску [82; 86; 93].

Згідно з чисельними науковими працями, товщина КІМ є маркером субклінічного атеросклерозу та пов'язана зі зниженням когнітивної функції [191; 192]. Результати мета-аналізу 19 обсерваційних та 15 лангітюдних досліджень показали, що збільшення товщини КІМ у осіб літнього віку з АГ має зв'язок зі зниженням когнітивних функцій [192]. Вчені припускають, що у пацієнтів з АГ внаслідок авторегуляторної вазоконстрикції відбувається потовщення внутрішньої (інтіма) та середньої (медіа) судинної оболонки, зменшення просвіту судин і збільшення позаклітинного матриксу [111]. Дані зміни сприяють прогресуванню атеросклерозу та розвитку гіперперфузії головного мозку [82; 98; 111; 192].

Pase M. та спіавт. припускають, що показник артеріальної жорсткості може виступати в якості біомаркера когнітивної дисфункції [144; 193; 194]. Відомо, що АГ має прямий зв'язок із підвищенням артеріальної жорсткості. Втрата артеріальної еластичності впливає на тонус судин, що призводить до зниження розтяжності стінок і, відповідно, – до збільшення жорсткості. Такі зміни в судинній стінці впливають на мікроциркуляцію та сприяють розвитку гіперперфузії головного мозку [193]. Швидкість пульсової хвилі (ШПХ) є простим та неінвазивним методом кількісної оцінки артеріальної жорсткості. Alvarez–Bueno C. та спіавт., проаналізувавши 29 поперечних та 9 лангітюдних досліджень виявили, що підвищення індексу ШПХ асоціюється зі зниженням пам'яті та виконавчих навичок у осіб середнього та літнього віку [194].

Таким чином, проблема визначення біомаркерів нейрокогнітивних порушень залишається однією з найбільш значущих у сучасній клінічній медицині. Це пов'язано з невідомим зростанням нових випадків захворювання

та відсутністю доказових методів лікування, які дозволяють повністю усунути виражені нейрокогнітивні порушення. Також актуальність даної проблеми обумовлена тим, що патологічні зміни в головному мозку, які призводять до появи нейрокогнітивних порушень розвиваються досить повільно протягом декількох років або навіть десятиліть і протікають без клінічно вираженої симптоматики, а виражені ознаки з'являються вже при незворотних патологічних змінах.

Результати досліджень останніх років свідчать про певні успіхи у розробці біомаркерів судинної деменції та хвороби Альцгеймера, а також когнітивної дисфункції при ЦД 2 типу та біомаркерів для раннього виявлення нейрокогнітивних порушень у осіб літнього віку.

Однак, досі залишається відкритим питання відносно розробки біомаркерів нейрокогнітивних порушень при АГ.

Глобальне зростання розповсюдженості АГ та пов'язаних з нею нейрокогнітивних розладів, а також відсутність ефективних стратегій лікування сприяють підвищенню попиту на біомаркери для ранньої діагностики та й прогнозування. Потенційне застосування таких біомаркерів, у осіб молодого віку з АГ, має першочергове клінічне значення у профілактиці прогресування когнітивної дисфункції в подальшому. На сьогодні відомі тільки деякі біомаркери нейрокогнітивних порушень при АГ, які пов'язані з дисліпідемією, запаленням та ендотеліальною дисфункцією. Але, ще багато питань стосовно визначення достовірних біомаркерів залишаються дискусійними та потребують додаткового визначення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведено на базі відділення судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П. В. Волошина Національної академії медичних наук України» (м. Харків).

Робота проводилась із дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження (1964–2013 рр.), Конвенції Ради Європи «Про права людини та біомедицину» (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, діючого в Україні законодавства, закону України «Про лікарські засоби» (1996 р., ст. 7,8, 12), принципів ICH GCP (2008 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями. Дотримання морально–біоетичних норм при проведенні дослідження засвідчила комісія з питань етики та біоетики Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна (протокол №6/2 від 10.06.2026).

Перед початком дослідження усі учасники були проінформовані про мету, завдання та методи дослідження, а також про потенційну користь, ризик і можливий дискомфорт при проведенні діагностики та лікування. Перед початком дослідження у всіх пацієнтів було отримано добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні. Також усі пацієнти були проінформовані про важливість модифікації факторів серцево–судинного ризику і дотримання режиму прийому медикаментозної терапії.

2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика обстежених пацієнтів

У дослідженні взяли участь 91 пацієнт (51 чоловіків та 40 жінок) молодого віку (від 29 до 44 років) з АГ. Середній вік пацієнтів становив $38,59 \pm 4,46$ років. До контрольної групи увійшло 30 умовно здорових осіб (53,3% чоловіків та 46,7% жінок) у яких за даними анамнезу та клінічного огляду були відсутні ознаки наявності АГ. Середній вік у осіб контрольної групи становив $36,8 \pm 3,51$ років.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження стали:

1. Молодий вік пацієнта (від 25 до 44 років (відповідно до сучасної вікової класифікації ВООЗ)) [8];
2. Наявність первинної АГ (за даними офісного вимірювання АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.) [9; 25; 27; 29; 30; 126; 128];
3. Наявність особисто підписаної інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були:

1. За даними анамнезу та клінічного огляду наявність: раніше перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу або черепно–мозкової травми, інфекційних захворювань центральної нервової системи, клінічно значимих захворювань серця (стенокардія, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, гіпертрофічна кардіоміопатія, аортальний та мітральний стеноз, вроджені та набуті вади серця та ін.), хронічного захворювання нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73м²), гострих інфекційних та запальних захворювань, злоякісного новоутворення;
2. Наявність виражених нейрокогнітивних порушень (оцінка за шкалою MMSE < 24 балів);
3. Наявність істотних проявів тривоги (оцінка за шкалою тривоги Спіберга–Ханіна: реактивна тривога – ≥ 46 балів, особистісна тривога – ≥ 46 балів);

4. Наявність істотних проявів депресії (оцінка за шкалою депресії Гамільтона ≥ 28 балів);
5. Вагітність або період лактації;
6. Зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами.

За весь період дослідження обстеження пацієнтів проводилось у 2 етапи: на етапі скринінгу (візит 1) та в 1-й та 2-й день стаціонарного лікування (візит 2). Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-інструментальне дослідження, що включало: збір скарг та анамнезу захворювання, фізикальне, клініко-неврологічне та психодіагностичне обстеження, клініко-лабораторні та інструментальні дослідження. Дизайн дослідження наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Дизайн дослідження

Оцінка	Візит 1	Візит 2
1	2	3
Збір скарг	+	
Оцінка даних анамнезу життя та хвороби	+	
Оцінка соматичного стану	+	
Офісне вимірювання АТ	+	
Добове моніторування АТ		+
Оцінка антропометричних показників		+
Оцінка неврологічного статусу		+
Оцінка за шкалою MMSE	+	
Оцінка за тестом «запам'ятовування 10 слів»		+
Оцінка за методикою «таблиці Шульте»		+
Оцінка депресивних порушень за шкалою Гамільтона	+	
Оцінка проявів тривоги за шкалою Спілберга-Ханіна	+	
Оцінка астенії за шкалою MFI-20		+
Оцінка емоційно-особистісних характеристик за методикою SCL-90-R Derogatis		+

Продовження табл. 2.1

1	2	3
Електрокардіографія		+
Ультразвукове дослідження судин		+
Лабораторне загальне клінічне дослідження крові та сечі		+
Лабораторне клінічне дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, IL-6, hsCRP)		+

Діагноз АГ та лікувальна тактика встановлювалися відповідно до рекомендацій міжнародного товариства гіпертензії (2020 року), згідно Клінічної настанови асоціації кардіологів України «Артеріальна гіпертензія» № 128 від 2017 року, згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого наказом МОЗ України №384 від 24 травня 2012 року [25; 129; 131]. Тривалість лікування пацієнтів в середньому складала $10,0 \pm 0,8$ діб. У складі базової терапії пацієнти отримували антигіпертензивні засоби та за необхідністю – гіполіпідемічні, гіпоглікемічні та інші препарати.

В залежності від наявності нейрокогнітивних порушень пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи (група 1) увійшло 39 пацієнтів (59% чоловіків та 41% жінок), які за даними оцінки за шкалою MMSE набрали менше 28 балів та мали ознаки нейрокогнітивних порушень, що не досягали ступеня деменції. Середній вік пацієнтів групи 1 становив $39,41 \pm 4,11$ років. До другої групи (група 2) увійшло 52 пацієнти (53,8% чоловіків та 46,2% жінок) з АГ та без ознак нейрокогнітивних порушень. Середній вік пацієнтів групи 2 становив $37,98 \pm 4,66$ років. Контрольну групу склали 30 умовно здорових осіб (53,3% чоловіків та 46,7% жінок). Середній вік у осіб контрольної групи становив $36,8 \pm 3,51$ років. При порівнянні груп за віком та статтю статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Демографічні характеристики осіб, включених у дослідження, наведено у таблиці 2.2.

Демографічні характеристики осіб включених у дослідження

Показник	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		Контрольна група (n=30)		p
	n	%	n	%	n	%	
Чоловіки	23	59,0	28	53,8	16	53,3	0,752
Жінки	16	41,0	24	46,2	14	46,7	
Середній вік	39,41±4,11		37,98±4,66		36,80±3,51		0,192

Примітка: p – порівняння між 3-ма групами

Результати оцінки даних анамнезу показали, що середня тривалість захворювання на АГ серед пацієнтів обох груп становила $7,91 \pm 5,4$ років. Встановлено, що в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями 20 (51,3%) осіб хворіли на АГ понад 10 років, 16 (41,0%) осіб – від 5 до 10 років, а 3 (7,7%) особи – менше 5 років. У другій групі понад 10 років хворіли на АГ 12 (23,1%) осіб, 21 (40,1%) особа – від 5 до 10 років та 19 (36,5%) осіб – менше 5 років. Результати оцінки тривалість захворювання показали, що достовірно довше хворіли на АГ пацієнти групи 1 ($p < 0,001$). Розподіл пацієнтів у групах в залежності від тривалості захворювання на АГ представлено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів в залежності від тривалості АГ

Тривалість АГ	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		p
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
До 5 років	3	7,7	19	36,5	0,002
Від 5 до 10 років	16	41,0	21	40,4	

Продовження табл. 2.3

1	2	3	4	5	6
Більше 10 років	20	51,3	12	23,1	
Середня тривалість захворювання на АГ (років)	9,77±2,76		6,56±2,97		<0,001

Примітка: р – порівняння між 2-ма групами

Встановлено, що антигіпертензивну терапію на регулярній основі приймали лише 7 (7,7%) осіб. Тільки для купірування гіпертонічного кризу, або при появі симптомів підвищення АТ антигіпертензивні препарати приймали 67 (73,6%) осіб, а жодного разу не приймали – 17 (18,7%) осіб.

Розподіл пацієнтів у групах в залежності від регулярності прийому антигіпертензивної терапії представлено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів в залежності від регулярності прийому антигіпертензивної терапії

Прийом антигіпертензивної терапії	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		р
	п	%	п	%	
Регулярно	4	10,3	3	5,8	p=0,803
Для купірування гіпертонічного кризу та/або знаття симптомів підвищення АТ	27	69,2	40	76,9	
Не приймали жодного разу	8	20,5	9	17,3	

Переважає більшість обстежених нами пацієнтів з АГ мали вищу освіту – 31 (79,5%) та 39 (75,0%) осіб у групі 1 та 2 відповідно. Середню спеціальну

освіту мали 8 (20,5%) пацієнтів у групі 1 та 12 (23,1%) пацієнтів у групі 2. Середню загальну освіту мав лише 1 (1,9%) пацієнт із групи 2. У контрольній групі вищу освіту мали 28 (93,3%) осіб а 2 (6,7%) особи мали середню спеціальну освіту (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Порівняння осіб в групах за рівнем освіти

Рівень освіти	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		Контрольна група (n=30)		p
	n	%	n	%	N	%	
Середня	0	0	1	1,9	0	0	0,275
Середня спеціальна	8	20,5	12	23,1	2	6,7	
Вища	31	79,5	39	75,0	28	93,3	

Примітка: p – порівняння між 3-ма групами

2.2 Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети в дослідженні нами були використані такі методи: клініко–неврологічні, психодіагностичні, інструментальні, лабораторні, статистичні.

2.2.1 Клініко–неврологічні методи

Усім пацієнтам було проведено стандартне загальноклінічне обстеження, що включало: збір скарг, даних анамнезу захворювання та життя, оцінку даних попередніх обстежень та медичної документації, фізикальний огляд, визначення антропометричних показників та оцінку неврологічного статусу.

Збір анамнестичних даних включав інформацію про тривалість основного захворювання та наявності супутньої патології, регулярність прийому антигіпертензивної та додаткової терапії, а також даних щодо рівня освіти.

При опитуванні пацієнтів особлива увага приділялась встановленню наявних у них модифікованих та немодифікованих факторів

серцево–судинного ризику, а саме: тютюнопаління, малорухливий спосіб життя, психоемоційне перевантаження, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, ЦД 2 типу, обтяжена спадковість (розвиток серцево–судинного захворювання у близького родича у віці до 55 років у чоловіків та до 65 років у жінок). Також, з метою виявлення у пацієнтів факторів серцево–судинного ризику та інших ризиків, пов’язаних з надмірною масою тіла або ожиріння, було проведено антропометричне обстеження. Дане обстеження включало визначення індексу маси тіла (ІМТ) та показника окружності талії (ОТ) [126; 128 – 129].

ІМТ – показник, що дозволяє визначити до якої вагової категорії відноситься людина, а також дозволяє припустити наявність у неї серцево–судинного, цереброваскулярного та метаболічного ризику [130]. Розрахунок ІМТ проводився за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{[\text{зріст (м)}]^2} \quad (2.1)$$

Масу тіла пацієнта визначали за допомогою медичних ваг із похибкою $\pm 0,1\%$, а зріст за допомогою ростоміру з похибкою ± 5 мм. Інтерпретація результатів оцінки ІМТ здійснювалась за класифікацією, що представлена в табл. 2.6 [130; 132].

Таблиця 2.6

Класифікація ІМТ

Класифікація	ІМТ, кг/м ²
Недостатня маса тіла	< 18,5
Здорова маса тіла	18,5 – 24,9
Надлишкова маса тіла	25,0 – 29,9
Ожиріння І ступеня	30,0 – 34,9
Ожиріння II ступеня	35,0 – 39,9
Ожиріння III ступеня	$\geq 40,0$

Усім пацієнтам з метою визначення наявності абдомінального типу ожиріння було проведено замір ОТ. Вимірювання здійснювалось за допомогою сантиметрової стрічки. Під час виміру пацієнт знаходився у положенні стоячи, а місцем вимірювання вважалась середина відстані між нижнім краєм реберної дуги та гребнем клубової кістки. Результати заміру ОТ у чоловіків оцінювали наступним чином: до 94 см – норма; 94–101 см – надмірна вага; 102 см і більше – абдомінальний тип ожиріння. У жінок результати вимірювання ОТ, що становили до 80 см оцінювали як норму, 80–87 см – надмірну масу тіла, а 88 см та більше – абдомінальний тип ожиріння [129].

Фізикальне обстеження пацієнтів також включало вимірювання АТ на обох верхніх кінцівках та оцінку пульсу на променевих артеріях з обох боків.

Ступінь АГ визначалась за найвищим показником САТ або ДАТ [25; 126].

АГ 1 ступеня визначали на рівні САТ 140–159 мм рт. ст. та/або ДАТ 90–99 мм рт. ст., АГ 2 ступеня – САТ – 160–179 мм рт. ст. та/або ДАТ – 100–109 мм рт. ст., АГ 3 ступеня – САТ $\geq$ 180 мм рт. ст. та/або ДАТ $\geq$ 110 мм рт. ст. Ступінь АГ визначалась за найвищим показником САТ або ДАТ.

Стадія АГ встановлювалась відповідно до класифікації АГ за ураженням органів–мішеней [25; 126]:

- стадія I – об’єктивні ознаки ураження органів–мішеней відсутні;
- стадія II – наявні ознак ураження органів–мішеней, але без симптомів з їхнього боку або порушення функцій;
- стадія III – наявні об’єктивні ознаки ураження органів–мішеней з симптомами з їхнього боку та порушенням функцій.

Також обов’язковою складовою фізикального огляду було проведення аускультатії серця в п’яти стандартних точках з оцінкою тонів серця, їх сили та звучності, а також наявності або відсутності шумів.

Оцінка неврологічного статусу складалась з: обстеження стану свідомості, менінгеальних знаків, вищих когнітивних функцій, дослідження функції черепних нервів, глибоких рефлексів, м’язового тону та м’язової

сили, патологічних стопних знаків та субкортикальних рефлексів, чутливої системи та координаторних проб.

За необхідністю, для виключення супутніх захворювань, пацієнти були оглянуті лікарем терапевтом, кардіологом, офтальмологом, ендокринологом та іншими фахівцями.

2.2.2 Психодіагностичні методи

Оцінку стану когнітивних функцій було проведено за допомогою міжнародних стандартизованих шкал та тестів: Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)), короткий тест для оцінки когнітивних функцій ((Mini Mental State Examination (MMSE)), тест запам'ятовування 10 слів, тест за методикою «таблиці Шульте» [133; 135; 136; 138; 139].

Шкала MoCA застосовується з метою експрес – оцінки стану когнітивних функцій та дозволяє визначити порушення зорово – конструктивних функцій, пам'яті, уваги, обчислювальних операцій, мови, виконавчих функцій, абстрактного мислення та орієнтовки. Результатом є загальна сума балів за кожним з субтестів шкали. Максимально можлива кількість балів становить 30 балів; 26 та більше балів відповідає нормативному показнику. MoCA найбільш чутлива до виявлення легких когнітивних порушень, лобово–підкіркових порушень, ранніх судинних когнітивних розладів, оцінки порушень виконавчих функцій.

Тест MMSE було використано для вивчення психічного статусу пацієнта і оцінки наступних характеристик: орієнтування, сприйняття, увага, пам'ять, рахункові операції, основні рухові і перцептивно–гностичні функції. Даний тест складається з 6 пунктів: орієнтування в часі, орієнтування в місці та просторі, запам'ятовування (моментальна пам'ять), концентрація уваги та рахунок, відстрочена пам'ять (сприйняття та пам'ять, відтворювання слів), мова та праксис. Результати за MMSE оцінювались шляхом підсумовування набраних балів по кожному із пунктів. Максимальна кількість балів за даними

тестом становить 30. Інтерпретація результатів за MMSE здійснювалась наступним чином: 28–30 балів – відсутні порушень когнітивних функцій, 26–27 балів – легкі когнітивні порушення, 25–24 бали – помірні когнітивні порушення, 23 бали і менше – великий нейрокогнітивний розлад (деменція). Ця шкала є чутливою для оцінки більш тяжких когнітивних порушень.

Відповідність шкал MoCA та MMSE представлена в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Відповідність шкал MoCA та MMSE

MoCA (бали)	MMSE (бали)	Інтерпретація
26–30	28–30	Норма
22–25	25–27	Легкі когнітивні порушення
18–21	20–24	Легка деменція
10–17	10–19	Помірна деменція
< 10	< 10	Тяжка деменція

Для дослідження пам'яті (безпосереднього короткочасного та відстроченого запам'ятовування) було використано тест запам'ятовування 10 слів. Тест проводився за стандартною методикою. Пацієнту зачитували 10 слів, які не були пов'язані за смислом. Після першого зачитування слів пацієнту пропонували відтворити їх у будь-якому порядку. Після чого пацієнту пропонували знов заслухати ті ж самі слова і запам'ятати їх. За необхідністю набір слів повторювався декілька разів, але не більше 5. Через 60 хвилин пацієнт повинен був відтворити слова. Вірні відповіді вносились до бланку відповідей. За результатами даного тесту було оцінено об'єм безпосереднього відтворення (кількість слів відтворених після першого прослуховування (норма – 7 ± 2 слів)), а також довгострокова пам'ять (кількість слів, що були відтворені через 60 хвилин). За результатами оцінки безпосереднього запам'ятовування було побудовано графік, що відображав динаміку запам'ятовування та характер «кривої запам'ятовування».

Оцінка темпу сенсомоторних реакцій, характеристик уваги та розумової працездатності проводилась за допомогою методики «таблиці Шульте». Для цього було використано 5 таблиць на яких у довільному порядку були зазначені числа від 1 до 25. Пацієнт знаходив і називав числа у порядку їх зростання. За допомогою секундоміру фіксувався витрачений час на виконання тесту, а також кількість допущених помилок. В нормі середній час затрачений на виконання 1 таблиці становить 30 – 40 секунд, а темп виконання усього тесту – рівномірний.

Для оцінки психоемоційних порушень нами були використанні наступні шкали та опитувальники: суб'єктивна шкала астєнії-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20 (MFI-20)), симптоматичний опитувальник особистісно-емоційних характеристик (Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R)), опитувальник вираженості психопатологічних симптомів Гамільтона для оцінки депресії (Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS)), шкала тривоги Спілбергера-Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory (STAI SA, STAI TA)) [140–142].

Обстеження пацієнтів на наявність астєнічного стану було проведено за допомогою тесту MFI-20. Даний тест складається із 20 питань і умовно поділяється на субтести: загальна астєнія (питання № 1, 5, 12, 16), знижена активність (питання № 3, 6, 10, 17), знижена мотивація (питання № 4, 9, 15, 18), фізична астєнія (питання № 2, 8, 14, 20), психічна астєнія (питання № 7, 11, 13, 19). Кожне висловлювання, яке було включено в тест оцінювалось за п'ятибальною шкалою. Інтерпретація результатів здійснювалась наступним чином: загально 20 – 30 балів або >12 балів за окремим субтестом – наявність астєнії, >60 балів – вираженої астєнії. Дослідження емоційно-особистісних характеристик пацієнта проводилось за методикою SCL-90-R Derogatis. Дана методика дозволяє оцінити актуальний психологічний статус пацієнта, особливості змін особистості та емоційної сфери. Опитувальник складається із 90 тверджень, кожне з яких оцінюється за п'ятибальною шкалою від 0 до 4 балів. Опитувальник містить 9 основних шкал: соматизація ((SOM), норма до 0,36), obsесивно-компульсивні розлади ((O-C), норма до 0,39)), міжособистісна

сензитивність ((INT), норма до 0,29), депресивність ((DEP), норма до 0,36), тривожність ((ANX), норма до 0,30), ворожість ((HOS), норма до 0,30), фобічна тривожність ((PHOB), норма до 0,13), паранояльні симптоми ((PAR), норма до 0,34), психотизм ((PSY), норма до 0,14). За результатами тесту нами були розраховані наступні індекси: загальний індекс дистресу ((GSI), норма до 0,31), загальна кількість позитивних відповідей (PST), індекс готівкового симптоматичного дистресу (PSDI).

Для оцінки депресивних порушень у пацієнтів було використано шкалу Гамільтона. Даний опитувальник складається з 21 пункту, 2 з яких (16-й і 18-й) містять дві частини – А і В та заповнюються альтернативно. Оцінка результатів за HDRS проводилась на основі даних клінічного опитування. На кожне питання пропонувались варіанти відповідей. Інтерпретація результатів здійснювалась наступним чином: 0–7 балів – норма, 8–13 балів – легкі депресивні порушення, 14–18 – помірні депресивні порушення, 28 і більше балів – важкі депресивні порушення.

Для оцінки рівня реактивної та особистісної тривожної симптоматики у пацієнтів був використаний опитувальник тривожності Спілберга–Ханіна. Даний опитувальник складається з двох частин, кожна з яких містить по 20 стверджень. Перша частина опитувальника (STAI SA) дозволяє оцінити, як людина відчувається в даний момент і відображає актуальний стан пацієнта. Друга частина опитувальника (STAI TA) відображає, як пацієнт відчуває себе зазвичай (рівень особистісної тривоги). Кожне твердження, що включено в опитувальник оцінювалось у балах. Інтерпретація варіантів відповідей у першій та другій частині опитувальника різниться. Так для STAI SA варіант відповіді «абсолютно вірно» дорівнює 4 балам, «вірно» – 3 балам, «мабуть вірно» – 2 балам і «абсолютно невірно» – 1 балу. Для другої частини опитувальника варіант відповіді «майже ніколи» дорівнює 1 балу, «іноді» – 2 балам, «часто» – 3 балам і «майже завжди» – 4 балам.

Показник реактивної тривожної симптоматики розраховувався за формулою

$$T_p = E_{pp} - E_{zp} + 50 \quad (2.2)$$

де:

T_p – показник реактивної тривожної симптоматики;

E_{pp} – сума балів за прямими питаннями (3, 4, 6, 7, 9, 12, 15, 17, 18);

E_{zp} – сума балів за зворотними питаннями (1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 20).

Показник рівня особистісної тривожної симптоматики розраховувався за формулою

$$T_o = E_{pp} - E_{zp} + 35 \quad (2.3)$$

де:

T_o – показник особистісної тривожної симптоматики;

E_{pp} – сума балів за прямими питаннями (22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40);

E_{zp} – сума балів за зворотними питаннями (21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

Інтерпретація результатів за тестом була наступною: низький рівень тривожної симптоматики – до 30 балів; середній рівень тривожної симптоматики – від 31 до 45 балів; високий рівень тривожної симптоматики – 46 і більше балів.

2.2.3 Інструментальні методи

Усім пацієнтам було проведено офісне вимірювання АТ аускультативним методом одним приладом (електрокардіограф MIDAC 6/12). Вимірювання здійснювалось із використанням стандартної манжети шириною 12 см і довжиною 35 см. Пацієнт під час вимірювання знаходився в положенні сидячі, в стані спокою та після відпочинку впродовж 10 хвилин. Манжета розташовувалась на рівні серця. САТ і ДАТ фіксувались у фазі I і V (зникнення) тонів. Вимірювання АТ проводилось двічі з інтервалом в 2 хвилини на кожній руці. Фіксувались найбільші значення САТ і ДАТ. Пульс оцінювали на променевих артеріях з обох боків.

Добовий моніторинг АТ (ДМАТ) було проведено усім пацієнтам за стандартним протоколом з періодичністю виміру АТ кожні 15 хвилин у денні години та кожні 30 хвилин у нічні години [146]. ДМАТ здійснювався приладом розробленим українським виробником ТОВ «ІКС–Техно» (м. Київ). Аналіз результатів ДМАТ проводився за наступними показники:

- усереднені показники АТ (мм рт. ст.): середньодобовий (загальний період) САТ, ДАТ, ПАТ, max САТ, max ДАТ, min САТ, min ДАТ; середньоденний (активний період) САТ, ДАТ, ПАТ; середньонічний (пасивний період) САТ, ДАТ, ПАТ;

- добовий індекс (ДІ) –% зниження АТ у пасивному періоді у порівнянні з активним періодом. За результатами оцінки ДІ були виділені типи добових коливань АТ (dippers – особи із нормальним зниженням АТ у нічні години (ДІ від 10 до 20%), non-dippers – особи із недостатнім зниженням АТ у нічні години (ДІ від 0 до 10%), hyper-dippers – особи з дуже різким зниженням АТ (ДІ > 20%), night-peakers – особи у яких АТ у нічні години вище ніж у денні (ДІ < 0%));

- варіабельність АТ в загальному, активному та пасивному періоді – стандартне відхилення від середньої величини за активний та пасивний період доби. За норму було прийнято, що варіабельність САТ і ДАТ не повинна перевищувати 15 – 14 мм рт. ст. та 14 – 12 мм рт. ст. відповідно (день/ніч), а якщо хоч один з чотирьох показників було перевищено, то пацієнта було віднесено до групи підвищеної варіабельності АТ;

- швидкість ранкового підйому АТ – швидкість наростання САТ і ДАТ у перші 2 години після пробудження. За норму було прийнято, що САТ не підіймається більше ніж на 10 мм рт. ст., а ДАТ більше ніж на 6 мм рт. ст. [146].

Реєстрація електрокардіографії (ЕКГ) проводилась у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографі (MIDAC 6/12). Оцінка результатів ЕКГ здійснювалась за загальноприйнятою методикою. Було визначено наявність або відсутність ознак гіпертрофії лівого шлуночку та порушень серцевого ритму.

Ультразвукова доплерографія (УЗДГ) судин проводилось за допомогою ультразвукового апарату Soneus P7 (виробник Ultrasound, Україна) лінійним широкосмуговим датчиком 5–12 МГц в сірошкальному режимі та дуплексному режимі з кольоровим картуванням та фазовим датчиком 2–4 МГц в дуплексному режимі.

За допомогою УЗДГ вивчалися наступні показники: наявність порушення судинорухової функції ендотелію, жорсткість магістральних артерій, товщина КІМ загальних сонних артерій, ступінь стенооклюзуючих уражень сонних артерій ший.

Стан судинорухової функції ендотелію оцінювали за результатами проби з потікзалежною вазодилатацією плечової артерії. Дослідження проводили натще, через 12 годин після останнього прийому їжі. В продовж всієї проби здійснювалось дуплексне сканування повздожнього перетину плечової артерії. Зупинку кровотоку отримували нагнітанням до 300 мм рт. ст. пневматичної манжети, яку накладали навколо плеча, з наступним здуванням через 5 хвилин. Діаметр артерії вимірювався від передньої до задньої ліній, які розділяють м'язову та адвентиційну оболонки судини на фіксованому протязі від анатомічних маркерів. Діаметр плечової артерії та доплерівські параметри кровотоку в ній оцінювались до проби, а також на протязі 5 хвилин після проби. Загалом пробу проводили тричі на правій плечовій артерії з 15 хвилинною перервою між пробами. Зміна діаметра плечової артерії відображалась як процентне відношення максимального діаметру після проведення проби до діаметру до проведення проби.

Оцінку жорсткості магістральних артерій проводили вимірюючи швидкість пульсової хвилі (ШПХ) в аорті. Визначення ШПХ в аорті здійснювали в ранкові години, через 12 годин після останнього прийому їжі, в стандартних умовах рекомендованих Європейським консенсусом з оцінки артеріальної жорсткості [147]. Для вимірів ШПХ в аорті послідовно проводили запис доплерівського спектру в усті лівої підключичної артерії синхронно з записом ЕКГ з супрастернального доступу в п'яти серцевих циклах, а потім – в

черевній аорті на 10 мм проксимальніше біфуркації черевної аорти в п'яти серцевих циклах. ШПХ розраховували за формулою:

$$\text{ШПХ} = \Delta L / \Delta t \quad (2.4)$$

де: ΔL — відстань між яремною вирізкою і місцем на 10 мм проксимальніше біфуркації черевної аорти; а Δt — різниці між часом від зубця Q на ЕКГ до початку прискорення потоку в усті лівої підключичної артерії та на рівні біфуркації черевної аорти.

УЗДГ брахіоцефальних артерій на шиї включало визначення товщини КІМ. Дослідження здійснювалось шляхом 5 кратного вимірювання на 15 мм проксимальніше місця біфуркації задньої сполучної артерії (ЗСА) з визначенням середнього значення товщини КІМ для лівої та правої ЗСА та розрахунку середнього показника для обох ЗСА, а також вимірювання товщина КІМ в місці максимального потовщення.

За допомогою УЗДГ було проведено якісну оцінку КІМ, а саме: втрату диференціювання на шари, нерівномірне підвищення ехогенності інтими. Також, під час дослідження, було оцінено ступень стено-оклюзуючих уражень брахіоцефальних артерій на шиї. При стенозах до 50%, ступень стенозу визначався по сірошкальному зображенню за діаметром з використанням програмного забезпечення сканеру, а при стенозах більшого ступеню та при поганій візуалізації за показниками доплерівського зсуву за загальноприйнятими методиками.

2.2.4 Лабораторні методи

Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження на базі клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П. В. Волошина НАМН України». Дослідження здійснювалось за стандартними методиками та включало: загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідограма. Збір крові здійснювався

зранку натще. Аналіз біохімічних показників крові проводили на автоматичному аналізаторі Prestige-24i (Tokio Boeki, Японія).

Дослідження ліпідного профілю включало: визначення рівня загального холестерину (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ).

Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації проводили за допомогою онлайн калькулятора за формулою GFR-EPI [148].

Дослідження глікемічного профілю включало визначення рівня глюкози в крові та рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Також всім пацієнтам було проведено біохімічний аналіз крові на визначення рівня електролітів, а саме калію (K) та натрію (Na).

З метою оцінки маркерів ендотеліальної дисфункції, 91 пацієнту з АГ та 21 особі контрольної групи було проведено аналіз наступних показників: ET-1, IL-6, високочутливий C-реактивний білок (hsCRP).

Дослідження ET-1 проводили методом ІФА за допомогою набору реагентів Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit (Elabscience, США). Для дослідження венозну кров збирали зранку натще у кількості 10 мл. Відібрані зразки центрифугували при 3000 оборотів/хвилину протягом 15 хвилин. Далі у перші дві лунки мікропланшету додавали стандартний робочий розчин, а зразки додавали у інші лунки. Потім все накривалось герметиком і підлягало інкубування протягом 90 хвилин при температурі 37 °C. На наступному етапі прибирали рідину з кожної лунки мікропланшета і після чого додавали 100 мкл розчину антитіла в кожну лунку, перемішували та інкубували протягом години при температурі 37 °C. На наступному етапі проводили аспірування розчину з кожної лунки з подальшим додаванням промивного буфера та замочуванням протягом 2 хвилин. Далі розчин знову аспірували, просушували лунку до «чистого» паперу і додавали 100 мкл робочого розчину кон'юганту HRP в кожну лунку. Накритий мікропланшет герметиком інкубували впродовж 30 хвилин при температурі 37 °C і знову аспірували розчин кожної лунки та промивали. Після чого у кожну лунку додавали субстратний реагент, накривали

герметиком та інкубували протягом 15 хвилин при температурі 37 С°. Далі у кожен лунку додавали «стоп-реагент». Оптичну щільність кожної лунки зчитували за допомогою аналізатору GBG Stat FAX 2100 (США) при 450 нм з корекцією довжини хвилі при 630 нм. Отримані значення розраховували в пг/мл.

Імуноферментний аналіз (ІФА) концентрації ІЛ-6 в сироватці крові проводили за допомогою набору реагентів ІЛ-6-ELISA (LDN GmbH & Co.KG, Німеччина). Венозну кров збирали у кількості 10 мл, зранку натще. Відібрані зразки центрифугували протягом 15 хвилин при 3000 оборотів/хвилину. Отриману сироватку крові зберігали до вимірювання при температурі -20 С°. Перед дослідженням зразки розморожували при кімнатній температурі. Метод дослідження ІЛ-6 базувався на трьохстадійному «сендвіч»-варіанті твердофазного ІФА із застосуванням моно- та поліклональних антитіл до ІЛ-6. Після інкубації зразків у лунках мікропланшету з антитілами утворювались комплекси «антиген-антитіло». Незв'язані молекули видалялись шляхом промивання. Визначення кількості зв'язаного кон'югату здійснювалось за допомогою кольорової реакції з тетраметилбензидином. Реакцію зупиняли за допомогою «стоп-реагента». Абсорбцію зразків зчитували мікропланшетним аналізатором GBG Stat FAX 2100 (USA) при 450 нм з корекцією довжини хвилі при 630 нм. Вміст ІЛ-6 в досліджених зразках визначали спектрофотометрично за калібрувальним графіком. Отримані значення розраховували в пг/мл.

Дослідження hsCRP проводили біохімічним методом, за стандартною методикою на базі клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П. В. Волошина НАМН України».

2.2.5 Статистичні методи

Для статистичної обробки проведено аналіз отриманих даних за допомогою програми IBM SPSS Statistics 26.0 та Jamovi 2.4.11.

Для описового представлення кількісних показників нами проведено розрахунок середнього значення (М) та стандартної похибки середнього (SE).

Категоріальні змінні представлені у вигляді абсолютних (n) та відносних (%) значень.

Порівняння кількісних показників між 2-ма групами проводили за допомогою t-критерію для непов'язаних вибірок, а між 3-ма групами – однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з поправкою Бонферроні. Для порівняння динамічних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз для повторних вимірювань (r-ANOVA). Категоріальні змінні між групами порівнювали за допомогою критерію Хі-квадрат.

Кореляційний аналіз проводили шляхом розрахунку критерію Пірсона. При цьому силу зв'язку менше 0,3 вважали слабкою, від 0,3 до 0,69 – помірною, а від 0,7 – сильною.

Для оцінки взаємодії факторів та побудови моделі прогнозу ризику проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз з подальшим розрахунком відношення шансів (ВШ) і відповідним 95% довірчим інтервалом (95% ДІ) для кожного фактору моделі.

Для оцінки якості регресійної моделі проведено аналіз рівня обумовленої дисперсії за критерієм Найджелкерка (R^2 –Найджелкерка).

Для оцінки прогностичної значущості показників проводили аналіз операційних кривих (ROC) з подальшою оцінкою площі під кривою (AUC). Значення AUC нижче 0,7 вважалось незадовільною моделлю, 0,7–0,8 – задовільною моделлю, 0,8–0,9 – гарною моделлю, вище 0,9 – відмінною моделлю.

Оцінка якості виявленого порогового рівня проводилася шляхом визначення чутливості, специфічності та розрахунку індекса Юдена для всіх рівнів. Рівень обирався як пороговий при найбільшому можливому значенні індекса Юдена, що відповідало найбільшій чутливості при найбільшій специфічності.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО–НЕВРОЛОГІЧНИХ, НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

3.1 Характеристика клініко–неврологічних порушень в осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією

З метою оцінки клініко–неврологічних порушень у осіб молодого віку з АГ було проведено детальне фізикальне та неврологічне обстеження.

За результатами проведеного обстеження були виділені основні скарги, що пред'являли пацієнти. Головний біль турбував 54 (59,3%) пацієнта, шум в голові – 57 (51,9%) пацієнтів, запаморочення – 61 (67,0%) пацієнта, підвищена втомлюваність – 64 (70,3%) пацієнта, хиткість при ходьбі – 37 (40,7%) пацієнтів, порушення сну – 65 (71,4%) пацієнтів, підвищена дратівливість – 60 (66,0%) пацієнтів, порушення пам'яті та уваги – 39 (42,8%) пацієнтів, тривога – 40 (44,0%) пацієнтів.

Нами встановлено, що особи з нейрокогнітивними порушеннями достовірно частіше скаржились на головний біль ($p = 0,036$), запаморочення ($p = 0,029$), підвищену втомлюваність ($p = 0,034$) та порушення пам'яті ($p < ,001$). Частота основних скарг у пацієнтів представлена в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Частота основних скарг у пацієнтів молодого віку з АГ

Скарги	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		p
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
Підвищення АТ	39	100,0	52	100,0	–
Головний біль	28	71,8	26	50,0	p=0,036

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6
Шум у голові	22	57,9	35	67,3	p=0,360
Запаморочення	31	79,5	30	57,7	p=0,029
Підвищена втомлюваність	32	82,1	32	61,5	p=0,034
Порушення пам'яті та уваги	39	100,0	0	0,0	p<0,001
Хиткість при ходьбі	19	48,7	18	34,6	p=0,175
Порушення сну	30	76,9	35	67,3	p=0,315
Підвищена дратівливість	28	71,8	32	61,5	p=0,307
Тривога	20	51,3	20	38,5	p=0,223

Примітка: p – порівняння між 2-ма групами

Результати проведеного неврологічного огляду дозволили визначити нам провідні клінічні синдроми у обстежених хворих. Встановлено, що у 54 (59,3%) пацієнтів мали цефалгійний синдром, 39 (42,8%) пацієнтів – вестибулоатактичний синдром, 58 (63,7%) пацієнтів – астено–невротичний синдром, 61 (67,0%) пацієнтів – інсомнічний синдром, 33 (36,3%) пацієнтів – вертеброгенний синдром та у 56 (61,5%) пацієнтів були діагностовані вегетативні порушення. Також встановлено, що пацієнти з АГ та нейрокогнітивними порушеннями достовірно частіше мали цефалгійний синдром ($p = 0,036$), вестибуло–атактичний синдром ($p = 0,002$) та астено–невротичний синдром ($p = 0,016$). Структура провідних неврологічних синдромів наведена у табл. 3.2

Структура провідних неврологічних синдромів

Синдром	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		p
	n	%	n	%	
Цефалгічний	28	71,8	26	50,0	p=0,036
Вестибуло– атактичний	24	61,5	15	28,8	p=0,002
Астено– невротичний	30	76,9	28	53,8	p=0,016
Інсомнічний	29	74,4	32	61,5	p=0,198
Вертеброгенний	14	35,9	19	36,5	p=0,950
Вегетативні порушення	26	68,4	30	57,7	p=0,300

Примітка: p – порівняння між 2-ма групами

З метою виявлення факторів серцево–судинного ризику, а також ризиків пов'язаних з надмірною масою тіла, усім пацієнтам та особам контрольної групи було проведено вимір антропометричних даних.

Для визначення наявності надмірної маси тіла або ожиріння усім учасникам дослідження було розраховано ІМТ. За результатами вимірювання встановлено, що серед пацієнтів молодого віку з АГ нормальну масу тіла мали 34 (37,4%) особи, надмірну – 45 (49,4%) осіб, ожиріння 1-го ступеня – 7 (7,7%) осіб, ожиріння 2-го – 4 (4,4%) пацієнта, 3-го ступеня – 1 (1,1%) пацієнт. Серед осіб контрольної групи нормальна маса тіла була у 22 (66,6%) осіб, надмірна вага – у 8 (26,7%) осіб та у 2 (6,7%) осіб було встановлено наявність ожиріння 1 ст. Розподіл пацієнтів в групах в залежності від результатів оцінки ІМТ представлено на рис.3.1.

Середній показник ІМТ в групі 1 склав $26,62 \pm 0,79$ кг/м², в групі 2 – $(25,74 \pm 0,86)$ кг/м², в контрольній групі – $(23,41 \pm 0,40)$ кг/м². Таким чином, нами встановлено, що достовірно вищий ІМТ був в групі 1 ($p = 0,003$) та групі 2

($p = 0,048$) у порівнянні з контрольною групою, а достовірних відмінностей між групами 1 та 2 не виявлено ($p = 0,612$). Середнє значення показників ІМТ в групах представлено в табл.3.3.

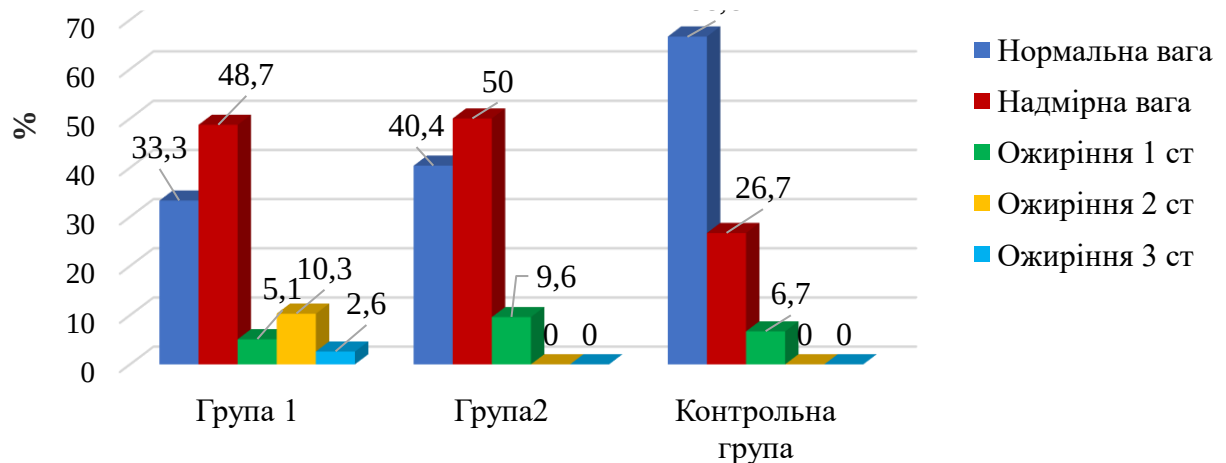


Рис.3.1 Розподіл пацієнтів в групах в залежності від результатів оцінки ІМТ

На сьогодні ІМТ не є єдиним критерієм для постановки діагнозу ожиріння та визначення факторів серцево-судинного ризику, а також факторів ризику, що пов'язані з надмірною масою тіла. За допомогою ІМТ не можливо визначити розподіл жирової тканини у тілі, крім того показник ІМТ може показувати хибні результати у бік надмірної ваги або навіть ожиріння в осіб зі збільшенням м'язовою тканиною [133].

Відомо, що метаболічно більш активною є вісцеральна жирова тканина. Саме вісцеральний (абдомінальний) тип ожиріння найчастіше поєднується з такими станами, як АГ, цукровий діабет 2 типу та дисліпідемія [133]. У зв'язку з цим усім учасникам дослідження було проведено вимір ОТ.

Нами встановлено, що у чоловіків групи 1 середній показник ОТ становив $(102,09 \pm 2,48)$ см, в групі 2 – $(96,50 \pm 2,59)$ см, в контрольній групі $(83,47 \pm 1,36)$ см. У жінок групи 1 даний показник становив $(89,81 \pm 2,74)$ см, в

групі 2 – $(83,25 \pm 2,45)$ см, в контрольній групі – $(70,81 \pm 0,93)$ см. Аналіз результатів замірів показав, що достовірно більшою ОТ була у чоловіків групи 1 та групи 2 у порівнянні з контрольною групою ($p = 0,008$ та $p = 0,011$ відповідно). Достовірної різниці між показниками ОТ у чоловіків групи 1 та 2 не було встановлено ($p = 0,223$). Також ОТ була достовірно більшою у жінок групи 1 та групи 2 у порівнянні з контрольною групою ($p = 0,010$ та $p = 0,014$ відповідно) та відсутня достовірна різниця між показниками групи 1 та 2 ($p = 0,138$). Результати середніх значень показників ОТ представлено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Середнє значення основних антропометричних показників

Показник	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=30)	Р
Середнє значення ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$26,62 \pm 0,79$	$25,74 \pm 0,86$	$23,41 \pm 0,40$	$p_1=0,612$ $p_2=0,003$ $p_3=0,048$
Середнє значення ОТ (см) у чоловіків	$102,09 \pm 2,48$	$96,50 \pm 2,59$	$83,47 \pm 1,36$	$p_1=0,021$ $p_2=0,008$ $p_3=0,011$
Середнє значення ОТ (см) у жінок	$89,81 \pm 2,74$	$83,25 \pm 2,45$	$70,81 \pm 0,93$	$p_1=0,138$ $p_2=0,010$ $p_3=0,014$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2, p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою, p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Результати виміру ОТ показали, що абдомінальний тип ожиріння мали 19 (48,7%) пацієнтів групи 1 та 14 (26,9%) пацієнтів групи 2 ($p = 0,032$). В контрольній групі наявність абдомінального типу ожиріння не виявлено у

жодної особи. Розподіл пацієнтів молодого віку з АГ в залежності від наявності абдомінального типу ожиріння представлено на рис. 3.2.

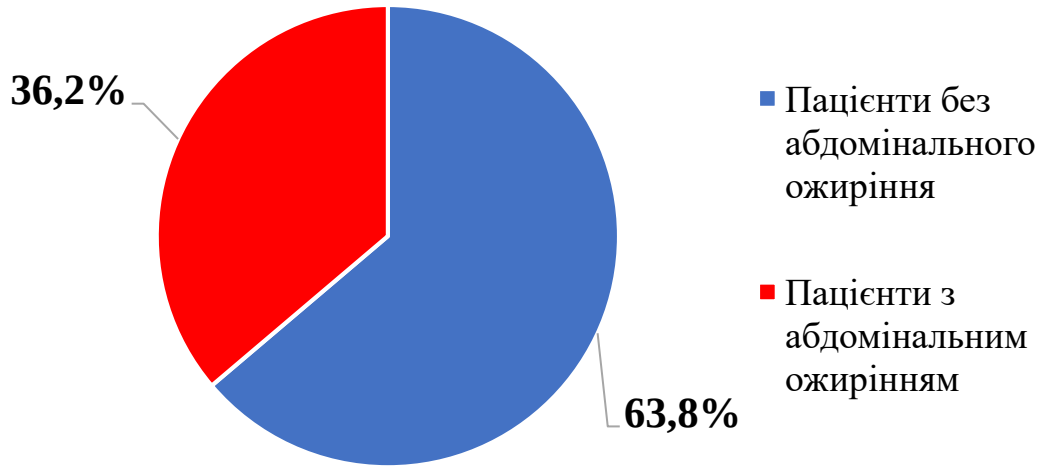


Рис. 3.2 Розподіл пацієнтів молодого віку з АГ в залежності від наявності абдомінального типу ожиріння

Результати біохімічного аналізу крові показали, що у 37 (40,6%) пацієнтів з АГ спостерігалось підвищення рівня глюкози в крові, у 35 (38,5%) пацієнтів – глікованого гемоглобіну, у 52 (57,1%) пацієнтів – ЗХС, у 46 (50,5%) пацієнтів – ХС ЛПНЩ, у 64 (70,3%) пацієнтів – зниження рівня ХС ЛПВЩ, у 31 (34,0%) пацієнта – підвищення рівня ТГ, у 3 (3,3%) пацієнтів – легке зниження ШКФ, у 2 (2,1%) пацієнтів – збільшення рівня Na. Також встановлено, що в групі 1 у порівнянні з групою 2 були достовірні відмінності у наступних показниках крові: глюкоза крові ($p = 0,012$), ЗХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$), ХС ЛПВЩ ($p < 0,001$), креатинін ($p < 0,001$), ШКФ ($p < 0,001$). Узагальнені результати аналізу біохімічних показників крові в групах представлені в табл. 3.4

Результати оцінки основних біохімічних показників крові у пацієнтів

Показник	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,71 ± 0,19	5,05 ± 0,17	p = 0,012
Глікований гемоглобін, %	6,92 ± 0,27	6,78 ± 0,29	p = 0,192
ЗХС, ммоль/л	6,15 ± 0,19	4,88 ± 0,09	p < 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,87 ± 0,11	3,99 ± 0,09	p < 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,85 ± 0,03	0,96 ± 0,03	p = 0,020
ТГ, ммоль/л	2,71 ± 0,13	2,40 ± 0,10	p = 0,047
Креатинін, ммоль/л	84,21 ± 1,08	80,35 ± 1,04	p = 0,013
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	89,64 ± 0,41	93,64 ± 0,41	p < 0,001
Na, ммоль/л	138,92 ± 0,62	138,71 ± 0,38	p = 0,760
K, ммоль/л	4,33 ± 0,46	4,40 ± 0,42	p = 0,465

Примітка: p – порівняння між 2-ма групами

Враховуючи той факт, що АГ може супроводжуватись порушенням серцевого ритму, а одним з найбільш частих уражень серця при АГ є ГЛШ, то наступним етапом обстеження пацієнтів стало проведення ЕКГ.

Встановлено, що 27 (29,7%) пацієнтів мали ГЛШ, 10 (11,0%) пацієнтів – порушення процесів реполяризації (ізолювана інверсія зубців Т у відведеннях від кінцівок II та III, avF без зміщення сегмента ST), 13 (14,3%) пацієнтів – порушення процесів реполяризації (інверсія зубців Т у відведеннях від кінцівок та лівих грудних відведеннях (в V5–V6) у з'єднанні з невеликим зміщенням ST нижче ізолінії), 1 (1,1%) пацієнт – надшлуночкову непароксизмальну тахікардію, 13 (14,3%) пацієнтів – синусову тахікардію, 10 (11,0%) пацієнтів – синусову брадикардію, 13 (14,3%) пацієнтів – блокаду правої ніжки пучка Гіса, 1 (1,1%) пацієнт – локальні порушення внутрішлуночкової проводимості, 10 (11,0%) пацієнтів – суправентрикулярну екстрасистолію. Результати оцінки ЕКГ в групах представлені в табл. 3.5.

Результати оцінки ЕКГ

Результати ЕКГ	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		p
	n	%	n	%	
ГЛШ	12	31,0	15	28,8	p = 0,842
Порушення процесів реполяризації (ізолювана інверсія зубців Т у відведеннях від кінцівок II та III, avF без зміщення сегмента ST)	8	20,5	10	19,2	p = 0,877
Порушення процесів реполяризації (інверсія зубців Т у відведеннях від кінцівок та лівих грудних відведеннях (в V5–V6) у з'єднанні з невеликим зміщенням ST нижче ізолінії)	5	12,8	8	15,3	p = 0,729
Надшлуночкова непароксизмальна тахікардія	1	2,9	0	0,0	p = 0,246
Синусова тахікардія	5	12,8	8	14,8	p = 0,729
Синусова брадікардія	4	10,2	6	11,1	p = 0,848
Блокада правої ніжки пучка Гіса	7	18,0	6	11,1	p = 0,387
Локальні порушення внутрішлуночкової провідимості	0	0,0	1	1,8	p = 0,388
Суправентрикулярна екстрасистоля	3	7,7	7	12,9	p = 0,384

Примітка: p – порівняння між 2-ма групами

Аналіз структури факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів молодого віку з АГ показав, що переважна більшість були особи чоловічої статі (51 (56,0%) особа), обтяжену спадковість мали 54 (59,3%) особи, статус

активного курця – 58 (63,7%) осіб, порушення толерантності до глюкози було діагностовано у 36 (35,6%) осіб, гіперхолестеринемію – у 52 (57,1%) осіб, малорухомий спосіб життя вели 48 (52,7%) осіб, метаболічний синдром був у 20 (22,0%) осіб, ЦД 2 типу був – 18 (19,8%) осіб. Пацієнти групи 1 у порівнянні з групою 2 достовірно частіш мали наступні фактори серцево–судинного ризику: обтяжена спадковість ($p = 0,032$), абдомінальний тип ожиріння ($p = 0,032$), гіперхолестеринемія ($p = 0,036$). Загальна структура факторів ризику серцево–судинних захворювань в групах наведена у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Структура факторів ризику серцево – судинних захворювань
у обстежених пацієнтів**

Показник	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		p
	n	%	n	%	
Чоловіча стать	23	59,0	28	53,8	$p = 0,626$
Обтяжена спадковість	22	56,4	16	30,7	$p = 0,032$
Статус курця	27	69,2	31	59,6	$p = 0,345$
Абдомінальний тип ожиріння	19	48,7	14	32,7	$p = 0,032$
Порушення толерантності до глюкози	18	46,2	18	34,6	$p = 0,265$
Гіперхолестеринемія	28	71,8	26	50,0	$p = 0,036$
Малорухомий спосіб життя	22	56,4	26	50,0	$p = 0,544$
Метаболічний синдром	11	28,2	9	17,3	$p = 0,214$
Цукровий діабет 2 типу	10	25,6	8	15,4	$p = 0,224$
Гіпертрофія лівого шлуночку	12	31,0	15	28,8	$p = 0,842$

Примітка: p – порівняння між 2–ма групами

Результати офісного вимірювання АТ показали, що у пацієнтів групи 1 середній рівень САТ становив $164,27 \pm 0,85$ мм рт. ст., середній рівень ДАТ – $95,43 \pm 0,74$ мм рт. ст.. В групі 2 середній рівень САТ дорівнював $157,61 \pm 0,53$ мм рт. ст., а середній рівень ДАТ – $93,38 \pm 0,62$ мм рт. ст. Встановлено, що середній рівень САТ був достовірно вищим в групі 1 у порівнянні з групою 2 ($p = 0,028$), а між показниками ДАТ достовірних відмінностей не було ($p = 0,892$). В контрольній групі середній рівень САТ становив $128,51 \pm 0,39$ мм рт. ст. і був достовірно нижчим за показники групи 1 ($p < 0,001$) та групи 2 ($p = 0,002$). Середній рівень ДАТ в контрольній групі становив $71,25 \pm 0,85$ мм рт. ст., що було достовірно нижчим за середні показники групи 1 ($p = 0,022$) та групи 2 ($p = 0,027$). Результати офісного вимірювання АТ представлені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Результати офісного вимірювання артеріального тиску

Показник	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=30)	p
САТ (мм рт. ст.)	$164,27 \pm 0,85$	$157,61 \pm 0,53$	$128,51 \pm 0,39$	$p_1 = 0,028$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,002$
ДАТ (мм рт. ст.)	$95,43 \pm 0,74$	$93,38 \pm 0,62$	$71,25 \pm 0,85$	$p_1 = 0,892$ $p_2 = 0,022$ $p_3 = 0,027$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою

За даними анамнезу та даними медичної документації нами встановлено, що середня тривалість захворювання на АГ у пацієнтів групи 1 склала $9,77 \pm$

2,76 років і була достовірно ($p < 0,001$) вищою ніж середня тривалість захворювання у осіб групи 2, де даний показник становив $6,56 \pm 2,97$ років.

З метою більш детального вивчення коливання показників АТ усім пацієнтам було проведено ДМАТ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Результати добового моніторингу артеріального тиску
у обстежених пацієнтів**

Показник		Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	p
1		2	3	4
Середньодобовий (загальний період) АТ (мм рт. ст.)	САТ	$158,51 \pm 0,97$	$154,87 \pm 1,22$	0,021
	ДАТ	$93,67 \pm 0,78$	$91,54 \pm 0,80$	0,218
	ПАТ	$66,82 \pm 0,73$	$64,46 \pm 1,03$	0,782
	max САТ	$172,63 \pm 0,75$	$167,51 \pm 0,84$	0,003
	min САТ	$139,58 \pm 0,54$	$137,26 \pm 0,45$	0,348
	max ДАТ	$124,38 \pm 0,96$	$122,53 \pm 0,61$	0,425
	min ДАТ	$81,45 \pm 0,64$	$82,64 \pm 0,58$	0,391
Середньоденний (активний період) АТ (мм рт. ст.)	САТ	$164,97 \pm 0,97$	$158,34 \pm 1,03$	0,037
	ДАТ	$96,64 \pm 1,01$	$94,62 \pm 0,75$	0,211
	ПАТ	$68,33 \pm 0,88$	$66,92 \pm 1,01$	0,312
Середньонічний (пасивний період) АТ (мм рт. ст.)	САТ	$149,08 \pm 1,51$	$144,52 \pm 1,58$	0,042
	ДАТ	$84,56 \pm 0,95$	$83,15 \pm 0,89$	0,289
	ПАТ	$63,41 \pm 1,09$	$61,31 \pm 1,20$	0,213
ДІ (%)	САТ	$9,36 \pm 0,72$	$12,40 \pm 0,62$	0,037
	ДАТ	$11,67 \pm 0,75$	$13,35 \pm 0,48$	0,076
Варіабельність АТ в загальному періоді	САТ	$14,74 \pm 0,33$	$14,48 \pm 0,26$	0,526
	ДАТ	$12,87 \pm 0,22$	$12,27 \pm 0,24$	0,081
Варіабельність АТ в активному періоді	САТ	$16,10 \pm 0,33$	$15,73 \pm 0,22$	0,338
	ДАТ	$13,97 \pm 0,23$	$13,27 \pm 0,16$	0,211

Продовження табл. 3.8

1		2	3	4
Варіабельність АТ в пасивному періоді	САТ	$13,26 \pm 0,20$	$14,64 \pm 0,39$	0,439
	ДАТ	$11,28 \pm 0,18$	$11,06 \pm 0,34$	0,594
Швидкість ранкового під'йому (мм рт. ст. / годину)	САТ	$22,56 \pm 0,64$	$22,48 \pm 0,45$	0,913
	ДАТ	$18,67 \pm 0,59$	$18,04 \pm 0,43$	0,383

Примітка: р – порівняння між 2-ма групами

Аналіз результатів ДМАТ показав, що у пацієнтів групи 1 в загальному періоді виміру середній рівень САТ становив $158,51 \pm 0,97$ мм рт. ст., в активному – $164,97 \pm 0,97$ мм рт. ст., в пасивному – $149,08 \pm 1,51$ мм рт. ст. В групі 2 у відповідних періодах виміру середній рівень САТ становив $154,87 \pm 1,22$ мм рт. ст., $158,34 \pm 1,03$ мм рт. ст. та $144,52 \pm 1,58$ мм рт. ст.. Встановлено, що у пацієнтів групи 1 у порівнянні з групою 2 середні показники САТ були достовірно вищими в загальному ($p = 0,021$), активному ($p = 0,037$) та у пасивному періодах ($p = 0,042$).

В групі 1 середній рівень ДАТ в загальному періоді виміру становив $93,67 \pm 0,78$ мм рт. ст., в активному періоді – $96,64 \pm 1,01$ мм рт., в пасивному періоді – $84,56 \pm 0,95$ мм рт. ст.. В групі 2 середній рівень ДАТ в загальному періоді виміру дорівнював $91,54 \pm 0,80$ мм рт., ст, в активному періоді – $94,62 \pm 0,75$ мм рт. ст., в пасивному періоді – $83,15 \pm 0,89$ мм рт. ст.. Аналіз результатів оцінки ДАТ показав, що достовірних відмінностей при порівнянні середніх показників в дані періоди виміру між групами не виявлено ($p > 0,05$).

За результатами оцінки ПАТ встановлено, що в групі 1 даний показник в загальному періоді дорівнював $66,82 \pm 0,73$ мм рт. ст., в активному періоді – $68,33 \pm 0,88$ мм рт. ст., в пасивному періоді – $63,41 \pm 1,09$ мм рт. ст.. В групі 2 ПАТ в загальному періоді становив $64,46 \pm 1,03$ мм рт. ст., в активному періоді – $66,92 \pm 1,01$ мм рт. ст, в пасивному періоді – $61,31 \pm 1,20$ мм рт. ст. Достовірних відмінностей при порівнянні середніх показників ПАТ в усіх періодах виміру між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Також в ході ДМАТ усім пацієнтам були визначені max та min рівні САТ і ДАТ (табл.3.8). В групі 1 середнє значення maxСАТ становило $172,63 \pm 0,75$ мм рт. ст., що було достовірно ($p = 0,003$) вище у порівнянні з результатами групи 2, де даний показник дорівнював $167,51 \pm 0,84$ мм рт. ст. Середні показники minСАТ достовірно не відрізнялись в обох групах ($p = 0,348$) і становили $139,58 \pm 0,54$ і $137,26 \pm 0,45$ мм рт. ст. в групі 1 та 2 відповідно. Середні показники maxДАТ в групі 1 і 2 дорівнювали $124,38 \pm 0,96$ і $122,53 \pm 0,61$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,425$). Середні показники minДАТ в групі 1 та 2 становили $81,45 \pm 0,64$ і $82,64 \pm 0,58$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,391$). Встановлено, що середні показники max ДАТ та minДАТ між групами достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Результати оцінки ДІ САТ (табл.3.8) показали, що в групі 1 даний індекс становив $9,36 \pm 0,72\%$ і був достовірно ($p=0,037$) нижчим за ДІ САТ в групі 2, де той дорівнював $12,40 \pm 0,62\%$. ДІ ДАТ в групі 1 дорівнював $11,67 \pm 0,75\%$, в групі 2 – $13,35 \pm 0,48\%$. Достовірних відмінностей за показниками ДІ ДАТ між групами 1 та 2 не встановлено ($p = 0,076$).

Результати оцінки ДІ показали, що в групі 1 у пасивному періоді у 22 (56,4%) пацієнтів було не достатнє зниження АТ за типом «non-dipper», у 13 (33,3%) пацієнтів було нормальне зниження АТ за типом «dipper», у 3 (7,7%) пацієнтів спостерігалось різке зниження АТ за типом «hyper-dipper» та у 1 (2,6%) пацієнта показники АТ у нічні години були вищими за денні, що відповідало добовому коливанню за типом «night-piker». В другій групі у 33 (63,5%) пацієнтів було зареєстровано добове коливання АТ за типом «dipper», у 16 (30,8%) пацієнтів – «non-dipper», у 2 (3,8%) пацієнтів – «hyper-dipper» та у 1 (1,9%) пацієнта – «night-piker». Встановлено, що для пацієнтів з нейрокогнітивними розладами було характерно порушення циркадного коливання АТ за типом «non-dipper» ($p = 0,014$). Для пацієнтів без когнітивного дефіциту було характерно нормальне зниження АТ у нічні години за типом «dipper» ($p = 0,004$). Статистично значимих відмінностей між групою 1 та 2 за показниками коливання АТ по типу «hyper-dipper» та «night-piker» не

встановлено ($p = 0,423$; $p = 0,836$ відповідно). Розподіл пацієнтів в групах за типом добового коливання АТ представлено на рис. 3.3.

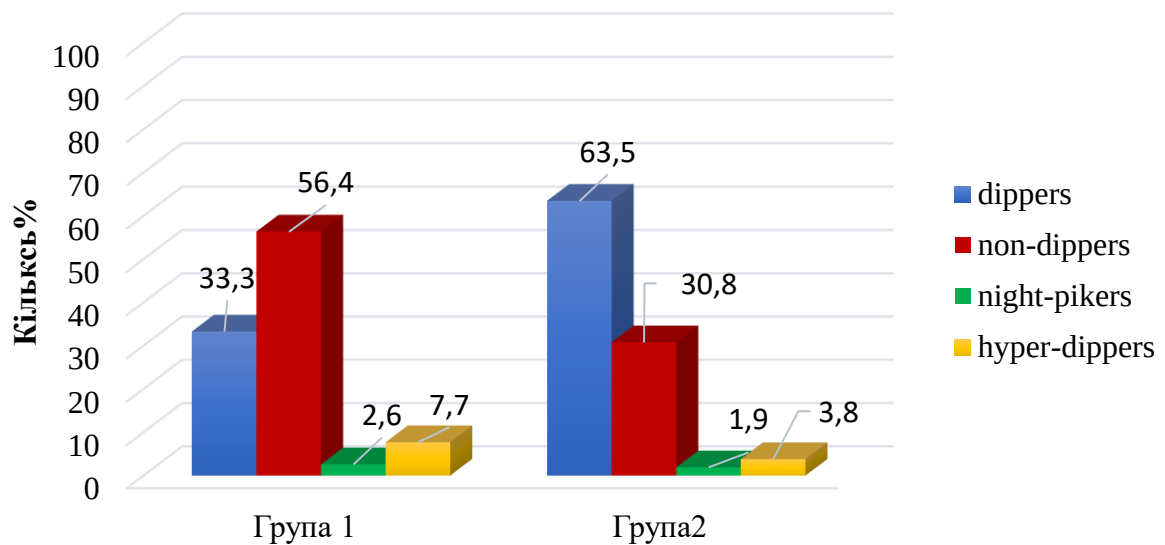


Рис. 3.3 Розподіл пацієнтів в групах за типом добового коливання АТ

Пацієнти обох груп характеризувались високим рівнем варіабельності САТ (табл.3.8). Варіабельність САТ у загальному періоді в групі 1 становили $14,74 \pm 0,33$ мм рт. ст., в активному періоді – $16,10 \pm 0,33$ мм рт. ст., у пасивному періоді – $13,26 \pm 0,20$ мм рт. ст.. Даний показник в групі 2 у загальному періоді становив $14,48 \pm 0,26$ мм рт. ст., в активному періоді – $13,26 \pm 0,20$ мм рт. ст., у пасивному періоді – $14,64 \pm 0,39$ мм рт. ст. Достовірних відмінностей показників варіабельності САТ в усіх періодах виміру між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Варіабельність ДАТ в загальному періоді в групі 1 становила $12,87 \pm 0,22$ мм рт. ст., в активному періоді – $13,97 \pm 0,23$ мм рт. ст., в пасивному періоді – $11,28 \pm 0,18$ мм рт. ст.. Даний показник в загальному періоді в групі 2 в дорівнював $12,27 \pm 0,24$ мм рт. ст., в активному періоді – $13,27 \pm 0,16$ мм рт. ст., в пасивному періоді $11,06 \pm 0,34$ мм рт. ст. Встановлено, що варіабельність ДАТ в усіх періодах дослідження відповідала нормативним показникам і достовірно не відрізнялась між групами ($p > 0,05$).

В обох групах пацієнти мали різко виражений ранковий підйом АТ (табл. 3.8). Швидкість ранкового підйому САТ в групі 1 становила $22,56 \pm 0,64$ мм рт. ст., в групі 2 – $22,48 \pm 0,45$ мм рт. ст. ($p = 0,913$). Швидкість ранкового підйому ДАТ також значно перевищувала нормативні показники і становила в групі 1 – $18,67 \pm 0,59$ мм рт. ст. та $18,04 \pm 0,43$ мм рт. ст. в групі 2 ($p = 0,383$).

Таким чином, результати виміру АТ показали, що в групі 1 у 9 (23,1%) осіб було зареєстровано АГ 1-го ступеня та у 30 (76,9%) осіб – АГ 2-го ступеня. В групі 2 у 21 (40,4%) пацієнтів було встановлено АГ 1-го ступеня та у 31 (59,6%) пацієнта АГ 2-го ступеня. Також в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями було 13 (33,3%) осіб з АГ I-ї стадії та 26 (66,7%) пацієнтів з АГ II – ї стадії. В другій групі 29 (55,8%) осіб мали АГ I-ї стадії та 23 (44,2%) особи – АГ II-ї стадії. Розподіл пацієнтів в групах в залежності від ступеня та стадії АГ представлено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Розподіл обстежених пацієнтів в залежності від ступеня та стадії АГ

	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		p
	n	%	n	%	
Ступінь АГ					
Ступінь 1	9	23,1	21	40,4	0,082
Ступінь 2	30	76,9	31	59,6	
Стадія АГ					
Стадія I	13	33,3	29	55,8	0,034
Стадія II	26	66,7	23	44,2	

Примітка: p – порівняння між 2-ма групами

3.2 Особливості структури нейрокогнітивних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією

З метою оцінки нейрокогнітивних порушень та ступеня їх проявів пацієнтам з АГ та особам контрольної групи було проведено психодіагностичне обстеження за допомогою шкал МоСА, MMSE, тесту запам'ятовування 10 слів, а також здійснено оцінку темпу сенсомоторних реакцій за методикою «таблиці Шульте».

Для скринінгової оцінки стану когнітивних функцій та дослідження рівня розумової продуктивності застосовувалась Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МоСА). Результати дослідження наведено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Дослідження когнітивних функцій у обстежених пацієнтів за шкалою МоСА

Показник	Контрольна група n=30	Група 1 n=39	Група 2 n=52	p ¹	p ²	p ³
Оптико – просторова діяльність (виконавча функція)	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,1	4,4 ± 0,6	0,869	0,753	1
Називання предметів	3,4 ± 0,6	2,4 ± 0,7	3,60 ± 0,08	0,092	0,282	0,742
Пам'ять	—	—	—	—	—	—
Увага	5,5 ± 0,6	4,4 ± 0,5	4,7 ± 0,1	0,557	0,163	0,192
Мова	2,90 ± 0,09	2,70 ± 0,08	2,3 ± 0,4	0,329	0,101	0,147
Абстрактне мислення	4,8 ± 0,6	3,8 ± 0,1	4,7 ± 0,6	0,143	0,105	0,906
Орієнтировка	6,4 ± 0,3	5,4 ± 0,1	6,6 ± 0,5	0,021*	0,002*	0,733
Сума балів	27,4 ± 1,3	23,2 ± 1,0	26,3 ± 0,9	0,024*	0,013*	0,489

Примітка:

p¹—порівняння груп 1 та 2

p² – порівняння групи 1 та контрольною групою

p³ – порівняння групи 2 та контрольною групою

*—достовірність розходжень відмінності значущі (p ≤ 0,05) в порівнянні з оцінкою на початку терапії

Результати дослідження показали, що в структурі когнітивних функцій у пацієнтів з АГ, в цілому переважають порушення оптико – просторової діяльності ($(4,5 \pm 0,1)$ та $(4,4 \pm 0,6)$ бали відповідно), довільної уваги ($(4,4 \pm 0,5)$, $(4,7 \pm 0,1)$ відповідно), орієнтировки ($(5,4 \pm 0,1)$, $(6,6 \pm 0,5)$ бали), мови ($(2,70 \pm 0,08)$, $(2,3 \pm 0,4)$ бали відповідно) та абстрактного мислення ($(3,8 \pm 0,1)$, $(4,7 \pm 0,6)$). Загальний показник у хворих досліджуваних груп до лікування становив ($(23,2 \pm 1,0)$ та $(26,3 \pm 0,9)$) бали відповідно.

Результати оцінки за шкалою MMSE показали, що середній бал в групі 1 становив $26,28 \pm 0,08$ і був достовірно нижчим при порівнянні з другою та контрольною групою ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно). Згідно з оцінками шкали MMSE встановлено, що 37 (94,9%) пацієнтів групи 1 мали легкі нейрокогнітивні порушення та у 2 (5,1%) пацієнта – нейрокогнітивні порушення помірного ступеня вираженості ($p < 0,001$). В групі 2 та контрольній групі середній бал за шкалою MMSE дорівнював $28,58 \pm 0,10$ та $29,16 \pm 0,24$ відповідно ($p = 0,068$), що свідчило про відсутність у цих осіб нейрокогнітивного дефіциту.

Детальна оцінка структури нейрокогнітивних розладів у обстежених пацієнтів показала наявність порушення орієнтування, вербальної пам'яті та лічильних операцій.

Середній бал за субтестом MMSE «орієнтація в часі» в групі 1 становив $4,35 \pm 0,08$ і був достовірно нижчим у порівнянні з другою та контрольною групою ($p = 0,007$; $p = 0,007$ відповідно), де даний показник відповідав нормативному. Часткове дезорієнтування пацієнтів першої групи було пов'язано переважно з неправильним називанням дати.

Вербально–мнестичні розлади у пацієнтів проявлялися у вигляді звуження об'ємів відстроченого запам'ятовування, а також зниження його міцності. Середній бал за субтестом MMSE «відстрочене запам'ятовування» в групі 1 становив $2,82 \pm 0,09$ і був достовірно нижчим при порівнянні з групою 2 та контрольною групою ($p = 0,012$; $p < 0,001$ відповідно). Середній бал за даним

субтестом в групі 2 становив $3,87 \pm 0,09$ та $4,79 \pm 0,07$ в контрольній групі ($p = 0,009$).

Порушення уваги та лічильних операцій спостерігались в усіх групах. Однак, в групі 1 середній бал за даним субтестом MMSE був достовірно нижчим у порівнянні з групою 2 ($p = 0,023$) та контрольною групою ($p = 0,029$) і становив $1,69 \pm 0,07$. В групі 2 та в контрольній групі досліджуваний показник дорівнював $2,71 \pm 0,06$ та $2,85 \pm 0,08$ відповідно ($p = 0,319$). Розлади уваги й лічильних операцій у пацієнтів проявлялись у вигляді помилок переважно амнестичного типу та у вигляді уповільнення темпу здійснення лічильних операцій наприкінці відліку. Такі помилки можуть свідчати про зниження розумової працездатності, підвищену стомлюваність та виснажливості психічних процесів у обстежених осіб.

Середній бал за субтестом «орієнтація в просторі» та «перцептивно-гностична сфера» відповідали нормативному показнику в усіх обстежених групах. Результати оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE наведені у табл. 3.11

Таблиця 3.11

Порівняння результатів тестування за шкалою MMSE

Субтест MMSE (мак балів)	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=30)	p
1	2	3	4	5
MMSE 1 (5 балів)	$4,35 \pm 0,08$	$5,00 \pm 0,00$	$5,00 \pm 0,00$	$p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,007$ $p_3 = 1,000$
MMSE 2 (5 балів)	$5,00 \pm 0,00$	$5,00 \pm 0,00$	$5,00 \pm 0,00$	$p = 1,000$
MMSE 3 (3 бали)	$3,00 \pm 0,00$	$3,00 \pm 0,00$	$3,00 \pm 0,00$	$p = 1,000$

Продовження табл. 3.11

1	2	3	4	5
MMSE 4 (5 балів)	$2,82 \pm 0,09$	$3,87 \pm 0,09$	$4,79 \pm 0,07$	$p_1 = 0,012$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,009$
MMSE 5 (3 бали)	$1,69 \pm 0,07$	$2,71 \pm 0,06$	$2,85 \pm 0,08$	$p_1 = 0,023$ $p_2 = 0,029$ $p_3 = 0,319$
MMSE 6 (9 балів)	$9,00 \pm 0,00$	$9,00 \pm 0,00$	$9,00 \pm 0,00$	$p = 1,000$
Загальний середній бал (30 балів)	$26,28 \pm 0,08$	$28,58 \pm 0,10$	$29,16 \pm 0,24$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,068$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою; $p = 1,000$ – показники ідентичні в різних групах.

З метою більш детального дослідження вербальної пам'яті пацієнтам з АГ та особам контрольної групи було проведено тест «запам'ятовування 10 слів» (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Результати оцінки вербальної пам'яті за тестом «запам'ятовування
10 слів»**

Показник	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=30)	p
1	2	3	4	5
Об'єм безпосереднього запам'ятовування	$6,59 \pm 0,08$	$7,31 \pm 0,13$	$7,85 \pm 0,03$	$p_1 = 0,013$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,143$

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4	5
Об'єм 2 відтворення	$7,59 \pm 0,08$	$8,56 \pm 0,09$	$8,69 \pm 0,03$	$p_1 = 0,023$ $p_2 = 0,019$ $p_3 = 0,296$
Об'єм 3 відтворення	$8,31 \pm 0,08$	$9,15 \pm 0,08$	$9,74 \pm 0,07$	$p_1 = 0,011$ $p_2 = 0,005$ $p_3 = 0,337$
Об'єм 4 відтворення	$8,18 \pm 0,16$	$9,90 \pm 0,04$	$9,89 \pm 0,12$	$p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,884$
Об'єм 5 відтворення	$8,18 \pm 0,16$	$9,85 \pm 0,04$	$9,92 \pm 0,03$	$p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,010$ $p_3 = 0,672$
Об'єм відстроченого відтворення	$5,89 \pm 0,14$	$8,40 \pm 0,09$	$8,75 \pm 0,17$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,283$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою

За результатами тестування встановлено, що об'єм безпосереднього запам'ятовування в групі 1 дорівнював $6,59 \pm 0,08$ слів і був достовірно нижчим за результати групи 2 ($p = 0,013$) та контрольної групи ($p = 0,006$). Для пацієнтів першої групи було характерним помірне звуження обсягів та зниження міцності довільного запам'ятовування. В другій групі об'єм безпосереднього запам'ятовування становив $7,31 \pm 0,13$ слів, а в контрольній групі – $7,85 \pm 0,03$ слів, що відповідало нормативним показникам ($p = 0,143$). В групі 1 об'єм відстроченого відтворення склав $5,89 \pm 0,14$ слів, що було достовірно меншим

за показники групи 2 ($p < 0,001$) та контрольної групи ($p < 0,001$). Між показниками другої та контрольної групи достовірних відмінностей не було ($p = 0,283$), об'єм відстроченого відтворення в цих групах склав $8,40 \pm 0,09$ та $8,75 \pm 0,17$ слів відповідно.

Крива запам'ятовування слів в групі 1 мала вигляд лінії, що на початку повільно зростала та у подальшому повільно знижувалась ($6,59 \pm 0,08$ слів; $7,59 \pm 0,08$ слів; $8,31 \pm 0,08$ слів; $8,18 \pm 0,16$ слів; $8,18 \pm 0,16$ слів). Отримані результати свідчать про виснажуваність мнестичних процесів у пацієнтів групи 1. Також встановлено, що в групі 1 при кожній спробі видворення слів, результати були достовірно ($p < 0,05$) нижчими за показники другої та контрольної групи. Крива запам'ятовування слів в групі 2 ($7,31 \pm 0,13$ слів; $8,56 \pm 0,09$ слів; $9,15 \pm 0,08$ слів; $9,90 \pm 0,04$ слів; $9,85 \pm 0,04$ слів) та контрольній групі ($7,85 \pm 0,03$ слів; $8,69 \pm 0,03$ слів; $9,74 \pm 0,07$ слів; $9,89 \pm 0,12$ слів; $9,92 \pm 0,03$ слів) мала вигляд лінії, що зростає і відповідала нормативному показнику. Графічне зображення кривої запам'ятовування 10 слів в досліджуваних групах представлено на рис. 3.4.

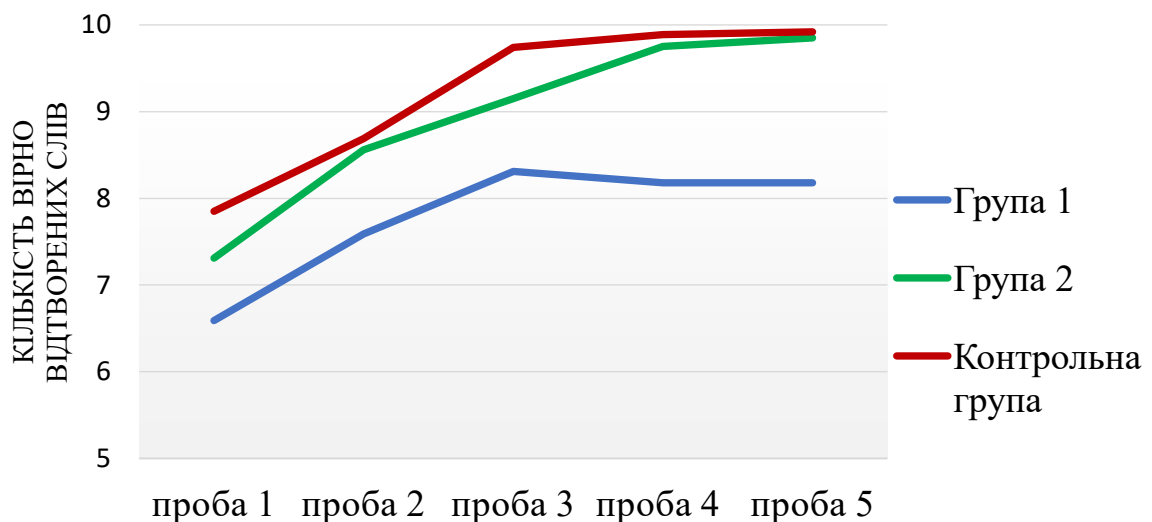


Рис. 3.4 Крива запам'ятовування 10 слів в досліджуваних групах

Наступним етапом обстеження когнітивних функцій у пацієнтів молодого віку з АГ та у осіб контрольної групи стала оцінка темпу сенсомоторних реакцій за методикою «таблиці Шульте» (табл. 3.13).

**Результати оцінки темпу сенсомоторних реакцій за методикою
«таблиці Шульте»**

Час роботи з таблицею (сек.)	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=30)	p
Таблиця 1	50,51 ± 0,47	46,08 ± 0,32	44,83 ± 0,51	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ = 0,130
Таблиця 2	52,10 ± 0,45	46,90 ± 0,28	45,33 ± 0,49	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ = 0,020
Таблиця 3	53,21 ± 0,42	47,60 ± 0,33	45,67 ± 0,54	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ = 0,005
Таблиця 4	54,28 ± 0,45	48,48 ± 0,29	45,87 ± 0,56	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001
Таблиця 5	54,97 ± 0,42	48,67 ± 0,86	46,30 ± 0,55	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ = 0,079
Загальна ефективність роботи	52,38 ± 0,46	47,84 ± 0,61	43,63 ± 0,48	p ₁ = 0,002 p ₂ < 0,001 p ₃ = 0,083

Примітка: p₁ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p₂ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p₃ – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Результати оцінки темпу сенсомоторних реакцій за методикою «таблиці Шульте» показали, що загальна ефективність роботи в групі 1 становила $(52,38 \pm 0,46)$ сек. і була достовірно нижчою у порівнянні з групою 2 ($p = 0,002$) та контрольною групою ($p < 0,001$). Показники ефективності роботи в другій і контрольній групі достовірно не відрізнялись ($p = 0,083$) і становили $(47,84 \pm 0,61)$ сек. та $(43,63 \pm 0,48)$ сек. відповідно).

Крива втомлюваності в групі 1 характеризувалась неухильним зростанням, що відображало порушення уваги у вигляді легкого та помірного звуження об'ємів і недостатності процесів концентрації, розподілення та переключення ($50,51 \pm 0,47$ сек.; $52,10 \pm 0,45$ сек.; $53,21 \pm 0,42$ сек.; $54,28 \pm 0,45$ сек.; $54,97 \pm 0,42$ сек.). Крива втомлюваності в групі 2 ($46,08 \pm 0,32$ сек.; $46,90 \pm 0,28$ сек.; $47,60 \pm 0,33$ сек.; $48,48 \pm 0,29$ сек.; $48,67 \pm 0,86$ сек.) та в контрольній групі ($44,83 \pm 0,51$ сек.; $45,33 \pm 0,49$ сек.; $45,67 \pm 0,54$ сек.; $45,87 \pm 0,56$ сек.; $46,30 \pm 0,55$ сек.) характеризувалась повільним зростанням і відповідала нормативному показнику. Графічне зображення кривої втомлюваності за методикою «таблиці Шульте» представлено на рис. 3.5.

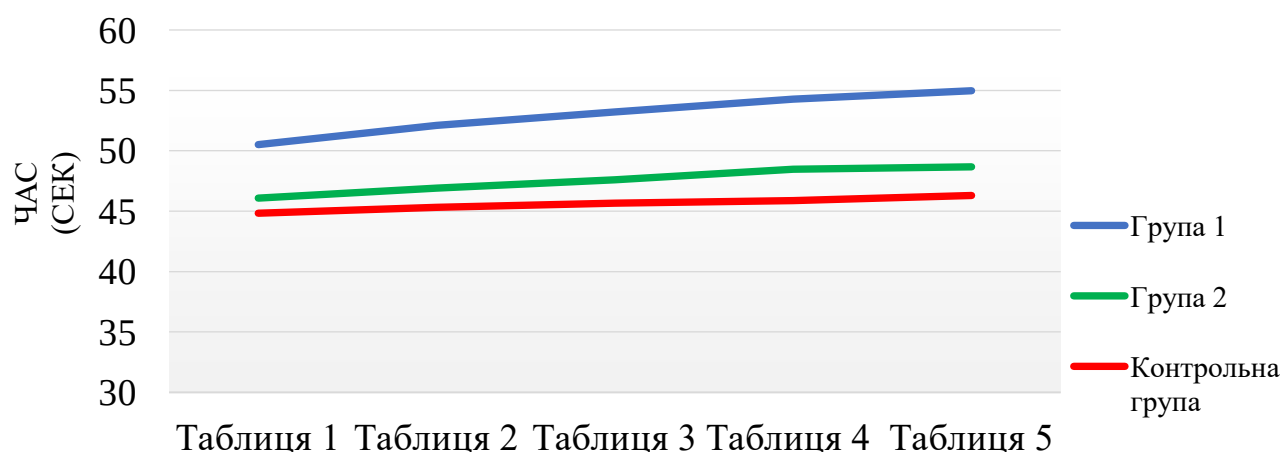


Рис. 3.5 Крива втомлюваності за методикою «таблиці Шульте» в досліджуваних групах

З метою більш детального вивчення стану когнітивних функцій у осіб молодого віку із АГ було проведено аналіз кореляційних взаємозв'язків результатів психодіагностичних тестувань з усіма досліджуваними клініко–лабораторними показниками.

Результати кореляційного аналізу показали наявність у пацієнтів групи 1 сильного позитивного зв'язку між показниками МоСА та рівнем ЗХС ($r = 0,781$, $p < 0,001$) і ХС ЛПНЩ ($r = 0,776$; $p < 0,001$). Також встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої сили між показниками МоСА та надлишковою масою тіла ($r = 0,283$; $p = 0,011$), абдомінальним типом ожирінням у чоловіків ($r = 0,442$; $p = 0,003$) та у жінок ($r = 0,389$; $p = 0,007$), віком пацієнта ($r = 0,491$; $p = 0,002$). В групі 1 було виявлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між результатами оцінки сенсомоторних реакцій за методикою «таблиці Шульте» та рівнем ЗХС ($r = 0,376$; $p = 0,021$) і ХС ЛПНЩ ($r = 0,401$; $p = 0,007$). Встановлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між показниками оцінки вербальної пам'яті за тестом запам'ятовування 10 слів та рівнем ХС ЛПНЩ ($r = -0,454$; $p = 0,004$), віком пацієнта ($r = -0,128$; $p = 0,958$). В групі 2 кореляційного зв'язку між вище зазначеними показниками не встановлено ($p > 0,05$).

Таким чином, можна зробити висновок, що нейрокогнітивні порушення у осіб молодого віку з АГ можуть бути асоційовані з дисліпідемією, надмірною масою тіла та абдомінальним типом ожирінням, а також зі зростанням віку хворого. Результати кореляційного аналізу когнітивних функцій у пацієнтів молодого віку з АГ представлено в табл. 3.14.

**Кореляційний аналіз показників когнітивних функцій у пацієнтів
молодого віку з АГ**

Фактор	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)	
	Коефіцієнт кореляції (r)	p	Коефіцієнт кореляції (r)	p
Загальний бал за МоСА				
Вік пацієнта (роки)	r=0,491	p=0,002*	r=0,112	p=0,421
Рівень ЗХС (ммоль/л)	r=0,781	p<0,001*	r=0,203	p=0,207
Рівень ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	r=0,776	p<0,001*	r=0,221	p=0,312
ІМТ(≥25,0)	r=0,283	p=0,011*	r=0,298	p=0,286
Абдомінальне ожиріння у чоловіків (ОТ≥102 см)	r=0,442	p=0,003*	r=0,123	p=0,339
Абдомінальне ожиріння у жінок (ОТ≥88 см)	r=0,389	p=0,007*	r=0,137	p=0,357
Показник загальної ефективності роботи за методикою «таблиці Шульте»				
Рівень ЗХС (ммоль/л)	r=0,376	p=0,021*	r=0,376	p=0,631
Рівень ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	r=0,401	p=0,013*	r=0,188	p=0,239
Показник об'єму відстроченого відтворення слів за тестом «запам'ятовування 10 слів»				
Вік пацієнта (роки)	r=-0,322	p=0,045*	r=-0,128	p=0,366
Рівень ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	r=-0,454	p=0,004*	r=-0,007	p=0,958

Примітка: p < 0,05 – статистично достовірний вплив фактору на стан когнітивних функцій

3.3 Особливості психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією

Відомо, що значна роль у розвитку АГ належить таким психоемоційним чинникам, як стрес, тривога та депресія [1; 5; 6; 145]. Тому одним із завдань дослідження стало визначити особливості психоемоційного стану осіб молодого віку з АГ.

Результати проведеного психодіагностичного дослідження показали, що переважна більшість пацієнтів висували скарги астенічного характеру, зокрема: на підвищену стомлюваність (70 (76,9%) осіб), загальну слабкість (68 (74,7%) осіб), зниження енергетичного потенціалу (64 (70,3%) осіб), зниження працездатності (64 (70,3%) осіб), млявість (59 (64,8%) осіб), адинамію (55 (60,4%) осіб), емоційну лабільність (35 (38,5%) осіб), дратівливість (60 (65,9%) осіб), немотивовану тривогу (40 (43,9%) осіб), зниження настрою (41 (45,0%) осіб), запальність (21 (23,0%) осіб). Достовірних відмінностей у частоті проявів симптомів астенії між групою 1 та 2 ($p > 0,05$) не встановлено. Однак, встановлені достовірні відмінності між групами пацієнтів з АГ та клінічно здоровими особами ($p < 0,05$). Частота проявів основних симптомів астенії у групах представлена у табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Частота проявів основних симптомів астенії

Симптоми	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		Контрольна група (n=30)		p
	n	%	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Підвищена стомлюваність і знижена активність	32	82,1	38	73,1	6	20,0	$p_1=0,942$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Продовження табл. 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8
Загальна слабкість	30	76,9	38	73,1	4	13,3	$p_1=0,984$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Зниження енергетичного потенціалу	29	74,4	35	67,3	6	20,0	$p_1=0,951$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Зниження працездатності	28	71,8	36	69,2	8	26,7	$p_1=0,963$ $p_2=0,001$ $p_3=0,001$
Млявість	26	66,7	33	63,5	2	6,7	$p_1=0,982$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Адинамія	24	61,5	31	59,6	1	3,3	$p_1=0,874$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Емоційна лабільність	14	35,9	21	40,4	2	6,7	$p_1=0,892$ $p_2=0,013$ $p_3=0,003$
Дратівливість	28	71,8	32	61,5	4	13,3	$p_1=0,853$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Немотивована тривога	20	51,3	20	38,5	5	16,7	$p_1=0,666$ $p_2=0,009$ $p_3=0,039$
Зниження фону настрою	18	46,2	23	44,2	4	13,3	$p_1=0,982$ $p_2=0,011$ $p_3=0,012$
Запальність	10	25,6	11	21,2	2	6,7	$p_1=0,968$ $p_2=0,039$ $p_3=0,043$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Для більш детального дослідження астеничного стану у обстежених осіб було використано шкалу MFI-20 (табл. 3.16). Перевага даної шкали полягає в тому, що вона дозволяє оцінити не тільки наявність або відсутність астенії, але і її окремі прояви.

За результатами тестування встановлено, що середній бал за шкалою MFI-20 в групі 1 дорівнював $47,54 \pm 0,89$ і був достовірно вищим у порівнянні з другою ($p < 0,001$) та контрольною ($p < 0,001$) групами. В групі 2 середній бал склав $41,90 \pm 0,99$ і був достовірно ($p < 0,001$) вищим у порівнянні з контрольною групою. В контрольній групі середній бал за MFI-20 дорівнював $25,93 \pm 0,62$. Таким чином, результати тестування свідчать про наявність астеничного синдрому у пацієнтів молодого віку з АГ та відсутність астенії у осіб контрольної групи. Також встановлено, що достовірно ($p < 0,001$) більш вираженим астеничний синдром був у пацієнтів групи 1.

Таблиця 3.16

Результати оцінки астенії за шкалою MFI-20

Показник	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=30)	p
1	2	3	4	5
Загальна астенія	$10,77 \pm 0,24$	$10,25 \pm 0,23$	$6,00 \pm 0,15$	$p_1=0,278$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Фізична астенія	$10,28 \pm 0,33$	$9,87 \pm 0,25$	$5,33 \pm 0,15$	$p_1=0,772$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Знижена активність	$9,20 \pm 0,31$	$7,58 \pm 0,26$	$5,33 \pm 0,09$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Продовження табл. 3.16

1	2	3	4	5
Знижена мотивація	$8,13 \pm 0,34$	$7,48 \pm 0,16$	$5,73 \pm 0,14$	$p_1=0,113$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Психічна астенія	$9,26 \pm 0,30$	$7,60 \pm 0,20$	$5,20 \pm 0,07$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Загальний середній бал	$47,54 \pm 0,89$	$41,90 \pm 0,99$	$25,93 \pm 0,62$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Результати оцінки структури астенічного синдрому показали, що у 43 (47,2%) пацієнтів з АГ були прояви загальної астенії, у 34 (37,3%) пацієнтів – фізичної астенії, у 16 (17,5%) пацієнтів – знижена активність, у 7 (7,7%) пацієнтів – знижена мотивація та у 11 (12,0%) пацієнтів – діагностовані прояви психічної астенії (рис. 3.6).

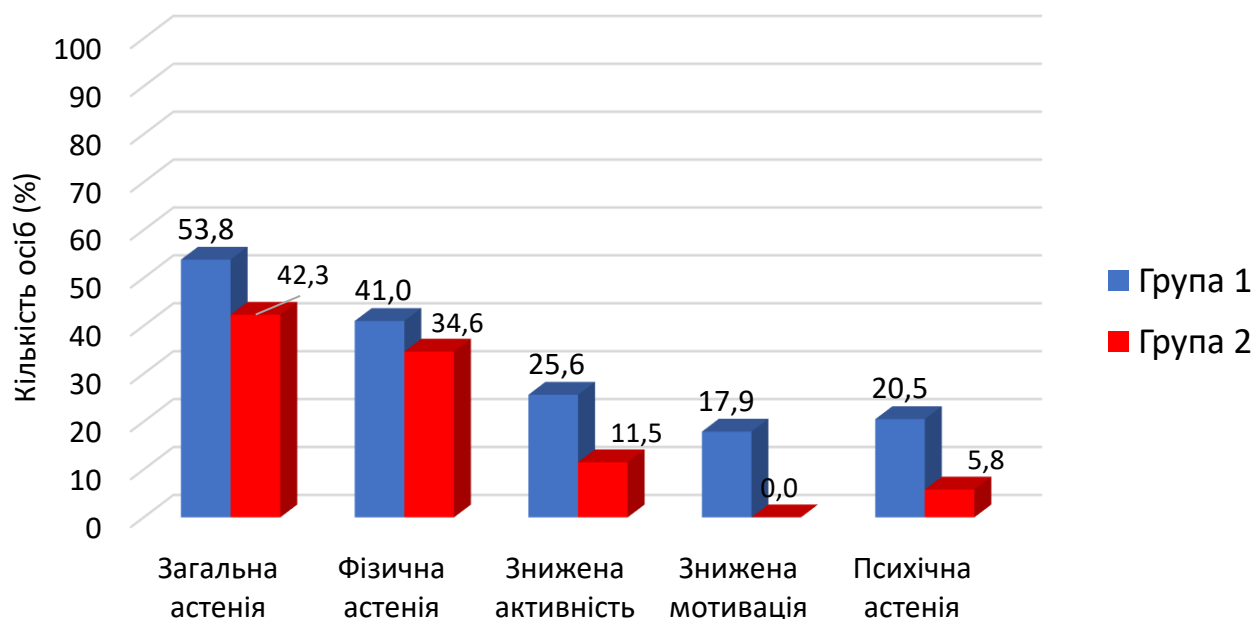


Рис. 3.6 Частота проявів астенії у пацієнтів молодого віку з АГ

Оцінка емоційно-особистісних характеристик у пацієнтів з АГ та осіб контрольної групи здійснювалась за допомогою опитувальника SCL-90-R. Встановлено, що у пацієнтів групи 1 та 2 були наявні ознаки соматизації ($1,08 \pm 0,03$ та $0,74 \pm 0,04$ балів відповідно ($p < 0,001$)), міжособистісної сенситивності ($0,70 \pm 0,02$ та $0,73 \pm 0,02$ балів відповідно ($p = 0,862$)), депресії ($0,90 \pm 0,03$ та $0,82 \pm 0,03$ балів відповідно ($p = 0,267$)), тривожності ($0,80 \pm 0,03$ та $0,58 \pm 0,03$ балів відповідно ($p < 0,001$)) та фобічної тривожності ($0,32 \pm 0,03$ та $0,29 \pm 0,02$ балів відповідно ($p = 0,877$)). Результати за субшкалами «обсесивно-компульсивні розлади», «ворожість» та «психотизм» у пацієнтів з АГ відповідали нормативному показнику. В контрольній групі результати оцінки за субшкалами SCL-90-R відповідали нормативному показнику.

В якості індикатора вираженості психопатологічної симптоматики за SCL-90-R було використано загальний індекс тяжкості дистресу GSI. В групі 1 та 2 GSI перевищував нормативний показник і становив $0,81 \pm 0,02$ та $0,62 \pm 0,02$ відповідно. В контрольній групі GSI дорівнював $0,29 \pm 0,03$, що відповідало нормі. Встановлено, що GSI в групі 1 був достовірно вищим у

порівнянні з групою 2 ($p < 0,001$) та контрольною групою ($p < 0,001$), а в групі 2 був достовірно вищим у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$).

В якості індикатора сприйняття особою рівня дистресу було використано індекс симптоматичного дистресу PSDI. В групі 1 PSDI становив $1,51 \pm 0,04$, в групі 2 – $1,49 \pm 0,03$ та $1,33 \pm 0,03$ в контрольній групі. Достовірних відмінностей між показниками PSDI між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Загальна кількість позитивних симптомів за усіма субшкалами SCL-90-R в групі 1 становила $62,03 \pm 0,74$, в групі 2 – $57,83 \pm 0,51$, в контрольній групі – $44,87 \pm 1,04$. Встановлено, що достовірно більша кількість позитивних симптомів була в групі 1 у порівнянні з другою та контрольною групами ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), а також в групі 2 у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$).

Результати дослідження емоційно–особистісних характеристик за методикою SCL-90-R у групах представлено у табл.3.17.

Таблиця 3.17

Результати дослідження емоційно–особистісних характеристик за методикою SCL-90-R

Шкали	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=30)	p
1	2	3	4	5
Соматизація (SOM)	$1,08 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,02$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Обсесивно–компульсивні розлади (O-C)	$0,48 \pm 0,03$	$0,414 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,02$	$p_1 = 0,297$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,033$
Міжособистісна сенситивність (INT)	$0,70 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,04$	$p_1 = 0,862$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Продовження табл. 3.17

1	2	3	4	5
Депресія (DEP)	$0,90 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,05$	$p_1=0,267$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Тривожність (ANX)	$0,80 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,04$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Ворожість (HOS)	$0,48 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,03$	$p_1=0,060$ $p_2=0,065$ $p_3=0,913$
Фобічна тривожність (PHOB)	$0,32 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,05$	$p_1=0,877$ $p_2=0,002$ $p_3=0,004$
Психотизм (PSY)	$0,22 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,02$	$p_1=0,914$ $p_2=0,631$ $p_3=0,856$
Загальна кількість позитивних відповідей (PST)	$62,03 \pm 0,74$	$57,83 \pm 0,51$	$44,87 \pm 1,04$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Індекс симптоматичного дистресу (PSDI)	$1,51 \pm 0,04$	$1,49 \pm 0,03$	$1,33 \pm 0,03$	$p_1=0,763$ $p_2=0,062$ $p_3=0,134$
Загальний індекс тяжкості дистресу (GSI)	$0,81 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,03$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Результати оцінки за шкалою HDRS показали, що у 15 (38,5%) пацієнтів з АГ та нейрокогнітивними розладами були легкі депресивні порушення, у 11 (28,2%) пацієнтів – помірні та у 13 (33,3%) пацієнтів депресивні порушення були відсутні. У 30 (57,7%) пацієнтів групи 2 були виявлені легкі депресивні порушення, у 2 (3,8%) пацієнтів – помірні та у 20 (38,5%) пацієнтів депресивні порушення були відсутні. В контрольній групі легкі депресивні порушення виявлені у 3 (10,0%) осіб. Середній бал за HDRS в групі 1 становив $11,74 \pm 0,67$, в групі 2 – $9,58 \pm 0,42$ та $6,30 \pm 0,35$ в контрольній групі. Встановлено, що середній бал за HDRS був достовірно вищим у пацієнтів групи 1 у порівнянні з групою 2 ($p = 0,006$) та контрольною групою ($p < 0,001$) і відповідав наявності депресивних порушень легкого ступеню вираженості. В групі 2 середній бал за HDRS був достовірно вищим у порівнянні з контрольною групою і також відповідав депресивним порушенням легкого ступеню вираженості, а в контрольній групі – нормативному показнику. Результати оцінки за HDRS наведені у табл. 3.18.

**Результати оцінки ступеню тяжкості депресивних порушень
за шкалою Гамільтона**

	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		Контрольна група (n=30)		p
	n	%	n	%	n	%	
Норма	13	33,3	20	38,5	27	90,0	p<0,001
Легкі депресивні порушення	15	38,5	30	57,7	3	10,0	
Депресивні порушення середнього ступеню	11	28,2	2	3,8	0	0,0	
Середній бал	11,74±0,67		9,58±0,42		6,30±0,35		p ₁ =0,006 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примітка: p₁ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p₂ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p₃ – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Наступним етапом дослідження психоемоційного стану пацієнтів з АГ стала оцінка рівня тривоги за шкалою Спілбергера–Ханіна. Встановлено, що низький рівень реактивної тривоги в групі 1 мали 11 (28,2%) пацієнтів, в групі 2 – 21 (40,4%) пацієнт, в контрольній групі – 28 (93,3%) осіб. Середній рівень реактивної тривоги було виявлено у 28 (71,8%) пацієнтів групи 1, у 31 (59,6%) пацієнта групи 2, а також у 2 (6,7%) осіб контрольної групи. Середній бал за STAI SA в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями становив 34,26 ± 0,73, що відповідало середньому рівню реактивної тривоги. В другій та контрольній групах середній бал за STAI SA дорівнював 30,11 ± 0,64 та 25,37 ± 0,56 відповідно, що свідчило про наявність низького рівню реактивної тривоги. Таким чином встановлено, що середній бал в групі 1 за STAI SA був

достовірно вищим у порівнянні з групою 2 та контрольною групою ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно), а в групі 2 середній бал був достовірно ($p < 0,001$) вищим у порівнянні з контрольною групою.

Оцінка за STAI TA показала, що низький рівень особистісної тривоги в групі 1 було діагностовано у 4 (10,3%) пацієнтів, в групі 2 – у 18 (34,6%) пацієнтів, а також у 26 (86,7%) осіб контрольної групи. Середній рівень особистісної тривоги в групі 1 мали 35 (89,7%) пацієнтів, в групі 2 – 34 (65,4%) пацієнта та 4 (13,3%) особи контрольної групи. Середній бал за STAI TA в групі 1 дорівнював $34,15 \pm 0,61$, що відповідало середньому рівню особистісної тривоги. В групі 2 і контрольній групі даний показник відповідав низькому рівню тривоги і становив $29,75 \pm 0,60$ та $25,63 \pm 0,63$ відповідно. Встановлено, що в групі 1 середній бал за STAI TA був достовірно вищим у порівнянні з результатами групи 2 та контрольної групи ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), а також достовірно вищим даний показник був в групі 2 у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Результати оцінки рівня тривоги за шкалою Спілбергера–Ханіна представлено в табл. 3.19.

Таблиця 3. 19

Результати оцінки рівня тривоги за шкалою Спілбергера –Ханіна

Рівень тривоги	Група 1 (n=39)		Група 2 (n=52)		Контрольна група (n=30)		p
	n	%	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
STAI SA							
Низький	11	28,2	21	40,4	28	93,3	$p_1=0,686$
Середній	28	71,8	31	59,6	2	6,7	$p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Середній бал	$34,26 \pm 0,73$		$30,11 \pm 0,64$		$25,37 \pm 0,56$		$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Продовження табл. 3.19

1	2	3	4	5	6	7	8
STAI TA							
Низький	4	10,3	18	34,6	26	86,7	$p_1=0,022$
Середній	35	89,7	34	65,4	4	13,3	$p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Середній бал	$34,15 \pm 0,61$		$29,75 \pm 0,60$		$25,63 \pm 0,63$		$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

З метою більш детального вивчення психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з АГ було проведено оцінку взаємозв'язку між тривалістю АГ та ступенем тяжкості депресивних порушень за шкалою HDRS (рис.3.7).

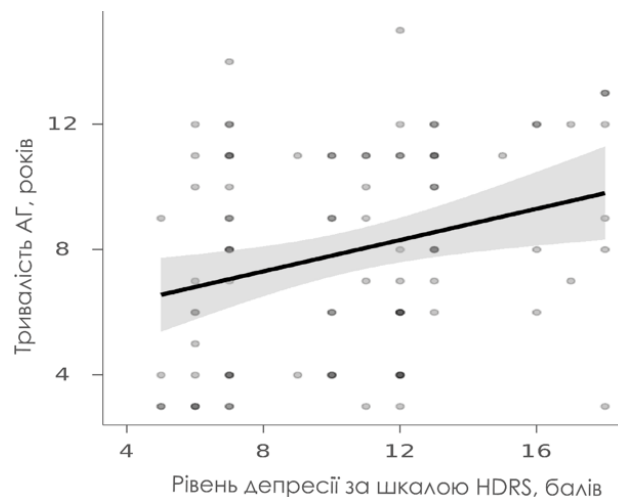


Рис. 3.7 Графічне зображення взаємозв'язку між показниками ступеня вираженості депресивних порушень за HDRS у пацієнтів групи 1 і 2 та тривалістю АГ.

Встановлено, що між ступенем вираженості депресивних порушень за шкалою HDRS та тривалістю захворювання існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,383$; $p = 0,006$), який вказує на збільшення вираженості депресивних порушень при збільшенні тривалості АГ.

Також проаналізовано взаємозв'язок між тривалістю АГ та ступенем вираженості реактивної та особистісної тривоги за шкалою STAI SA та STAI TA.

Встановлено, що між ступенем вираженості реактивної тривоги за шкалою STAI SA та тривалістю захворювання існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,303$; $p = 0,004$), який вказує на збільшення вираженості реактивної тривоги при збільшенні тривалості АГ (рис. 3.8).

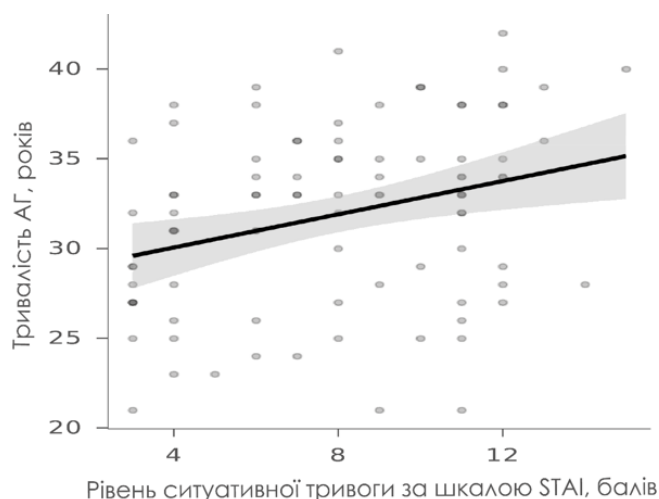


Рис.3.8 Графічне зображення взаємозв'язку між показниками ступеня вираженості тривоги за STAI SA у пацієнтів групи 1 і 2 та тривалістю АГ.

Прямий кореляційний зв'язок слабкої сили ($r = 0,285$; $p = 0,006$) встановлено між ступенем вираженості особистісної тривоги за шкалою STAI TA та тривалістю захворювання. Даний кореляційний зв'язок вказує на збільшення вираженості особистісної тривоги при збільшенні тривалості АГ (рис.3.9).

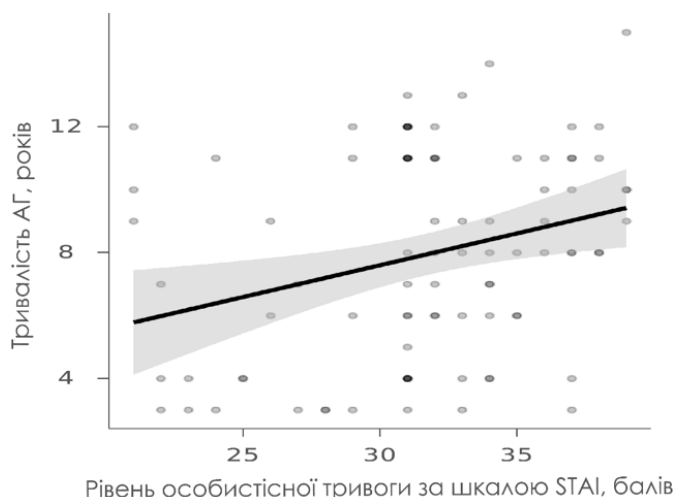


Рис. 3.9 Графічне зображення взаємозв'язку між показниками ступеня вираженості тривоги за STAI TA у пацієнтів групи 1 і 2 та тривалістю АГ.

Висновки до розділу 3

Отримані результати дозволили зробити висновок, що пацієнти які страждали на АГ та мали нейрокогнітивні порушення достовірно частіше скаржились на головний біль ($p = 0,036$), запаморочення ($p = 0,029$), підвищену втомлюваність ($p = 0,034$) та порушення пам'яті ($p < 0,001$). Також у даних пацієнтів достовірно частіше діагностувався цефалгічний ($p = 0,036$), вестибуло-атактичний ($p = 0,002$) та астено-невротичний синдром ($p = 0,016$).

Оцінка факторів серцево-судинного ризику показала, що пацієнти з АГ та нейрокогнітивними розладами достовірно частіше мали обтяжену спадковість ($p = 0,032$), абдомінальний тип ожиріння ($p = 0,032$) та гіперхолестерінемію ($p = 0,036$).

За результатами ДМАТ встановлено, що для пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями характерними є більш високий рівень САТ в усі періоди доби ($p < 0,05$), а також більш високий рівень maxСАТ ($p = 0,003$) та порушенням добового ритму АТ за типом «non-dipper» ($p = 0,014$).

Середня тривалість захворювання на АГ була достовірно ($p < 0,001$) довшою в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями у порівнянні з

групою пацієнтів без когнітивного дефіциту ($9,77 \pm 2,76$ років і $6,56 \pm 2,97$ років відповідно).

Оцінка когнітивних функцій за шкалами MoCA та MMSE показала, що в першій групі в 37 (94,9%) пацієнтів було діагностовано легкі нейрокогнітивні порушення, а у двох (5,1%) пацієнтів — нейрокогнітивні порушення помірного ступеня вираженості ($p < 0,001$). У структурі нейрокогнітивних розладів переважали порушення орієнтування, вербальної пам'яті та лічильних операцій. Результати дослідження вербальної пам'яті засвідчили, що для пацієнтів було характерним помірне звуження обсягу та зниження міцності довільного запам'ятовування. Оцінка темпу сенсомоторних реакцій за методикою «Таблиці Шульте» виявила порушення уваги у вигляді легкого й помірного звуження її обсягу та недостатності процесів концентрації, розподілу й переключення.

Результати кореляційного аналізу показали, що зниження когнітивних функцій у пацієнтів мало зв'язок з дисліпідемією (рівень ЗХС ($r = 0,781$; $p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ ($r = 0,776$; $p < 0,001$) в сироватці крові), надмірною масою тіла ($r = 0,283$; $p = 0,011$), абдомінальним типом ожирінням у чоловіків ($r = 0,442$; $p = 0,003$) та у жінок ($r = 0,389$; $p = 0,007$), а також зі зростанням віку пацієнта ($r = 0,491$; $p = 0,002$).

Пацієнти молодого віку з АГ мали прояви психічної астенії, а також ознаки соматизації, міжособистісної сенситивності, депресії, тривожності та фобічної тривожності. Індикатор вираженості психопатологічної симптоматики за шкалою SCL-90-R перевищував нормативні значення в обох групах, однак був достовірно ($p < 0,001$) вищим у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями. Ознаки депресивних порушень у пацієнтів з АГ відповідали легкому ступеню вираженості за шкалою HDRS. Пацієнти з нейрокогнітивними порушеннями мали достовірно вищий рівень як реактивної, так і особистісної тривоги ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно), який дорівнював середньому ступеню вираженості за STAI. Пацієнти з непорушеними когнітивними функціями мали середній ступінь вираженості реактивної тривоги та низький рівень особистісної тривоги за STAI. Встановлено, що у пацієнтів збільшення

вираженості депресивної симптоматики за HDRS та тривожності за STAI-SA і STAI-TA було пов'язано зі збільшенням тривалості захворювання на АГ ($r = 0,383$; $p = 0,006$; $r = 0,303$; $p = 0,004$; $r = 0,285$; $p = 0,006$ відповідно).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Фисенко А. В. Особливості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією //Український вісник психоневрології. –2024. –Том 32, випуск 1 (118). – С. 30 – 35.

DOI: [10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5)

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СТРУКТУРИ СУДИННОЇ СТІНКИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ БІОМАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Відомо, що тривале підвищення АТ може викликати цереброваскулярну дегенерацію, яка проявляється судинним ремоделюванням, атеросклерозом та ендотеліальною дисфункцією [38; 39; 55; 58; 68]. Ендотеліальна дисфункція, атеросклеротичне ураження судин та порушення мікроциркуляції на тлі АГ призводять до появи патоморфологічних змін у головного мозку, які спричиняють розвиток нейрокогнітивних порушень [83; 85; 90; 111].

Тому, наступним етапом дослідження стало оцінити структурні зміни судинної стінки та біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції у осіб молодого віку з АГ.

4.1 Результати оцінки стану судинної стінки за даними ультразвукової доплерографії у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією

З метою виконання завдання 91 пацієнту молодого віку з АГ та 21 клінічно здоровій особі відповідного віку та статті було виконано УЗДГ магістральних судин. Учасникам дослідження було проведено оцінку функції судинного ендотелію за допомоги проби потік–залежної вазодилатації, а також було проведено оцінку жорсткості магістральних артерій, оцінку товщини КІМ загальних сонних артерій та оцінку ступеню стенооклюзуючих уражень сонних артерій ший.

Результати проби реактивної гіперемії плечової артерії показали, що її в групі 1 становив $3,48 \pm 0,23$ мм, в групі 2 – $3,34 \pm 0,64$ мм та $3,26 \pm 0,32$ мм в контрольній групі. Встановлено, що досліджуваний показник відповідав

нормативному в усіх трьох групах. Достовірних відмінностей за результатами виміру діаметру плечової артерії між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Діаметр плечової артерії після проведення компресії також відповідав нормативному показнику і становив $4,26 \pm 0,74$ мм в групі 1, в групі 2 – $4,57 \pm 0,23$ мм та $4,84 \pm 0,69$ мм в контрольній групі. Достовірних відмінностей за результатами проведеної проби між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Приріст діаметру плечової артерії в групі 1 склав $(8,58 \pm 0,47)\%$, в групі 2 – $(12,42 \pm 0,57)\%$ та $(14,35 \pm 0,43)\%$ в контрольній групі. Встановлено, що в групі 1 у порівнянні з групою 2 та контрольною групою було достовірне зниження приросту діаметру плечової артерії після проби з компресією ($p = 0,039$; $p = 0,024$ відповідно). Також достовірне зниження приросту діаметру плечової артерії після проби з компресією було в групі 2 у порівнянні з особами контрольної групи ($p = 0,002$).

Таким чином, у пацієнтів обох груп судинно–рухова функція за результатами проби з потікзалежною вазодилатацією була у межах норми. Водночас, про більшу тенденцію до розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями свідчить достовірно ($p = 0,039$) менший відсоток розширення плечової артерії у порівнянні з пацієнтами без когнітивного дефіциту.

Результати оцінки судинно–рухової функції ендотелію за даними проби з потік–залежною вазодилатацією представлено у табл. 4.1.

Результати дослідження стану судинно–рухової функції ендотелію за даними проби з потік залежною вазодилатацією

Параметр	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=21)	p
Діаметр плечової артерії до компресії, мм	3,48 ± 0,23	3,34 ± 0,64	3,26 ± 0,32	p ₁ =0,552 p ₂ =0,591 p ₃ =0,237
Діаметр плечової артерії після компресії, мм	4,26 ± 0,74	4,57 ± 0,23	4,84 ± 0,69	p ₁ =0,381 p ₂ =0,406 p ₃ =0,102
Розширення плечової артерії,%	8,58 ± 0,47	12,42 ± 0,57	14,35 ± 0,43	p ₁ =0,039 p ₂ =0,024 p ₃ =0,002

Примітка: p₁ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2, p₂ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою, p₃ – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

За даними УЗДГ встановлено, що швидкість пульсової хвилі в аорті перевищувала нормативні показники (більше 10,0 м/сек) у пацієнтів групи 1 і становила 10,38 ± 0,33 м/сек. В групі 2 та контрольній групі даний показник відповідав нормі і становив 8,78 ± 0,41 м/сек та 6,79 ± 0,25 м/сек відповідно. Встановлено, що швидкість пульсової хвилі в аорті була достовірно більшою у пацієнтів групи 1 у порівнянні з пацієнтами групи 2 та особами контрольної групи (p = 0,028; p = 0,017 відповідно). Також встановлено, що швидкість пульсової хвилі в аорті була достовірно більшою у пацієнтів групи 2 у порівнянні з особами контрольної групи (p < 0,001).

Таким чином, підвищення пульсової хвилі в аорті понад нормативні показники може свідчити про порушення еластичних властивостей артеріальної стінки у пацієнтів з нейрокогнітивними розладами.

Результати оцінки швидкості пульсової хвилі в аорті представлено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Результати дослідження швидкості пульсової хвилі в аорті

Параметр	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=21)	p
Швидкість пульсової хвилі, м/сек	10,38 ± 0,33	8,78 ± 0,41	6,79 ± 0,25	p ₁ =0,028 p ₂ =0,017 p ₃ <0,001

Примітка: p₁ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2, p₂ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою, p₃ – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Відомо, що одним з ключових показників появи атеросклеротичного ураження та ремоделювання судинної стінки є зміни товщини КІМ. На сьогодні встановлено, що товщина КІМ сонної артерії є предиктором розвитку серцево-судинних захворювань та смертності внаслідок них [82; 99; 111; 191]. У зв'язку з цим у межах дослідження всім пацієнтам було проведено оцінку стану КІМ сонних артерій в стандартній точці та в місті максимального потовщення, а також оцінку ступеню стено-оклюзуючих уражень брахіоцефальних артерій на шиї.

Результати УЗДГ показали, що товщина КІМ в стандартній точці у пацієнтів з АГ та нейрокогнітивними порушеннями становила 0,84 ± 0,28 мм, у пацієнтів без когнітивного дефіциту – 0,71 ± 0,32 мм та 0,54 ± 0,35 мм у клінічно здорових осіб. Встановлено, що товщина КІМ в стандартній точці між групами достовірно не відрізнялась (p > 0,05).

Товщина КІМ в місті максимального потовщення в групі 1 була значно збільшена і становила $1,24 \pm 0,37$ мм. В групі 2 даний показник дорівнював $1,02 \pm 0,24$ мм, що відповідало незначному збільшенню. На відміну від групи 1 та групи 2, в контрольній групі товщина КІМ в місті максимального потовщення не перевищувала нормативний показник і становила $0,78 \pm 0,18$ мм. Встановлено, що товщина КІМ в місті максимального потовщення була достовірно більшою в групі 1 у порівнянні з групою 2 та контрольною групою ($p = 0,007$ та $p = 0,003$ відповідно). Також встановлено, що у пацієнтів групи 2 даний показник був достовірно ($p < 0,001$) більшим у порівнянні з особами контрольної групи.

Таким чином, виражене збільшення товщини КІМ в місті максимального потовщення у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями може свідчити про наявність у них ремоделювання судинної стінки та атеросклеротичних змін. Помірне збільшення цього показника у пацієнтів без когнітивного дефіциту вказує на початкові ознаки ураження у них артеріальної стінки.

Результати оцінки товщини КІМ в стандартній точці та в місті максимального потовщення представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Результати оцінки товщини комплексу інтима–медіа в стандартній точці та в місті максимального потовщення

Параметр	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=21)	P
Товщина КІМ, мм	$0,84 \pm 0,28$	$0,71 \pm 0,32$	$0,54 \pm 0,35$	$p_1=0,652$ $p_2=0,371$ $p_3=0,223$
Товщина КІМ макс, мм	$1,24 \pm 0,37$	$1,02 \pm 0,24$	$0,78 \pm 0,18$	$p_1=0,007$ $p_2=0,003$ $p_3<0,001$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2, p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та

контрольною групою, p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

В ході дослідження у пацієнтів молодого віку з АГ були виявлені зміни в структурі КІМ, зокрема втрату диференціювання на шари та нерівномірне підвищення ехогенності інтими. Ці ознаки були розцінені як прояви атеросклеротичного ураження сонних артерій.

Плоскі нестенозуючі атеросклеротичні бляшки були виявлені у 24 (61,5%) пацієнтів групи 1 та у 15 (28,8%) пацієнтів групи 2. Встановлено, що у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями нестенозуючі атеросклеротичні бляшки зустрічались достовірно частіше у порівнянні з пацієнтами які не мали когнітивного дефіциту та особами контрольної групи ($p = 0,002$ та $p < 0,001$ відповідно). За даними УЗДГ, у жодного пацієнта з АГ не було виявлено стенозів судин, а також у жодної особи контрольної групи не було виявлено атеросклеротичних бляшок.

Графічне зображення частоти зустрічаємості атеросклеротичного ураження сонних артерій серед обстежених осіб представлено на рис. 4.1.

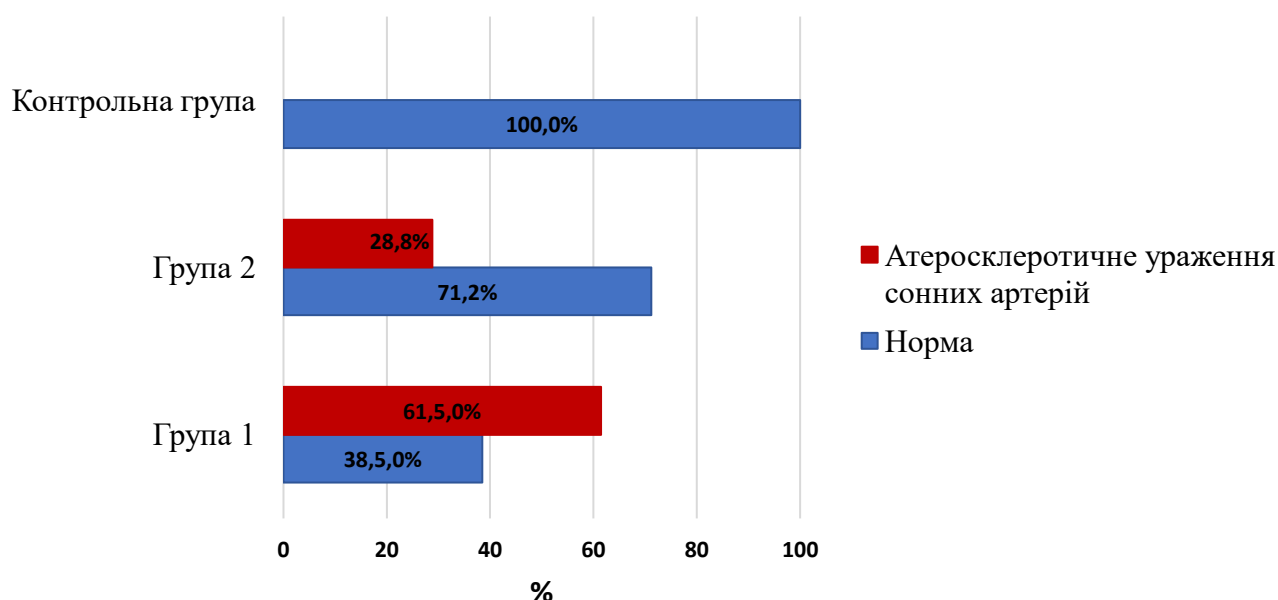


Рис. 4.1 Частота зустрічаємості атеросклеротичного ураження сонних артерій у обстежених осіб.

4.2 Результати аналізу біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією

Відомо, що одним із методів оцінки вираженості ендотеліальної дисфункції є визначення вмісту в сироватці крові біологічно активних речовин, що синтезуються ендотелієм, а також маркерів запалення, які можуть відображати наявність патологічних змін у судинній стінці [121; 178 – 179; 182; 195].

У зв'язку з цим наступним завданням дослідження стало визначення рівня вазоактивного пептиду ET-1 та маркерів запалення – hsCRP і IL-6. Аналіз маркерів було проведено 91 пацієнту молодого віку з АГ та 21 клінічно здоровій особі відповідного віку та статті (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Результати оцінки маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові у обстежених осіб

Показник	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=52)	Контрольна група (n=21)	p
Ендотелін-1 (пг/мл)	13,10 ± 0,74	7,95 ± 0,68	2,40 ± 0,23	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,014
Високочутливий С-реактивний білок (мг/л)	17,64 ± 0,57	11,89 ± 0,69	7,35 ± 0,55	p ₁ =0,002 p ₂ <0,001 p ₃ =0,008
Інтерлейкін – 6 (пг/мл)	11,29 ± 0,64	7,63 ± 0,38	4,35 ± 0,48	p ₁ =0,007 p ₂ <0,001 p ₃ =0,003

Примітка: p₁ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p₂ – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p₃ – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Результати аналізу показали, що рівень вазоактивного пептиду ET-1 в сироватці крові у пацієнтів групи 1 становив $13,10 \pm 0,74$ пг/мл та й був достовірно вищим у порівнянні з другою та контрольною групою ($p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно). В групі 2 рівень даного маркера дорівнював $7,95 \pm 0,68$ пг/мл, в контрольній групі – $2,40 \pm 0,23$ пг/мл ($p < 0,001$). Встановлено, що у пацієнтів, які страждали на АГ та мали нейрокогнітивні порушення показник рівня ET-1 в сироватці крові перевищував нормативний в 4,5 разів, а в групі пацієнтів які не мали когнітивного дефіциту – в 3,7 разів. В контрольній групі рівень даного маркера і відповідав референтним значенням.

Таким чином збільшення рівня ET-1 в сироватці крові у обстежених пацієнтів може свідчити про прояви гіперперфузії тканини головного мозку, що розвивається на тлі ендотеліальної дисфункції.

Результати біохімічного аналізу hsCRP показали, що у пацієнтів групи 1 його рівень в сироватці крові дорівнював $17,64 \pm 0,57$ мг/л, у пацієнтів групи 2 – $11,89 \pm 0,69$ мг/л. Отримані дані свідчать, що рівень hsCRP в сироватці крові у пацієнтів групи 1 та групи 2 перевищує нормативні показники в 1,6 разів та в 1,1 разів відповідно. В контрольній групі рівень hsCRP в сироватці крові був у межах референтних значень і становив $7,35 \pm 0,55$ мг/л. Встановлено, що рівень hsCRP в сироватці крові був достовірно вищим в групі 1 у порівнянні з групою 2 та у порівнянні контрольною групою ($p = 0,002$ та $p < 0,001$ відповідно), а також в групі 2 у порівнянні з контрольною групою ($p = 0,008$).

Результати аналізу IL-6 показали, що у пацієнтів групи 1 його рівень в сироватці крові становив $11,29 \pm 0,64$ пг/мл і був достовірно вищим у порівнянні із результатами групи 2 та контрольною групою ($p = 0,007$ та $p < 0,001$ відповідно). В групі 2 рівень IL-6 в сироватці крові склав $7,63 \pm 0,38$ пг/мл і був достовірно ($p = 0,003$) вищим у порівнянні з контрольною групою, де даний показник дорівнював $4,35 \pm 0,48$ пг/мл. Встановлено, що в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушення рівень IL-6 в сироватці крові перевищував нормативний показник в 1,6 разів, в групі пацієнтів без когнітивного дефіциту – в 1,1 разів.

Таким чином, збільшення рівня досліджених маркерів запалення у пацієнтів молодого віку з АГ може свідчити про формування запальних інфільтратів на рівні стінок артерій при атеросклерозі, а також про формування ендотеліальної дисфункції.

З метою більш детального вивчення неврологічних та психоемоційних порушень, що можуть бути пов'язані з дисфункцією судинного ендотелію у пацієнтів молодого віку з АГ, нами було проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, hsCRP, IL-6) з досліджуваними клініко-лабораторними показниками.

Результати кореляційного аналізу показали, що рівень ЕТ-1 в сироватці крові у обстежених пацієнтів асоціювався з тривалістю їх захворювання. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=+0,700$; $p < 0,001$) який свідчив, що вищий рівень ЕТ-1 був у пацієнтів з довшою тривалістю АГ.

Також в ході аналізу виявлено кореляційний зв'язок між рівнем ЕТ-1 в сироватці крові та показниками ДМАТ. Встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили з показниками середньодобового рівня САТ у загальному періоді ($r = +0,527$; $p < 0,001$) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з показниками середньодобового рівня ДАТ у загальному періоді ($r = +0,478$; $p < 0,001$). Ці дані вказують на те, що вищий рівень ЕТ-1 в сироватці крові був у пацієнтів із вищими середньодобовими показниками САТ і ДАТ у загальному періоді.

Кореляційний аналіз з показниками когнітивних функцій показав, що середній бал за психодіагностичними шкалами (MMSE, MoCA) у пацієнтів молодого віку з АГ знижувались в міру збільшення рівня ЕТ-1 в сироватці крові ($r = -0,638$; $p < 0,001$).

Також проведений аналіз показав наявність взаємозв'язків між показниками психоемоційних порушень та рівнем ЕТ-1 в сироватці крові. Встановлено, що при зростанні рівня даного маркеру в сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ збільшувались депресивні прояви за результатами шкали HDRS ($r = +0,653$; $p < 0,001$). Збільшення вираженості проявів

реактивної та ситуаційної тривоги за результатами шкали STAI у обстежених пацієнтів також асоціювалось зі зростання рівня ET-1 в сироватці крові ($r = 0,726$; $p < 0,001$ та $r = 0,605$; $p < 0,001$ відповідно).

На асоціацію маркера ET-1 з дисліпідемією у обстежених осіб може вказувати встановлений сильний прямий кореляційний зв'язок з рівнем ЗХС в сироватці крові ($r = +0,710$; $p < 0,001$).

Також за результатами кореляційного аналізу було встановлено, що вищий рівень ET-1 в сироватці крові у пацієнтів асоціювався з надлишковою масою тіла та абдомінальним типом ожирінням. На користь цього свідчить встановлений прямий середньої сили кореляційний взаємозв'язок ($r = +0,492$; $p < 0,001$) з показниками $IMT \geq 25,0$ та прямий слабкої сили кореляційний взаємозв'язок з показниками $OT \geq 102$ см у чоловіків ($r = +0,252$; $p < 0,001$) та ≥ 88 см у жінок ($r = +0,228$; $p < 0,001$).

Прямий сильний кореляційний зв'язок ET-1 було встановлено з hsCRP ($r = +0,786$; $p < 0,001$) та IL-6 ($r = +0,746$; $p < 0,001$), що може вказувати на вплив даних маркерів запалення на розвиток ендотеліальної дисфункції у обстежених пацієнтів.

Результати кореляційного аналізу зв'язків між рівнем ET-1 в сироватці крові та досліджуваними факторами представлено в табл. 4.5.

**Кореляційний аналіз зв'язків між рівнем ендотеліну-1 в сироватці
крові та досліджуваними факторами**

Показник	Рівень ендотеліну-1 в сироватці крові (пг/мл)	
	Коефіцієнт кореляції (r)	p
Тривалість АГ (роки)	r= +0,700	p < 0,001
Середньодобовий САТ (загальний період, мм рт. ст)	r= +527	p < 0,001
Середньодобовий ДАТ (загальний період)	r= +478	p < 0,001
ЗХС (ммоль/л)	r= +0,710	p < 0,001
Загальний бал за МоСА	r= -0,638	p < 0,001
ІМТ(≥25,0)	r= +0,492	p < 0,001
ОТ(≥102 см) у чоловіків	r= +0,252	p < 0,001
ОТ(≥88 см) у жінок	r= +0,228	p < 0,001
Загальний бал за HDRS	r= +0,653	p < 0,001
Загальний бал за STAI SA	r= +0,726	p < 0,001
Загальний бал за STAI TA	r= +0,605	p < 0,001
Рівень інтерлейкіну-6 в сироватці крові (пг/мл)	r= +0,746	p < 0,001
Рівень високочутливого С-реактивного білку в сироватці крові (мг/л)	r= +0,786	p < 0,001

Примітка: p < 0,05 – статистично достовірний вплив фактору на рівень ендотеліну-1 в сироватці крові

Також нами було проведено кореляційний аналіз зв'язків між рівнем маркерів запалення (hsCRP, IL-6) та досліджуваними факторами.

Результати аналізу показали, що рівень hsCRP в сироватці крові у обстежених пацієнтів був пов'язаний з тривалістю їх захворювання. Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r = +0,610$; $p < 0,001$), який вказує на те, що вищий рівень hsCRP в сироватці крові був у пацієнтів з довшою тривалістю АГ.

Високий коефіцієнт кореляції у обстежених пацієнтів було виявлено і з іншими досліджуваними біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції. Так встановлено наявність прямого сильного кореляційного зв'язку з рівнем ET-1 ($r = +0,786$; $p < 0,001$) та прямого сильного кореляційного зв'язку з рівнем IL-6 ($r = +0,827$; $p < 0,001$).

Також високий коефіцієнт кореляції hsCRP у обстежених пацієнтів молодого віку з АГ було виявлено з показниками дисліпідемії. Сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,798$; $p < 0,001$) було встановлено з рівнем ЗХС в сироватці крові та прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = +0,705$; $p < 0,001$) з рівнем ХС ЛПНЩ в сироватці крові. Результати аналізу свідчать, що вищий рівень hsCRP в сироватці крові був у пацієнтів з вищими рівнями ЗХС та ХС ЛПНЩ в сироватці крові.

Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP в сироватці крові та показниками $IMT \geq 25,0$ ($r = +0,658$; $p < 0,001$). Ці дані можуть вказувати на збільшення рівня hsCRP в сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ та надлишковою масою тіла.

Погіршення стану когнітивних функцій за психодіагностичними шкалами у обстежених пацієнтів мало зв'язок зі збільшенням рівня hsCRP в сироватці крові, на що вказує обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,592$; $p < 0,001$).

Зміни психоемоційного стану у обстежених пацієнтів також мали зв'язок з рівнем hsCRP в сироватці крові. На користь цього свідчить встановлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = +0,506$; $p < 0,001$) з загальним балом за шкалою HDRS. Отримані дані свідчать, що більш виражені прояви депресивних порушень були у пацієнтів із вищим рівнем hsCRP в сироватці

крові. Також прямий середньої сили кореляційний зв'язок було встановлено з показниками реактивної тривоги за шкалою STAI ($r = +0,579$; $p < 0,001$) та прямий середньої сили кореляційний зв'язок з загальним балом особистісної тривоги за шкалою STAI ($r = +0,422$; $p < 0,001$). Отримані дані вказують на те, що більш виражені прояви особистісної та реактивної тривоги мали пацієнти із вищим рівнем hsCRP в сироватці крові.

Результати кореляційного аналізу між рівнем hsCRP в сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ та досліджуваними показниками представлено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Кореляційний аналіз зав'язків між рівнем високочутливого С-реактивного білку в сироватці крові та досліджуваними факторами

Показник	Рівень високочутливого С-реактивного пептиду в сироватці крові (мг/л)	
	Коефіцієнт кореляції (r)	p
Тривалість АГ(роки)	$r = +0,610$	$p < 0,001$
Рівень ЗХС (ммоль/л)	$r = +0,798$	$p < 0,001$
Рівень ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	$r = +0,705$	$p < 0,001$
ІМТ ($\geq 25,0$)	$r = +0,658$	$p < 0,001$
Рівень ендотеліну-1 в сироватці крові (пг/мл)	$r = +0,786$	$p < 0,001$
Рівень інтерлейкіну-6 в сироватці крові (пг/мл)	$r = +0,827$	$p < 0,001$
Загальний бал за МоСА	$r = -0,592$	$p < 0,001$
Загальний бал за HDRS	$r = +0,506$	$p < 0,001$
Загальний бал за STAI SA	$r = +0,579$	$p < 0,001$
Загальний бал за STAI TA	$r = +0,422$	$p < 0,001$

Примітка: $p < 0,05$ – статистично достовірний вплив фактору на рівень високоспецифічного С-реактивного білку в сироватці крові

Кореляційний аналіз між показниками рівня ІЛ-6 в сироватці крові та тривалістю захворювання у обстежених пацієнтів показав наявність прямого середньої сили зв'язку ($r = +0,589$; $p < 0,001$). Отримані дані вказують на те, що більш високий рівень ІЛ-6 в сироватці крові був у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання.

Високий коефіцієнт кореляції ІЛ-6 у обстежених пацієнтів було виявлено з показниками ліпідного профілю. Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок з рівнем ЗХС в сироватці крові ($r = +0,718$; $p < 0,001$) та сильний прямий кореляційний зв'язок з рівнем ХС ЛПНЩ ($r = +0,704$; $p < 0,001$) в сироватці крові. Результати аналізу свідчать, що вищий рівень ІЛ-6 в сироватці крові був у пацієнтів з вищим рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ в сироватці крові.

Також в ході аналізу встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = +0,616$; $p < 0,001$) між рівнем ІЛ-6 в сироватці крові та показниками ІМТ $\geq 25,0$. Ці дані вказують на те, що вищий рівень ІЛ-6 був у пацієнтів які мали надлишковою масу тіла.

Обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,562$; $p < 0,001$) було виявлено між показниками когнітивних функцій за шкалами МоСА, MMSE та рівнем ІЛ-6 в сироватці крові у обстежених пацієнтів. Отримані дані свідчать, що у пацієнтів молодого віку з АГ спостерігалось зниження когнітивних функцій при зростанні рівня ІЛ-6 в сироватці крові.

Дослідження взаємозв'язків між показниками психоемоційного стану у обстежених пацієнтів та показниками рівня ІЛ-6 в сироватці крові показали наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($r = +0,568$; $p < 0,001$) між загальним балом за шкалою HDRS та досліджуваним фактором. Встановлено, що вищий рівень ІЛ-6 в сироватці крові у пацієнтів асоціювався з більш вираженими депресивними порушеннями. Також встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили з загальним балом реактивної тривоги за STAI SA ($r = +0,576$; $p < 0,001$) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з загальним балом особистісної тривоги за STAI TA ($r = +0,383$; $p < 0,001$).

Отримані дані свідчать, що більш виражені прояви тривоги були у пацієнтів із більш високими показниками ІЛ-6 в сироватці крові.

Результати кореляційного аналізу зв'язків між рівнем ІЛ-6 в сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ та досліджуваними показниками представлено у табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Кореляційний аналіз зав'язків між рівнем інтерлейкіну–6 в сироватці крові та досліджуваними факторами

Показник	Рівень інтерлейкіну–6 в сироватці крові (пг/мл)	
	Коефіцієнт кореляції (r)	p
Тривалість АГ (роки)	r = +0,589	p < 0,001
ЗХС (ммоль/л)	r = +0,718	p < 0,001
Рівень ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	r = +0,704	p < 0,001
Загальний бал за МоСА	r = –0,562	p < 0,001
Загальний бал за HDRS	r = +0,568	p < 0,001
Загальний бал за STAI SA	r = +0,576	p < 0,001
Загальний бал за STAI TA	r = +0,383	p < 0,001
Рівень ендотеліну–1 в сироватці крові (пг/мл)	r = +0,746	p < 0,001
Рівень високочутливого С–реактивного білку в сироватці крові (мг/л)	r = +0,827	p < 0,001
ІМТ ($\geq 25,0$)	r = +0,616	p < 0,001

Примітка: p < 0,05 – статистично достовірний вплив фактору на рівень інтерлейкіну–6 в сироватці крові

Висновки до розділу 4

Отримані результати оцінки стану судинної стінки за даними УЗДГ дозволили зробити висновок, що в обох групах у пацієнтів були виявлені ознаки ураження артерій, які можуть бути пов'язані з АГ та призводити до ендотеліальної дисфункції.

Встановлено, що у пацієнтів обох груп судинна–рухова функція за результатами проби з потікзалежною вазодилатацією була у межах норми. Водночас, про більшу тенденцію до розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями свідчить достовірно ($p = 0,039$) менший відсоток розширення плечової артерії у порівнянні з пацієнтами без когнітивного дефіциту.

Швидкість пульсової хвилі в аорті перевищувала нормативні показники (більше 10,0 м/сек) в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями і становила $10,38 \pm 0,33$ м/сек. В групі пацієнтів без когнітивного дефіциту та в контрольній групі даний показник відповідав нормі і становив $8,78 \pm 0,41$ м/сек та $6,79 \pm 0,25$ м/сек відповідно. Встановлено, що швидкість пульсової хвилі в аорті була достовірно більшою у пацієнтів групи 1 у порівнянні з пацієнтами групи 2 та особами контрольної групи ($p = 0,028$; $p = 0,017$ відповідно). Також встановлено, що швидкість пульсової хвилі в аорті була достовірно більшою у пацієнтів групи 2 у порівнянні з особами контрольної групи ($p < 0,001$). Таким чином, підвищення пульсової хвилі в аорті понад нормативні показники може свідчити про порушення еластичних властивостей артеріальної стінки у пацієнтів з нейрокогнітивними розладами.

Товщина КІМ в місті максимального потовщення в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями була значно збільшена і становила $1,24 \pm 0,37$ мм. В групі пацієнтів без когнітивного дефіциту даний показник дорівнював $1,02 \pm 0,24$ мм, що відповідало незначному збільшенню. На відміну від групи 1 та групи 2, в контрольній групі товщина КІМ в місті максимального потовщення не перевищувала нормативний показник і становила $0,78 \pm 0,18$ мм. Встановлено, що товщина КІМ в місті максимального потовщення була

достовірно більшою в групі 1 у порівнянні з групою 2 та контрольною групою ($p = 0,007$ та $p = 0,003$ відповідно). Також встановлено, що у пацієнтів групи 2 даний показник був достовірно ($p < 0,001$) більшим у порівнянні з особами контрольної групи. Таким чином, виражене збільшення товщини КІМ в місті максимального потовщення у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями свідчить про наявність у них ремоделювання судинної стінки та атеросклеротичних змін. Помірне збільшення цього показника у пацієнтів без когнітивного дефіциту вказує на початкові ознаки ураження у них артеріальної стінки.

У пацієнтів з АГ були виявлені зміни в структурі КІМ зокрема, втрата диференціювання на шари та нерівномірне підвищення ехогенності інтими. Ці зміни були розцінені як прояви атеросклеротичного ураження сонних артерій. Плоскі нестенозуючі атеросклеротичні бляшки були у 24 (61,5%) пацієнтів групи 1 та у 15 (28,8%) пацієнтів групи 2. Встановлено, що нестенозуючі атеросклеротичні бляшки у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями зустрічались достовірно частіше у порівнянні з пацієнтами які не мали когнітивного дефіциту та особами контрольної групи ($p = 0,002$ та $p < 0,001$ відповідно). Серед обстежених пацієнтів наявність стенозів не було виявлено. Також не було виявлено атеросклеротичних бляшок у осіб контрольної групи.

Аналіз біохімічного маркеру ендотеліальної дисфункції ET-1, показав що його рівень в сироватці крові в 4,5 разів перевищував нормативні показники в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями та в 3,7 разів в групі пацієнтів без когнітивного дефіциту. У осіб контрольної групи рівень даного маркеру відповідав нормативному показнику. Збільшення рівня ET-1 в сироватці крові у обстежених пацієнтів може свідчити про прояви гіперперфузії тканини головного мозку, що розвивається на тлі АГ та ендотеліальної дисфункції.

Результати аналізу маркерів запалення показали, що рівень hsCRP в сироватці крові в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями перевищував нормативні показники в 1,6 разів, в групі пацієнтів без

когнітивного дефіциту – в 1,1 разів. Рівень IL-6 в сироватці крові в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями також перевищував нормативний показник в 1,6 разів, а в групі пацієнтів без когнітивного дефіциту – в 1,1 разів. У осіб контрольної групи рівні hsCRP та IL-6 в сироватці крові відповідали нормативному показнику. Таке збільшення рівнів досліджених маркерів запалення у пацієнтів молодого віку з АГ може свідчити про формування у них запальних інфільтратів в зоні стінок артерій при атеросклерозі, а також про формування ендотеліальної дисфункції.

За результатами кореляційного аналізу між рівнем ET-1 в сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ та досліджуваними факторами встановлено, що вищий рівень ET-1 був пов'язаний з більшою тривалістю АГ ($r = +0,700$; $p < 0,001$), з вищими середньодобовими показниками у загальному періоді САТ ($r = +0,527$; $p < 0,001$) та ДАТ ($r = +0,478$; $p < 0,001$), зі збільшеним рівнем ЗХС в сироватці крові ($r = +0,710$; $p < 0,001$), з надмірною масою тіла за показником $IMT \geq 25,0$ ($r = +0,492$; $p < 0,001$), з абдомінальним типом ожиріння у чоловіків за показником $OT \geq 102$ см ($r = +0,252$; $p < 0,001$) та абдомінальним типом ожиріння у жінок за показником $OT \geq 88$ см ($r = +0,228$; $p < 0,001$), зі зниженням когнітивних функцій за шкалою MMSE ($r = -0,638$; $p < 0,001$), зі збільшенням проявів депресії за шкалою HDRS ($r = +0,653$; $p < 0,001$), зі збільшенням проявів тривоги за шкалою STAI SA та STAI TA ($r = 0,726$; $p < 0,001$ та $r = 0,605$; $p < 0,001$ відповідно), а також зі збільшенням рівня hsCRP ($r = +0,786$; $p < 0,001$) та IL-6 ($r = +0,746$; $p < 0,001$) в сироватці крові.

Встановлено, що вищий рівень hsCRP в сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ був пов'язаний з більшою тривалістю АГ ($r = +0,610$; $p < 0,001$), з вищим рівнем ЗХС ($r = +0,798$; $p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ ($r = +0,705$; $p < 0,001$) в сироватці крові, з надмірною масою тіла за $IMT \geq 25,0$ ($r = +0,658$; $p < 0,001$), зі зниженням когнітивних функцій за шкалою MoCA ($r = -0,592$; $p < 0,001$), зі збільшенням вираженості депресивних порушень за шкалою HDRS ($r = +0,506$; $p < 0,001$), зі збільшенням вираженості проявів тривоги за шкалою STAI SA ($r = +0,579$; $p < 0,001$) та за шкалою STAI TA ($r = +0,422$;

$p < 0,001$), з вищим рівнем ET-1 ($r = +0,786$; $p < 0,001$) та вищим рівнем IL-6 ($r = +0,827$; $p < 0,001$) в сироватці крові.

Кореляційний аналіз між показниками рівня IL-6 в сироватці крові та досліджуваними факторами показав, що вищий рівень досліджуваного маркера запалення у обстежених пацієнтів був пов'язаний з більшою тривалістю АГ ($r = +0,589$; $p < 0,001$), з вищим рівнем ЗХС ($r = +0,718$; $p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ ($r = +0,704$; $p < 0,001$) в сироватці крові, з надлишковою масою тіла за ІМТ $\geq 25,0$ ($r = +0,616$; $p < 0,001$), зі зниженням когнітивних функцій за шкалою MoCA ($r = -0,562$; $p < 0,001$), зі збільшенням вираженості депресивних порушень за шкалою HDRS ($r = +0,568$; $p < 0,001$), зі збільшенням вираженості тривоги за шкалою STAI SA ($r = +0,576$; $p < 0,001$) та за шкалою STAI TA ($r = +0,383$; $p < 0,001$).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Фисенко А. В. Особливості змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією //Український вісник психоневрології. –2024. –Том 32, випуск 4 (121) – С. 59 –63.

DOI: [10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11)

РОЗДІЛ 5

БІОМАРКЕРИ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ НЕЙРОКОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Важливе значення у запобіганні поширеності тяжких нейрокогнітивних порушень у осіб з АГ має прогнозування розвитку когнітивної дисфункції на ранніх стадіях захворювання. У зв'язку з цим наступним етапом дослідження стало визначення потенційних біомаркерів прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ.

5.1 Роль біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції ET-1, hsCRP та IL-6 в прогнозуванні розвитку нейрокогнітивних порушень при артеріальній гіпертензії у осіб молодого віку

Для оцінки прогностичної значимості та граничного рівня біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції у прогнозуванні розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ нами проведено ROC-аналіз шляхом побудови операційних кривих для рівня ET-1, hsCRP та IL-6 у сироватці крові відносно наявності нейрокогнітивних порушень, що представлено на рис. 5.1.

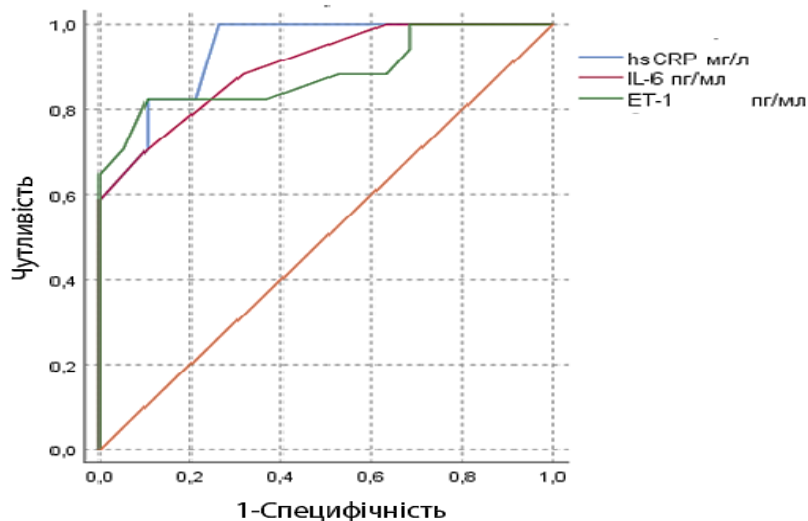


Рис.5.1 ROC–криві для концентрацій hsCRP, IL-6 та ET-1 у сироватці крові відносно наявності нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ

Встановлено, що статистичну значущість в прогнозуванні нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ мають всі три маркера ендотеліальної дисфункції зокрема, ET-1 ($AUC = 0,884 \pm 0,060$; $p < 0,001$), hsCRP ($AUC = 0,940 \pm 0,036$; $p < 0,001$) та IL-6 ($AUC = 0,901 \pm 0,050$; $p < 0,001$).

За результатами оцінки встановлено, що hsCRP та IL-6 продемонстрували моделі прогнозування нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ відмінної якості, а ET-1 – хорошої. Поряд з цим, найбільш вагомі прогностичні показники виявлено для кількісного вмісту hsCRP у сироватці крові.

В дослідженні також розраховано порогові значення маркерів ендотеліальної дисфункції, що мають прогностичне значення відносно розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ.

Характеристика порогових значень маркерів ендотеліальної дисфункції для прогнозу нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ представлена у табл. 5.1.

Характеристика порогових значень маркерів ендотеліальної дисфункції для прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ

Маркер	Пороговий рівень	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Індекс Юдена
Інтерлейкін-6 (пг/мл)	9,5	70,6	89,5	0,601
Високочутливий С-реактивний білок (мг/мл)	3,5	100	73,7	0,737
Ендотелін-1 (пг/мл)	11,5	82,4	89,5	0,718

Встановлено, що при кількісному вмісті ІЛ-6 $>9,5$ пг/мл в сироватці крові з чутливістю 70,6% та специфічністю 89,5% можна очікувати нейрокогнітивні порушення у особи молодого віку з АГ. Для кількісного вмісту ЕТ-1 в сироватці крові такий пороговий рівень складав 11,5 пг/мл при чутливості 82,4% та специфічності 89,5%.

Найкращі прогностичні показники було визначено для вмісту hsCRP у сироватці крові. Встановлено, що при концентрації даного маркера вище 13,5 мг/мл чутливість прогнозу когнітивних порушень у особи молодого віку з АГ складала 100%, а специфічність – 73,7%.

Таким чином представлено, прогностичний потенціал маркерів ендотеліальної дисфункції відносно оцінки ризику нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ. Виявлена статистична значущість оцінюваних маркерів у розвитку нерокогнітивних порушень при АГ в молодому віці, що дозволяє встановити імовірність їх виникнення.

5.2. Роль лабораторно–інструментальних показників в прогнозуванні розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією

Наступним етапом дослідження стало визначення прогностичної ролі лабораторно–інструментальних показників в розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ.

Для аналізу прогностичної ролі лабораторно–інструментальних показників шляхом ROC–аналізу проаналізовано основні показники моніторингу клінічного стану пацієнтів молодого віку з АГ, зокрема біохімічний аналіз крові (рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ в сироватці крові, рівень глюкози в крові, ШКФ) та показники ДМАТ. Графічне зображення ROC–аналізу для лабораторно–інструментальних показників відносно наявності нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ представлено на рис. 5.2.

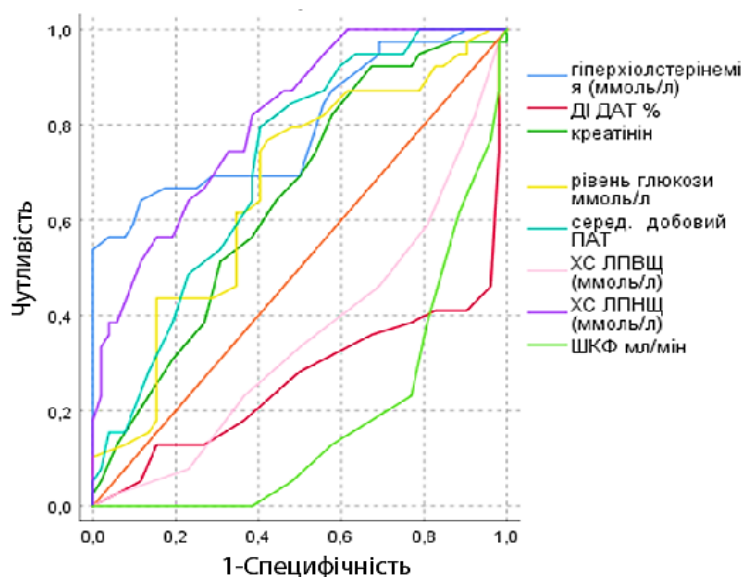


Рис. 5.2 ROC–криві для лабораторно–інструментальних показників відносно наявності нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ

Встановлено, що статистично значущими відносно ризику нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ виявилися наступні показники: середньодобовий ПАТ, ДІ ДАТ, рівень глюкози в крові, рівень ЗХС,

ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ в сироватці крові, рівень креатиніну в сироватці крові, ШКФ. Поряд з цим було встановлено, що ДІ ДАТ ($AUC = 0,268 \pm 0,057$, $p < 0,001$), рівень ХС ЛПВЩ ($AUC = 0,357 \pm 0,059$, $p = 0,015$) та ШКФ ($AUC = 0,184 \pm 0,044$, $p < 0,001$) продемонстрували незадовільні моделі. Задовільні моделі було визначено для рівня глюкози в крові ($AUC = 0,664 \pm 0,058$, $p = 0,005$), хороші – для середньодобового ПАТ ($AUC = 0,715 \pm 0,053$, $p < 0,001$) та рівня ЗХС в сироватці крові ($AUC = 0,796 \pm 0,049$, $p < 0,001$), та дуже хорошу – для рівня ХС ЛПНЩ в сироватці крові ($AUC = 0,812 \pm 0,043$, $p < 0,001$).

В дослідженні також було розраховано порогові значення для лабораторно–інструментальних показників, які продемонстрували моделі від задовільної до дуже хорошої, що представлено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Характеристика порогових значень лабораторно–інструментальних маркерів для прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ

Маркер	Пороговий рівень	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Індекс Юдена
Середньодобовий ПАТ (мм рт. ст.)	65,5	79,5	59,6	0,391
Глюкоза (ммоль/л)	4,75	76,9	57,7	0,346
ЗХС (ммоль/л)	6,25	53,8	100	0,538
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	4,15	82,1	61,5	0,436

Встановлено, що при середньодобовому ПАТ вище 65,5 мм рт. ст. можна очікувати наявність нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ з чутливістю 79,5% та специфічністю 59,6%. Поряд з цим порогові значення для прогнозування розвитку нейрокогнітивних порушень для рівня глюкози в крові

складали 4,75 ммоль/л з чутливістю 76,9% та специфічністю 57,7%, для рівня ЗХС в сироватці крові – 6,25 ммоль/л з чутливістю 53,8% та специфічністю 100,0%, та для рівня ХС ЛПНЩ в сироватці крові – 4,15 ммоль/л з чутливістю 82,1% та специфічністю 61,5%.

Також проведено ROC-аналіз тривалості АГ відносно ризику нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку, як основного клінічного фактору ризику.

Встановлено хорошу статистично значущу прогностичну модель для тривалості АГ у осіб молодого віку відносно ризику нейрокогнітивних порушень ($AUC = 0,784 \pm 0,048$, $p < 0,001$). Графічне зображення ROC-аналізу для тривалості АГ відносно наявності нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку представлено на рис.5.3.

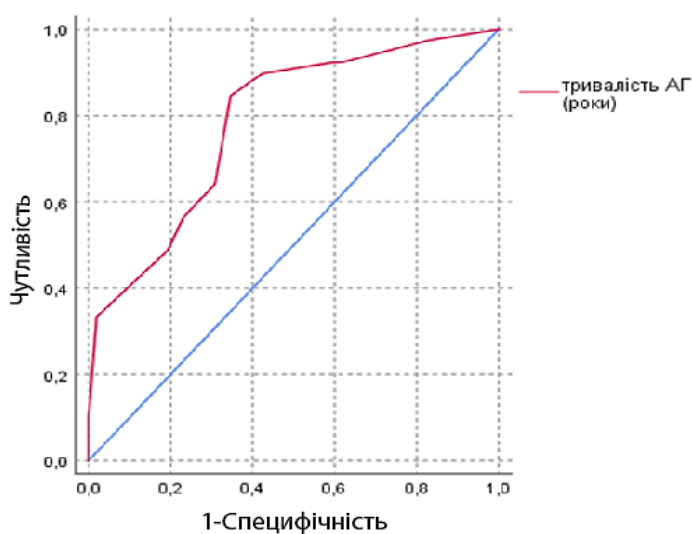


Рис. 5.3 ROC-крива для тривалості АГ відносно наявності нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку

Встановлено, що пороговим значенням для прогнозування нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку була тривалість АГ понад 7,5 років з чутливістю 84,6% та специфічністю 65,4%.

Характеристика порогового значення показника тривалості АГ (роки) для прогнозу нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ представлена у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Характеристика порогового значення тривалості АГ для прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ

Маркер	Пороговий рівень	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Індекс Юдена
Тривалість АГ (роки)	7,5	84,6	65,4	0,500

5.3 Прогностична модель для визначення імовірність розвитку нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ

Наступним етапом дослідження стало створення прогностичної моделі для визначення імовірність розвитку нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ.

Для побудови загальної прогностичної моделі нами було проведено логістичний регресійний аналіз з включенням статистично значущих клінічних та лабораторно–інструментальних маркерів АГ для оцінки ризику нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку. Побудовано двохфакторну модель, що обумовлює 49,4% дисперсії нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ (R^2 –Найджелкерка=0,494), яка зведена за 4 кроки. Коефіцієнти регресійного аналізу прогнозування нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ представлено у табл. 5.4.

Коефіцієнти регресійного аналізу прогнозування нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ

Показник	$B \pm m$	p-значення	ВШ	95% ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Константа	$-9,61 \pm 2,07$	$< 0,001$	—	—	—
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	$1,59 \pm 0,44$	$< 0,001$	4,91	2,09	11,52
Тривалість АГ(роки)	$0,29 \pm 0,09$	0,002	1,33	1,11	1,60

На основі отриманих даних та математичних розрахунків було створено рівняння (1) для прогнозування нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -9,61 + 1,59 * \text{ХС ЛПНЩ} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right) + 0,29 \quad (5.1)$$

* тривалість АГ (роки)

де: Y – ймовірність розвитку нейрокогнітивних порушень;

$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right)$ – логіт-функція (натуральний логарифм шансів);

ХС ЛПНЩ – рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності в ммоль/л;

тривалість АГ – тривалість артеріальної гіпертензії в роках.

Для оцінки якості побудованої моделі нами було проведено розрахунки на навчальній вибірці шляхом ROC-аналізу. ROC-крива для оцінки якості

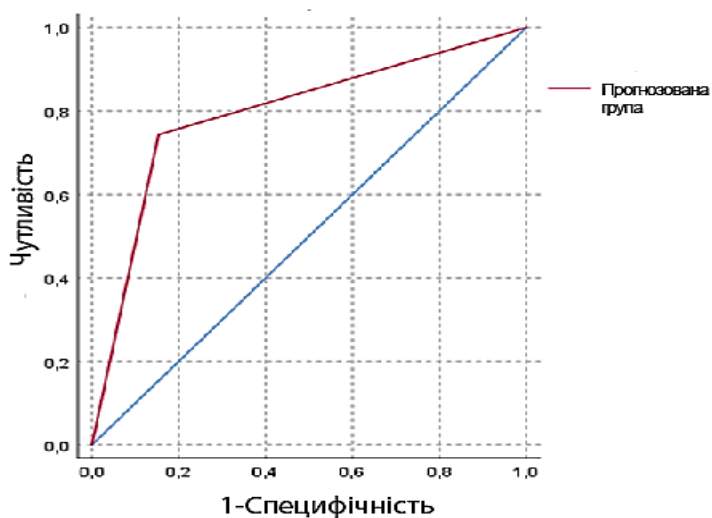


Рис. 5.4 ROC-крива для оцінки якості двохфакторної моделі прогнозування виникнення нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ

Встановлено, що побудоване регресійне рівняння на основі двохфакторної моделі, яка включає рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові та тривалість АГ, демонструє хорошу прогностичну модель розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ ($AUC = 0,795 \pm 0,050$; $p < 0,001$).

Таким чином, шляхом математичних розрахунків згідно з рівнянням (1), при значенні ймовірності $Y > 0,5$ можна прогнозувати розвиток нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ з чутливістю 74,4% та специфічністю 84,6%.

Висновки до розділу 5

Таким чином, продемонстровано прогностичну значущість клінічних, лабораторних та інструментальних маркерів у осіб молодого віку з АГ відносно оцінки розвитку нейрокогнітивних порушень. При цьому встановлено вагомий внесок біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, які дозволяють

оцінювати імовірність розвитку нейрокогнітивних порушень з достатніми показниками чутливості та специфічності.

Оцінка біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції показала, що при пороговому рівні IL-6 в сироватці крові $>9,5$ пг/мл з чутливістю 70,6% та специфічністю 89,5% можна очікувати нейрокогнітивні порушення у особи молодого віку з АГ. Для маркера ET-1 такий пороговий рівень в сироватці крові становив $>11,5$ пг/мл з чутливістю 82,4% та специфічністю 89,5%. Найкращі прогностичні показники було визначено для вмісту hsCRP у сироватці крові. При концентрації даного маркера вище 13,5 мг/мл чутливість прогнозу когнітивних порушень у особи молодого віку з АГ складала 100,0%, а специфічність – 73,7%.

За результатами оцінки інших лабораторно–інструментальних показників встановлено, що при середньодобовому ПАТ $>65,5$ мм рт. ст. можна очікувати розвиток нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ з чутливістю 79,5% та специфічністю 59,6%. Порогові значення для таких лабораторних показників, як рівень глюкози в крові склали $>4,75$ ммоль/л з чутливістю 76,9% та специфічністю 100,0%, для рівня ЗХС в сироватці крові – 6,25 ммоль/л з чутливістю 82,1% та специфічністю 61,5%, для рівня ХС ЛПНЩ $>4,15$ ммоль/л з чутливістю 82,1% та специфічністю 61,5%. Оцінка показника тривалості АГ показала, що при пороговому значенні понад 7,5 років можна очікувати розвиток нейрокогнітивних порушень з чутливістю 84,6% та специфічністю 65,4%.

Поряд з цим, враховуючи соціально–економічні фактори та доступність результатів аналізу вимірювання ліпідного профілю, нами розроблено регресійну двохфакторну модель, що дозволяє на підставі вимірювання ХС ЛПНЩ та оцінки тривалості АГ проаналізувати імовірність розвитку нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ. Нами запропоновано, математичну формулу, що може використовуватися в рутинній практиці лікарів при веденні молодих пацієнтів з АГ для скринінгу на ризик розвитку у них нейрокогнітивних порушень.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Фисенко АВ, Міщенко ВМ. Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2026;13(1(33)):34–47. DOI: [10.26565/2312-5675-2026-33-03](https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03)

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

АГ та пов'язані з нею ускладнення є однією з найбільш значущих проблем у сучасній клінічній медицині [1; 5; 63; 68]. Це зумовлено кількома чинниками: широкою поширеністю даного захворювання у світі, значною роллю АГ в інвалідизації та смертності населення, а також суттєвими економічними витратами, пов'язаними з лікуванням та реабілітацією даної групи пацієнтів [1; 5; 6; 9; 61].

За даними ВООЗ біля 1,28 млрд осіб у віці від 30 до 79 років мають підвищений АТ [1; 2]. Дана проблема є актуальною і для України. Згідно з результатами дослідження STEPS, майже третина населення країни (34,8%) мають підвищений АТ або гіпертензію [5; 6].

Відомо, що протягом тривалого часу стійке зростання кількості нових випадків захворювання на АГ пов'язували зі старінням населення [16; 28]. Проте в останні роки спостерігається тенденція до збільшення в структурі пацієнтів з АГ осіб молодого віку [8; 9]. На думку дослідників, це обумовлено не тільки зростанням розповсюдженості факторів, що провокують підвищення АТ (куріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність, надлишкова вага тіла, абдомінальний тип ожиріння, порушення вуглеводного та ліпідного обміну), а й наслідками сучасного життя, зокрема хронічним стресом [13; 14; 16; 25; 27; 28; 29; 63]. Результати епідеміологічних досліджень підтверджують той факт, що саме особи молодого та працездатного віку найчастіше піддаються значному психоемоційному стресу [63].

Внаслідок тривалої та неконтрольованої АГ страждають майже всі судини організму. Вторинне ураження судинного русла при гіпертензії спричинює ураження органів-мішеней (серце, головний мозок та нирки) та розвиток життєво загрозливих захворювань [25; 30–31; 33]. Ураження

головного мозку виявляється майже у 44% пацієнтів з АГ, що вдвічі перевищує частоту ураження серця та нирок [36].

Тривала та неконтрольована гіпертензія може призводити як до гострих, так і до хронічних порушень церебральної гемодинаміки. Внаслідок цих розладів у речовині мозку відбувається цілий ряд патоморфологічних змін, які з часом призводять до появи неврологічної симптоматики [21; 23; 28; 26; 76; 83; 92].

Одним із провідних та соціально значущих неврологічних розладів, що розвивається внаслідок АГ є нейрокогнітивні порушення [55; 58; 111].

Результати чисельних досліджень свідчать, що розвиток тяжких нейрокогнітивних порушень у більшості випадків є результатом тривалих патофізіологічних змін у головному мозку, які розпочинаються ще задовго до появи перших клінічно значущих симптомів [51; 106]. Доклінічна стадія тяжких нейрокогнітивних порушень, як правило триває близько 20 років, а дебют перших симптомів припадає на третє–четверте десятиліття життя людини [51]. Тому, своєчасна діагностика та лікування АГ у молодих осіб дає змогу попередити розвиток та прогресування нейрокогнітивних порушень у більш старшому віці.

На сьогодні з метою запобігання розповсюдженості тяжких нейрокогнітивних порушень особливо актуальним постає питання скринінгу когнітивної дисфункції ще на ранніх стадіях. З цією метою, протягом останніх років, активно вивчаються біомаркери, що дозволяють не тільки діагностувати нейрокогнітивні розлади, але й прогнозувати їх розвиток у майбутньому [106; 110; 116]. Такі біомаркери дозволяють виявляти розлади вищих мозкових функцій ще на їх оборотних стадіях, коли є можливість запобігти появі вираженого когнітивного дефіциту.

Результати досліджень останніх років свідчать про певні успіхи у розробці біомаркерів судинної деменції та хвороби Альцгеймера, а також когнітивної дисфункції при ЦД 2 типу та біомаркерів для раннього виявлення нейрокогнітивних порушень у осіб літнього віку.

Однак, досі залишається відкритим питання відносно розробки біомаркерів нейрокогнітивних порушень при АГ.

Глобальне зростання розповсюдженості АГ та пов'язаних з нею нейрокогнітивних розладів, а також відсутність ефективних стратегій лікування сприяють підвищенню попиту на біомаркери для ранньої діагностики та прогнозування. Потенційне застосування таких біомаркерів, у осіб молодого віку з АГ, має першочергове клінічне значення у профілактиці прогресування когнітивної дисфункції в подальшому. На сьогодні відомі тільки деякі біомаркери нейрокогнітивних порушень при АГ, які пов'язані з дисліпідемією, запаленням та ендотеліальною дисфункцією. Але, ще багато питань стосовно визначення достовірних біомаркерів залишаються дискусійними та потребують додаткового визначення.

Приймаючи до уваги важливість представлених аспектів, мета роботи полягала в підвищенні ефективності діагностики та прогнозування розвитку нейрокогнітивних розладів у осіб молодого віку з АГ.

Для вирішення поставлених завдань нами було обстежено 91 пацієнт (51 (56,0%) чоловік та 40 (44,0%) жінок) з діагнозом АГ. Середній вік пацієнтів становив $38,59 \pm 4,46$ років. Контрольну групу склали 30 умовно здорових осіб (16 (53,3%) чоловіків та 14 (46,7%) жінок), у яких за даними анамнезу та клінічного огляду не виявлено ознаки АГ. Середній вік осіб контрольної групи становив $36,80 \pm 3,51$ років. При порівнянні груп за віком та статтю статистично значущих відмінностей не встановлено ($p > 0,05$).

Дослідження було проведено на базі відділення судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П. В. Волошина Національної академії медичних наук України» (м. Харків).

Відповідно до мети й завдань дослідження усі пацієнти з АГ були розподілені на 2 групи. До першої групи (група 1) увійшло 39 пацієнтів (59,0% чоловіків та 41,0% жінок), які за результатами оцінки за шкалами МоСА та MMSE мали нейрокогнітивні порушення, що не досягали ступеня вираженості

деменції. Середній вік пацієнтів групи 1 становив $39,41 \pm 4,11$ років. До другої групи (група 2) увійшло 52 пацієнти (53,8% чоловіків та 46,2% жінок) з АГ та без ознак нейрокогнітивних порушень за результатами оцінки за шкалами МоСА та MMSE. Середній вік пацієнтів другої групи становив $37,98 \pm 4,66$ року. Під час порівняння груп за віком та статтю статистично значущих відмінностей не встановлено ($p > 0,05$).

Діагноз АГ та лікувальна тактика встановлювалися відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (2020 року), згідно з Клінічною настановою Асоціації кардіологів України «Артеріальна гіпертензія» № 128 від 2017 року, Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого наказом МОЗ України №384 від 24 травня 2012 року [25; 126; 128]. Тривалість лікування пацієнтів в середньому становила $10,0 \pm 0,8$ діб. У складі базової терапії пацієнти отримували антигіпертензивні засоби та за необхідністю – гіполіпідемічні, гіпоглікемічні та інші препарати.

За результатами анамнестичних даних встановлено, що середня тривалість захворювання на АГ в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями становила $9,77 \pm 2,76$ років і була достовірно ($p < 0,001$) довшою у порівнянні з групою пацієнтів без когнітивного дефіциту, в якій даний показник дорівнював $6,56 \pm 2,97$ року.

За результатами проведеного фізикального та неврологічного обстеження встановлено, що пацієнти з АГ переважно мали скарги на головний біль (54 (59,3%) пацієнти), шум у голові (57 (51,9%) пацієнтів), запаморочення (61 (67,0%) пацієнт), підвищену втомлюваність (64 (70,3%) пацієнти), хиткість при ходьбі (37 (40,7%) пацієнтів), порушення сну (65 (71,4%) пацієнтів), підвищену дратівливість (60 (66,0%) пацієнтів), порушення пам'яті та уваги (39 (42,8%) пацієнтів), тривогу (40 (44,0%) пацієнтів). Встановлено, що пацієнти з нейрокогнітивними розладами достовірно частіше скаржились на головний біль ($p = 0,036$), запаморочення ($p = 0,029$), підвищену втомлюваність ($p = 0,034$) та

порушення пам'яті ($p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами без когнітивного дефіциту.

Результати проведеного неврологічного огляду дали змогу визначити провідні клінічні синдроми у обстежених хворих. Встановлено, що 54 (59,3%) пацієнти мали цефалгічний синдром, 39 (42,8%) пацієнтів – вестибуло-атактичний синдром, 58 (63,7%) пацієнтів – астено-невротичний синдром, 61 (67,0%) пацієнт – інсомнічний синдром, 33 (36,3%) пацієнта – вертеброгенний синдром та у 56 (61,5%) пацієнтів були діагностовані вегетативні порушення. Пацієнти з АГ та нейрокогнітивними порушеннями достовірно частіше мали цефалгічний ($p = 0,036$), вестибуло-атактичний ($p = 0,002$) та астено-невротичний синдром ($p = 0,016$).

За даними скринінгу на наявність факторів серцево-судинного ризику встановлено, що пацієнти групи 1 у порівнянні з групою 2 достовірно частіше мали обтяжену спадковість ($p = 0,032$), абдомінальний тип ожиріння ($p = 0,032$) та гіперхолестеринемію ($p = 0,036$).

У ході дослідження усім учасникам було проведено офісне вимірювання АТ. Встановлено, що середній рівень САТ був достовірно вищим у групі 1 у порівнянні з групою 2 ($164,27 \pm 0,85$ та $157,61 \pm 0,53$ мм рт. ст. ($p = 0,028$) відповідно), а між показниками ДАТ достовірних відмінностей не виявлено ($95,43 \pm 0,74$ та $93,38 \pm 0,62$ мм рт. ст. ($p = 0,892$) відповідно). У контрольній групі середній рівень САТ становив $128,51 \pm 0,39$ мм рт. ст. і був достовірно нижчим за показники групи 1 ($p < 0,001$) та групи 2 ($p = 0,002$). Середній рівень ДАТ у контрольній групі становив $71,25 \pm 0,85$ мм рт. ст., що було достовірно нижчим за середні показники групи 1 ($p = 0,022$) та групи 2 ($p = 0,027$).

З метою більш детального вивчення показників добових коливань АТ пацієнтам було проведено ДМАТ. Встановлено, що у пацієнтів групи 1 у порівнянні з групою 2 середні показники САТ були достовірно вищими у загальному ($p = 0,021$), активному ($p = 0,037$) та пасивному ($p = 0,042$) періодах вимірювання. Аналіз результатів оцінки ДАТ показав, що достовірних відмінностей під час порівнянні середніх показників в дані періоди виміру між

групами не виявлено ($p > 0,05$). Також не встановлено достовірних відмінностей між групами під час порівнянні середніх показників ПАТ в усіх періодах спостереження ($p > 0,05$).

Аналіз результатів вимірювання максимальних (max) та мінімальних (min) рівнів САТ і ДАТ показав, що в групі 1 max САТ був достовірно ($p = 0,003$) вищим у порівнянні з результатами групи 2, а достовірно значущих відмінностей за показниками min САТ, max ДАТ та min ДАТ між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Результати оцінки ДІ показали, що ДІ САТ у групі 1 був достовірно нижчим за ДІ САТ у групі 2 ($p = 0,037$), а достовірних відмінностей ДІ ДАТ між групами не виявлено ($p = 0,076$).

Встановлено, що у групі 1 у пасивному періоді у 22 (56,4%) пацієнтів було недостатнє зниження АТ за типом «non-dipper», у 13 (33,3%) пацієнтів — нормальне зниження АТ за типом «dipper», у 3 (7,7%) пацієнтів — різке зниження АТ за типом «hyper-dipper» та у 1 (2,6%) пацієнта рівень АТ у нічний час був вищим за денний, що відповідало добовому коливанню за типом «night-peaker». У другій групі у 33 (63,5%) пацієнтів зареєстровано добове коливання АТ за типом «dipper», у 16 (30,8%) пацієнтів — «non-dipper», у 2 (3,8%) пацієнтів — «hyper-dipper» та у 1 (1,9%) пацієнта — «night-peaker». Таким чином, для пацієнтів з нейрокогнітивними розладами було характерним порушення циркадного ритму АТ за типом «non-dipper» ($p = 0,014$), а для пацієнтів без когнітивного дефіциту — нормальне зниження АТ у нічні години за типом «dipper» ($p = 0,004$). Статистично значущих відмінностей між групами 1 та 2 за показниками коливання АТ за типом «hyper-dipper» та «night-peaker» не встановлено ($p = 0,423$; $p = 0,836$ відповідно).

ацієнти обох груп характеризувались високим рівнем варіабельності САТ, а достовірних відмінностей в усіх періодах вимірювання між групами не встановлено ($p > 0,05$). Варіабельність ДАТ в усіх періодах спостереження відповідала нормативним показникам і достовірно не відрізнялася між ними ($p > 0,05$).

Також пацієнти обох груп мали різко виражений ранковий підйом САТ та ДАТ ($p > 0,05$).

За результатами виміру АГ встановлено, що в групі 1 у 9 (23,1%) осіб було зареєстровано АГ 1-го ступеня та у 30 (76,9%) осіб – АГ 2-го ступеня. В групі 2 у 21 (40,4%) пацієнтів було встановлено АГ 1-го ступеня та у 31 (59,6%) пацієнта АГ 2-го ступеня. Також встановлено, що в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями було 13 (33,3%) осіб з АГ I-ї стадії та 26 (66,7%) пацієнтів з АГ II – ї стадії. В другій групі 29 (55,8%) осіб мали АГ I-ї стадії та 23 (44,2%) особи – АГ II-ї стадії.

Результати дослідження стану когнітивних функцій у пацієнтів молодого віку з АГ показали, що відповідно до оцінок за шкалами МоСА, MMSE в першій групі 37 (94,9%) пацієнтів мали легкі нейрокогнітивні порушення та 2 (5,1%) пацієнта –нейрокогнітивні порушення помірного ступеня вираженості ($p < 0,001$). В структурі розладів когнітивних функцій за шкалами МоСА, MMSE у пацієнтів були виявлені порушення орієнтування, розлади вербальної пам'яті та лічильних операцій. Результати дослідження вербальної пам'яті показали, що для пацієнтів характерним було помірне звуження обсягів та зниження міцності довільного запам'ятовування. Оцінка темпу сенсомоторних реакцій за методикою «таблиці Шульте» показала порушення уваги у вигляді легкого та помірного звуження об'ємів і недостатності процесів концентрації, розподілення та переключення.

З метою більш детального вивчення факторів, що впливають на стан когнітивних функцій у осіб молодого віку з АГ було проведено кореляційний аналіз. Вираженість нейрокогнітивних порушень за результатами шкал МоСА, MMSE у обстежених пацієнтів асоціювались з дисліпідемією (рівень ЗХС ($r = 0,781$; $p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ ($r = 0,776$; $p < 0,001$) в сироватці крові) надмірною масою тіла ($r = 0,283$; $p = 0,011$), абдомінальним типом ожирінням у чоловіків ($r = 0,442$; $p = 0,003$) та у жінок ($r = 0,389$; $p = 0,007$), а також зі зростанням віку пацієнта ($r=0,491$; $p = 0,002$).

Відомо, що значна роль у розвитку АГ та нейрокогнітивних порушень належить таким психоемоційним чинникам, як стрес, тривога та депресія [1; 5; 6; 142]. Тому одним із завдань дослідження стало визначення особливостей психоемоційного стану у осіб молодого віку з АГ.

Аналіз психоемоційної симптоматики показав, що для пацієнтів молодого віку з АГ були характерними прояви загальної, фізичної та психічної астенії, а також зниження мотивації та фізичної активності. Результати оцінки за шкалою MFI-20 показали наявність астеничного синдрому у пацієнтів молодого віку з АГ та відсутність астенії у осіб контрольної групи. Також встановлено, що достовірно ($p < 0,001$) більш вираженим астеничний синдром був у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями.

Оцінка емоційно-особистісних характеристик за SCL-90-R показала наявність у обстежених пацієнтів ознак соматизації, міжособистісної сенситивності, депресії, тривожності та фобічної тривожності. За даними тестування ознак obsесивно-компульсивних розладів, ворожості та психотизму не виявлено. Індикатор вираженості психопатологічної симптоматики GSI в обох групах пацієнтів перевищував нормативні показники. Встановлено, що показник GSI у групі 1 був достовірно вищим у порівнянні з групою 2 ($p < 0,001$) та контрольною групою ($p < 0,001$), а в групі 2 – достовірно вищим у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Індекс поточного симптоматичного дистресу PSDI достовірно не відрізнявся між групами ($p > 0,05$). Аналіз результатів за усіма субшкалами SCL-90-R показав, що достовірно більша кількість позитивних симптомів була в групі 1 у порівнянні з другою та контрольною групою ($p < 0,001$, $p < 0,001$ відповідно), а також у групі 2 у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$).

Результати психоемоційного обстеження показали, що пацієнти з АГ мали ознаки депресивного порушення легкого ступеня вираженості за шкалою HDRS. Встановлено, що середній бал за HDRS був достовірно вищим у пацієнтів групи 1 у порівнянні з групою 2 ($p = 0,006$) та контрольною групою ($p < 0,001$). Також встановлено, що у пацієнтів з АГ зафіксовано достовірно

вищий рівень реактивної та особистісної тривоги ($p < 0,001$, $p < 0,001$ відповідно) за шкалою STAI. Серед пацієнтів з АГ достовірно вищим середній бал за субшкалами STAI-SA та STAI-TA було виявлено у групі 1 ($p < 0,001$, $p < 0,001$ відповідно).

Для більш детального вивчення факторів, що впливають на психоемоційний стан у осіб молодого віку з АГ було проведено кореляційний аналіз. Встановлено, що у обстежених пацієнтів ступінь вираженості депресивних порушень за шкалою HDRS, а також ступінь вираженості реактивної та особистісної тривожності за шкалою STAI асоціювалися зі збільшенням тривалості захворювання на АГ ($r = 0,383$, $p = 0,006$; $r = 0,303$, $p = 0,004$; $r = 0,285$, $p = 0,006$ відповідно).

З метою оцінки структурних змін судинної стінки та стану судинного ендотелію у пацієнтів молодого віку з АГ було проведено УЗДГ магістральних судин. Усім пацієнтам та учасникам контрольної групи було здійснено оцінку функції судинного ендотелію за допомогою проби з потік-залежною вазодилатацією, проведено оцінку жорсткості магістральних артерій та товщини КІМ загальних сонних артерій, а також визначено ступінь стенооклюзійних уражень сонних артерій шиї.

Результати дослідження судинно-рухової функції ендотелію за даними проби з потік-залежною вазодилатацією показали, що діаметр плечової артерії відповідав нормативному показнику в усіх трьох групах і достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). Також нормативному показнику відповідав діаметр плечової артерії після проведеної компресії ($p > 0,05$).

Результати оцінки приросту діаметра плечової артерії після проби з компресією показали, що у групі пацієнтів з АГ та нейрокогнітивними порушеннями спостерігали його достовірне зниження у порівнянні з групою осіб без когнітивного дефіциту та контрольною групою ($p = 0,039$; $p = 0,024$ відповідно).

Таким чином, у пацієнтів обох груп судинна-рухова функція за результатами проби з потік-залежною вазодилатацією була в межах норми.

Однак про більшу тенденцію до розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями свідчить достовірно ($p = 0,039$) менший відсоток розширення плечової артерії у порівнянні з пацієнтами без когнітивного дефіциту.

Оцінка швидкості пульсової хвилі в аорті показала, що даний показник перевищував нормативний в групі 1 і становив $10,38 \pm 0,33$ м/сек. У другій та контрольній групах показник швидкості пульсової хвилі в аорті був у межах норми і дорівнював. Встановлено, що швидкість пульсової хвилі в аорті була достовірно вищою у групі 1 у порівнянні з групою 2 ($p = 0,028$) та контрольною групою ($p = 0,017$). Також з'ясовано, що цей показник був достовірно вищим у групі 2 у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$).

Таким чином, підвищення швидкості пульсової хвилі в аорті понад нормативні показники може свідчити про порушення еластичних властивостей артеріальної стінки у пацієнтів з нейрокогнітивними розладами.

Враховуючи той факт, що одним з ключових показників появи атеросклеротичного ураження та ремоделювання судинної стінки є зміни товщини КІМ, наступним етапом дослідження стала оцінка КІМ сонних артерій в стандартній точці та в місці максимального потовщення, а також оцінка ступеня стенооклюзуючих уражень брахіоцефальних артерій на шиї.

За релюльтатами УЗДГ встановлено, що товщина КІМ у стандартній точці між групами достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$). Товщина КІМ у місці максимального потовщення у групі 1 була значно збільшена і становила $1,24 \pm 0,37$ мм. У групі 2 цей показник дорівнював $1,02 \pm 0,24$ мм, що відповідало незначному збільшенню. На відміну від групи 1 та групи 2, у контрольній групі товщина КІМ у місці максимального потовщення не перевищувала нормативного показника і становила $0,78 \pm 0,18$ мм. Встановлено, що товщина КІМ у місці максимального потовщення була достовірно більшою у групі 1 у порівнянні з групою 2 та контрольною групою ($p = 0,007$ та $p = 0,003$ відповідно). Також встановлено, що у пацієнтів групи 2 цей показник був достовірно ($p < 0,001$) більшим у порівнянні з особами контрольної групи.

Таким чином, виражене збільшення товщини КІМ у місці максимального потовщення у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями може свідчити про наявність у них ознак ремоделювання судинної стінки та атеросклеротичних змін. Помірне збільшення цього показника у пацієнтів без когнітивного дефіциту вказує на початкові стадії ураження артеріальної стінки.

Також у ході дослідження у пацієнтів молодого віку з АГ виявлено зміни в структурі КІМ, зокрема втрату диференціації на шари та нерівномірне підвищення ехогенності інтими. Ці ознаки були розцінені як прояви атеросклеротичного ураження сонних артерій.

Плоскі нестенозувальні атеросклеротичні бляшки були виявлені у 24 (61,5%) пацієнтів групи 1 та у 15 (28,8%) пацієнтів групи 2. Встановлено, що у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями нестенозувальні атеросклеротичні бляшки виявляли достовірно частіше у порівнянні з пацієнтами, які не мали когнітивного дефіциту та особами контрольної групи ($p = 0,002$ та $p < 0,001$ відповідно). За даними УЗДГ, у жодного пацієнта з АГ не було виявлено стенозів судин, а також у жодної особи контрольної групи не було виявлено атеросклеротичних бляшок.

Одним із методів оцінки вираженості ендотеліальної дисфункції є визначення вмісту в сироватці крові біологічно активних речовин, що синтезуються ендотелієм, а також маркерів запалення, які можуть відображати наявність патологічних змін у судинній стінці [121; 178–179; 182; 195].

У зв'язку з цим наступним завданням дослідження стало визначення рівнів вазоактивного пептиду ET-1 та маркерів запалення – hsCRP і IL-6. Аналіз маркерів було проведено 91 пацієнту молодого віку з АГ та 21 клінічно здоровій особі відповідного віку та статті

Аналіз біохімічного маркеру ендотеліальної дисфункції ET-1, показав що його рівень в сироватці крові в 4,5 разів перевищував нормативні показники в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями та в 3,7 разів в групі пацієнтів без когнітивного дефіциту. У осіб контрольної групи рівень даного маркеру відповідав нормативному показнику. Таке збільшення рівня ET-1 в

сироватці крові у обстежених пацієнтів може свідчити про прояви гіперперфузії тканини головного мозку, що розвивається на тлі АГ та ендотеліальної дисфункції.

Результати аналізів маркерів запалення показали, що рівень hsCRP в сироватці крові в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями перевищував нормативні показники в 1,6 разів, в групі пацієнтів без когнітивного дефіциту – в 1,1 разів. Рівень IL-6 в сироватці крові в групі пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями також перевищував нормативний показник в 1,6 разів, а в групі пацієнтів без когнітивного дефіциту – в 1,1 разів. У осіб контрольної групи рівні hsCRP та IL-6 в сироватці крові відповідали нормативному показнику. Таке збільшення рівнів досліджених маркерів запалення у пацієнтів молодого віку з АГ може свідчити про формування у них запальних інфільтратів в зоні стінок артерій при атеросклерозі, а також про формування ендотеліальної дисфункції.

З метою більш детального вивчення неврологічних та психоемоційних порушень, що можуть бути пов'язані з дисфункцією судинного ендотелію у пацієнтів молодого віку з АГ, нами було проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції з досліджуваними клініко–лабораторними показниками.

За результатами кореляційного аналізу між рівнем ET-1 в сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ та досліджуваними факторами встановлено, що вищий рівень ET-1 був пов'язаний з більшою тривалістю АГ ($r = +0,700$; $p < 0,001$), з вищими середньодобовими показниками САТ у загальному періоді ($r = +0,527$; $p < 0,001$) та ДАТ ($r = +0,478$; $p < 0,001$), зі збільшеним рівнем ЗХС в сироватці крові ($r = +0,710$; $p < 0,001$), з надмірною масою тіла за показником ІМТ $\geq 25,0$ ($r = +0,492$; $p < 0,001$), з абдомінальним типом ожиріння у чоловіків за показником ОТ ≥ 102 см ($r = +0,252$; $p < 0,001$) та абдомінальним типом ожиріння у жінок за показником ОТ ≥ 88 см ($r = +0,228$; $p < 0,001$), зі зниженням когнітивних функцій за шкалами МоСА, MMSE ($r = -0,638$; $p < 0,001$), зі збільшенням проявів депресії за шкалою HDRS ($r = +0,653$; $p < 0,001$), зі

збільшенням проявів тривоги за шкалою STAI SA та шкалою STAI TA ($r = 0,726$; $p < 0,001$ та $r = 0,605$; $p < 0,001$ відповідно), а також зі збільшенням рівня hsCRP ($r = +0,786$; $p < 0,001$) та IL-6 ($r = +0,746$; $p < 0,001$) в сироватці крові.

Встановлено, що вищий рівень hsCRP в сироватці крові у пацієнтів молодого віку з АГ був пов'язаний з більшою тривалістю АГ ($r = +0,610$; $p < 0,001$), з вищим рівнем ЗХС ($r = +0,798$; $p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ ($r = +0,705$; $p < 0,001$) в сироватці крові, з надмірною масою тіла за $IMT \geq 25,0$ ($r = +0,658$; $p < 0,001$), зі зниженням когнітивних функцій за шкалами МоСА, MMSE ($r = -0,592$; $p < 0,001$), зі збільшенням вираженості депресивних порушень за шкалою HDRS ($r = +0,506$; $p < 0,001$), зі збільшенням вираженості проявів тривоги за шкалою STAI SA ($r = +0,579$; $p < 0,001$) та за шкалою STAI TA ($r = +0,422$; $p < 0,001$), з вищим рівнем ET-1 ($r = +0,786$; $p < 0,001$) та вищим рівнем IL-6 ($r = +0,827$; $p < 0,001$) в сироватці крові.

Кореляційний аналіз між показниками рівня IL-6 в сироватці крові та досліджуваними факторами показав, що вищий рівень досліджуваного маркера запалення у обстежених пацієнтів був пов'язаний з більшою тривалістю АГ ($r = +0,589$; $p < 0,001$), з вищим рівнем ЗХС ($r = +0,718$; $p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ ($r = +0,704$; $p < 0,001$) в сироватці крові, з надлишковою масою тіла за $IMT \geq 25,0$ ($r = +0,616$; $p < 0,001$), зі зниженням когнітивних функцій за шкалами МоСА, MMSE ($r = -0,562$; $p < 0,001$), зі збільшенням вираженості депресивних порушень за шкалою HDRS ($r = +0,568$; $p < 0,001$), зі збільшенням вираженості тривоги за шкалою STAI SA ($r = +0,576$; $p < 0,001$) та шкалою STAI TA ($r = +0,383$; $p < 0,001$).

Наступним завданням дослідження стала розробка біомаркерів прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ.

Для вирішення цього завдання було проведено оцінку прогностичної значущості та граничного рівня біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, а також досліджуваних лабораторно-інструментальних показників шляхом ROC-аналізу.

Встановлено, що статистичну значущість в прогнозуванні нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ мають три біохімічні маркера ендотеліальної дисфункції, а саме: ET-1 ($AUC = 0,884 \pm 0,060$; $p < 0,001$), hsCRP ($AUC = 0,940 \pm 0,036$; $p < 0,001$) та IL-6 ($AUC = 0,901 \pm 0,050$; $p < 0,001$). Встановлено, що hsCRP та IL-6 продемонстрували моделі прогнозування нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ відмінної якості, а ET-1 – хорошої. Поряд з цим, найбільш вагомі прогностичні показники виявлено для концентрації hsCRP у сироватці крові.

Розрахунок порогових значень маркерів ендотеліальної дисфункції, які мають прогностичне значення відносно ризику розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ показав, що при рівні IL-6 $>9,5$ пг/мл в сироватці крові з чутливістю 70,6% та специфічністю 89,5% можна очікувати нейрокогнітивні порушення у особи молодого віку з АГ. Для концентрації ET-1 такий пороговий рівень складав 11,5 пг/мл при чутливості 82,4% та специфічності 89,5%. Найкращі прогностичні показники було визначено для вмісту hsCRP у сироватці крові. Встановлено, що при концентрації даного маркера вище 13,5 мг/мл чутливість прогнозу когнітивних порушень у особи молодого віку з АГ складала 100%, а специфічність – 73,7%.

Оцінка прогностичної значимості та граничного рівня досліджуваних лабораторно–інструментальних показників шляхом ROC–аналізу показала, що статистично значущими відносно ризику розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ були наступні показники: середньодобовий ПАТ, ДІ ДАТ, рівень глюкози в крові, рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ в сироватці крові, ШКФ. Поряд з цим було встановлено, що ДІ ДАТ ($AUC = 0,268 \pm 0,057$; $p < 0,001$), рівень ХС ЛПВЩ ($AUC = 0,357 \pm 0,059$; $p = 0,015$) та ШКФ ($AUC = 0,184 \pm 0,044$; $p < 0,001$) продемонстрували незадовільні моделі. Задовільні моделі було визначено для рівня глюкози в крові ($AUC = 0,664 \pm 0,058$; $p = 0,005$), хороші – для середньодобового ПАТ ($AUC = 0,715 \pm 0,053$; $p < 0,001$) та рівня ЗХС в сироватці крові

(AUC = $0,796 \pm 0,049$; $p < 0,001$), та дуже хороші – для рівня ХС ЛПНЩ в сироватці крові (AUC = $0,812 \pm 0,043$; $p < 0,001$).

Розрахунок порогових значень досліджуваних лабораторно–інструментальних показників, які продемонстрували моделі від задовільної до дуже хорошої показав, що при середньодобовому ПАТ вище 65,5 мм рт. ст. можна очікувати наявності нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ з чутливістю 79,5% та специфічністю 59,6%. Поряд з цим порогові значення для прогнозування розвитку нейрокогнітивних порушень для рівня глюкози в крові складали 4,75 ммоль/л з чутливістю 76,9% та специфічністю 57,7%, для рівня ЗХС в сироватці крові – 6,25 ммоль/л з чутливістю 53,8% та специфічністю 100,0%, та для рівня ХС ЛПНЩ в сироватці крові – 4,15 ммоль/л з чутливістю 82,1% та специфічністю 61,5%.

Також в дослідженні було проведено ROC–аналіз показника тривалості АГ відносно ризику розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку, як основного клінічного фактору ризику. Результати проведеного ROC–аналізу показали хорошу статистично значущу прогностичну модель для тривалості АГ у осіб молодого віку відносно ризику нейрокогнітивних порушень (AUC = $0,784 \pm 0,048$; $p < 0,001$). Пороговим значенням для прогнозування нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку була тривалість АГ понад 7,5 років з чутливістю 84,6% та специфічністю 65,4%.

Наступним етапом дослідження стало створення прогностичної моделі для визначення імовірності розвитку нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку з АГ.

Для побудови загальної прогностичної моделі проведено логістичний регресійний аналіз з включенням статистично значущих клінічних та лабораторно–інструментальних маркерів АГ для оцінки ризику розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку. Було побудовано двохфакторну модель, що обумовлює 49,4% дисперсії нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ (R^2 –Найджелкерка = 0,494), яка зведена за 4 кроки.

На основі отриманих даних та математичних розрахунків було створено рівняння (1) для прогнозування нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ:

$$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right) = -9,61 + 1,59 * \text{ХС ЛПНЩ} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}\right) + 0,29 \text{тривалість АГ (роки)}$$

де: Y – ймовірність розвитку нейрокогнітивних порушень; (6.1)

$\ln\left(\frac{Y}{1-Y}\right)$ – логіт-функція (натуральний логарифм шансів);

ХС ЛПНЩ – рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності в ммоль/л;

тривалість АГ – тривалість артеріальної гіпертензії в роках.

Також для оцінки якості побудованої моделі нами було проведено оцінку її якості на навчальній вибірці шляхом ROC-аналізу. Встановлено, що побудоване регресійне рівняння на основі двохфакторної моделі, яка включає рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові та тривалість АГ, демонструє хорошу прогностичну модель розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ ($AUC = 0,795 \pm 0,050$; $p < 0,001$).

Шляхом розрахунків згідно з рівнянням (1) при значенні ймовірності $Y > 0,5$, можна очікувати розвиток нейрокогнітивних порушень у особи молодого віку, що страждає на АГ з чутливістю 74,4% та специфічністю 84,6%.

Таким чином, на основі отриманих даних були визначені суттєві особливості у стані клініко-неврологічних показників та характеристик когнітивної та психоемоційної сфери у осіб молодого віку з АГ. Визначені особливості функціонування судинного ендотелію, оцінені рівні біохімічних маркері ендотеліальної дисфункції, а також їх зв'язок з неврологічними, когнітивними та психоемоційними порушеннями у обстежених пацієнтів. На основі отриманих даних були запропоновані біомаркери, що дозволяють прогнозувати ризик розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ. Також запропоновано математичну формулу, що може використовуватися в рутинній практиці лікарів при веденні молодих пацієнтів з АГ для скринінгу ризику розвитку у них нейрокогнітивних порушень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретично узагальнені дані щодо факторів, які впливають на розвиток нейрокогнітивних та психоемоційних порушень, визначені прогностичні біомаркери нейрокогнітивних розладів та запропоновано математичну формулу для розрахунку ризику розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ.

1. Встановлено, що у пацієнтів молодого віку з АГ та нейрокогнітивними порушеннями у порівнянні з пацієнтами без когнітивного дефіциту достовірно частіше діагностувались такі симптоми та синдроми, як підвищена втомлюваність ($p = 0,034$), порушення пам'яті та уваги ($p < 0,001$), цефалгічний синдром ($p = 0,036$), вестибуло-атактичний синдром ($p = 0,002$) та астено-невротичний синдром ($p = 0,016$). Також ці пацієнти достовірно частіше мали обтяжену спадковість ($p = 0,032$), абдомінальний тип ожиріння ($p = 0,032$) та гіперхолестерінемію ($p = 0,036$). Для пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями характерним є більш високий рівень САТ в усі періоди доби ($p < 0,05$), а також більш високий рівень maxСАТ ($p = 0,003$) та порушення добового ритму АТ за типом «non-dipper» ($p = 0,014$).

2. В структурі нейрокогнітивних розладів у пацієнтів переважали вербально-мнестичні розлади, що проявлялись у зменшенні обсягів безпосереднього та відстроченого запам'ятовування, зниженні його міцності, а також у недостатності процесів концентрації, розподілення та переключення уваги. Встановлено, що зниження когнітивних функцій у пацієнтів мало зв'язок з дисліпідемією (рівень ЗХС ($r = 0,781$; $p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ ($r = 0,776$; $p < 0,001$) в сироватці крові), надмірною масою тіла ($r = 0,283$; $p = 0,011$), абдомінальним типом ожирінням у чоловіків ($r = 0,442$; $p = 0,003$) та у жінок ($r = 0,389$; $p = 0,007$), а також зі зростанням віку пацієнта ($r = 0,49$; $p = 0,002$).

3. Пацієнти молодого віку з АГ мали прояви психічної астенії, а також ознаки соматизації, міжособистісної сенситивності, депресії, тривожності та фобічної тривожності. Індикатор вираженості психопатологічної симптоматики за шкалою SCL-90-R перевищував нормативні значення в обох групах, однак був достовірно ($p < 0,001$) вищим у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями. Ознаки депресивних порушень у пацієнтів з АГ відповідали легкому ступеню вираженості за шкалою HDRS. Пацієнти з нейрокогнітивними порушеннями мали достовірно вищий рівень як реактивної, так і особистісної тривоги ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно), який дорівнював середньому ступеню вираженості за STAI. Пацієнти з непорушеними когнітивними функціями мали середній ступінь вираженості реактивної тривоги та низький рівень особистісної тривоги за STAI. Встановлено, що у пацієнтів збільшення вираженості депресивної симптоматики за HDRS та тривожності за STAI SA і STAI TA було пов'язано зі збільшенням тривалості захворювання на АГ ($r = 0,383$; $p = 0,006$; $r = 0,303$; $p = 0,004$; $r = 0,285$; $p = 0,006$ відповідно).

4. Встановлено, що у пацієнтів молодого віку з АГ та нейрокогнітивними розладами спостерігались ознаки порушення ендотеліальної функції та прояви атероматозного ремоделювання судин, про що свідчать зниження приросту розширення плечової артерії після проведення проби з потік-залежною вазодилатацією ($p = 0,039$), зменшення еластичних властивостей артеріальної стінки ($p = 0,028$), збільшення товщини КІМ в місті максимального потовщення ($p = 0,007$) а також зміни в структурі КІМ – втрата диференціювання на шари та нерівномірне підвищення ехогенності інтими ($p < 0,05$). Встановлено, що нестенозуючі атеросклеротичні бляшки у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями зустрічались достовірно частіше у порівнянні з пацієнтами без когнітивного дефіциту ($p = 0,002$).

5. Нейрокогнітивні порушення у пацієнтів молодого віку з АГ пов'язані з розладами функціонування ендотелію судин та процесами неспецифічного запалення. Встановлено, що рівні біохімічних маркерів ендотеліальної

дисфункції в сироватці крові були достовірно вищими у пацієнтів з нейрокогнітивними порушеннями та перевищували референтні значення: ET-1 у 4,5 разів, hsCRP – у 1,6 разів, IL-6 – у 1,6 разі. Зниження когнітивних функцій за результатами оцінки MoCA, MMSE у пацієнтів молодого віку з АГ асоціювався зі збільшенням кількісного вмісту у сироватці крові ET-1 ($r = -0,638$; $p < 0,001$), hsCRP ($r = -0,592$; $p < 0,001$) та IL-6 ($r = -0,562$; $p < 0,001$).

6. Встановлено, що біомаркерами прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ є наступні показники: тривалість АГ, показник середньодобового ПАТ, показник кількісного вмісту глюкози в крові, показник кількісного вмісту ЗХС в сироватці крові, показник кількісного вмісту ХС ЛПНЩ в сироватці крові, а також показники кількісного вмісту біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції – ET-1, IL-6 та hsCRP.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з АГ рекомендовано визначати наступні біомаркери: тривалість АГ, показник середньодобового ПАТ, показник кількісного вмісту глюкози в крові, показник кількісного вмісту ЗХС в сироватці крові, показник кількісного вмісту ХС ЛПНЩ в сироватці крові, а також показники кількісного вмісту біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції – ET-1, IL-6 та hsCRP.

2. Враховуючи соціально–економічні фактори, доступність збору даних анамнезу захворювання та результатів аналізу ліпідного профілю, в рутинній практиці лікарів при веденні молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією рекомендовано використовувати запропоновану математичну формулу для скринінгу на ризик розвитку у них нейрокогнітивних порушень.

3. З метою об'єктивізації стану порушених когнітивних функцій у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією рекомендовано проводити оцінку структурних зміни судинної стінки магістральних артерій, а також визначати кількісний вміст біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції – ET-1, IL-6 та hsCRP у сироватці крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. Hypertension. *World Health Organization*; 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et. al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398:957–980. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317:165–182. DOI: [10.1001/jama.2016.19043](https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043)
4. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et. al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*. 2017;389:37–55. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
5. Міністерство охорони здоров'я України. Артеріальна гіпертензія: запобігання та профілактика. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/health/arterialna-gipertenzija-zapobigannja-ta-profilaktika>
6. Україна: Інформаційний бюлетень на основі STEPS (поетапний підхід ВООЗ до епіднагляду за факторами ризику неінфекційних захворювань). Гіпертонія та серцево-судинні захворювання серед дорослих віком 18–69 років. *World Health Organization*, 2020. Режим доступу: https://www.who.int/docs/librariesprovider2/default-document-library/hypertension-and-cardiovascular-diseases_en_a4_without-tables_new.pdf
7. Дослідження STEPS: поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році. *Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ*, 2020. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336642>

8. Dyussenbayev A. The Main Periods of Human Life. *Global Journal of Human-Social Science: A* [Internet]. 2017;17(7):33-6. Available from: https://globaljournals.org/GJHSS_Volume17/6-The-Main-Periods.pdf

9. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et. al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*. 2016;34(10):1887–1920. DOI: [10.1097/HJH.0000000000001039](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039)

10. 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(9):959–968. DOI: [10.1001/jama.2013.184182](https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182)

11. Li H, Kong F, Xu J, Zhang M, Wang A, Zhang Y. Hypertension subtypes and risk of cardiovascular diseases in a Mongolian population, Inner Mongolia, China. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016;38(1):39–44. DOI: [10.3109/10641963.2015.1060981](https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1060981)

12. Lu X, Huang J, Wang L, Chen S, Yang X, Li J, et. al. Genetic predisposition to higher blood pressure increases risk of incident hypertension and cardiovascular diseases in Chinese. *Hypertension*. 2015;66(4):786–792. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.0596](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.0596)

13. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et. al. 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. *The Lancet*. 2018;392:1923–1994. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)

14. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 3rd ed. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; 2018. DOI: [10.1093/med/9780198784906.001.0001](https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.001.0001)

15. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18:785–802. DOI: [10.1038/s41569-021-00559-8](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8)
16. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J. et. al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(3):184–191. DOI: [10.7326/M14-0773](https://doi.org/10.7326/M14-0773)
17. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 1998;338:1650–1656. DOI: [10.1056/nejm199806043382302](https://doi.org/10.1056/nejm199806043382302)
18. O’Leary DH, Polak JF. Intima–media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *American Journal of Cardiology*. 2002;90:18–21. DOI: [10.1016/s0002-9149\(02\)02957-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02957-0)
19. Psaltopoulou T, Hatzis G, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Tousoulis D. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: impact of dietary mediators. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017;58(1):32–42. DOI: [10.1016/j.hjc.2017.01.022](https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.01.022)
20. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et. al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima–media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Journal of the American Medical Association*. 2003;290(17):2277–2283. DOI: [10.1001/jama.290.17.2277](https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2277)
21. Міщенко ВМ. Ними інфаркти мозку та когнітивні порушення. *Тези доповідей V Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України з міжнародною участю «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики»*; 2017 Березень 16–17; Харків: Україна; 2017;25(1):92.

22. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Journal of the American Medical Association*. 2003;290:2271–2276. DOI: [10.1001/jama.290.17.2271](https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2271)

23. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et. al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):e67–e94. DOI: [10.1161/hyp.0000000000000053](https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000053)

24. Georgakis MK, Synetos A, Mihas C, Karalexi MA, Tousoulis D, Seshadri S, Petridou ET. Left ventricular hypertrophy in association with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research*. 2017;40:696–709. DOI: [10.1038/hr.2017.33](https://doi.org/10.1038/hr.2017.33)

25. Державний експертний центр МОЗ України; Асоціація кардіологів України. Клінічна настанова «Артеріальна гіпертензія». Київ: Державний експертний центр МОЗ України; 2017. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/arterialna-gipertenziya/>

26. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et. al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. DOI: [10.1161/STR.0000000000000375](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375)

27. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et. al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36:1953–2041. DOI: [10.1097/HJH.0000000000001940](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940)

28. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 19.07.2016 № 736. Київ: МОЗ України; 2016. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_736_ykpm_dem.pdf

29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et. al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37:2315–2381. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106)

30. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et. al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. DOI: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480)

31. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et. al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364:937–952. DOI: [10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)

32. Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *British Medical Journal*. 2011;342:d643. DOI: [10.1136/bmj.d643](https://doi.org/10.1136/bmj.d643)

33. Kaufman JS, Dolman L, Rushani D, Cooper RS. The contribution of genomic research to explaining racial disparities in cardiovascular disease: a systematic review. *American Journal of Epidemiology*. 2015;181:464–472. DOI: [10.1093/aje/kwu319](https://doi.org/10.1093/aje/kwu319)

34. Son JS, Choi S, Kim K, Kim SM, Choi D, Lee G, et. al. Association of blood pressure classification in Korean young adults according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines with subsequent cardiovascular disease events. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:1783–1792. DOI: [10.1001/jama.2018.16501](https://doi.org/10.1001/jama.2018.16501)

35. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, Shimbo D, Viera AJ, Allen NB, et. al. Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline with cardiovascular events later in life. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:1774–1782. DOI: [10.1001/jama.2018.13551](https://doi.org/10.1001/jama.2018.13551)

36. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et. al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40:1229–1236. DOI: [10.1161/STROKEAHA.108.532853](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532853)

37. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et. al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *The Lancet*. 1996;347:1141–1145. DOI: [10.1016/S0140-6736\(96\)90608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90608-X)

38. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Annals of Neurology*. 2005;57(6):789–94. DOI: [10.1002/ana.20493](https://doi.org/10.1002/ana.20493)

39. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et. al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology*. 2001;56(12):1683–9. DOI: [10.1212/wnl.56.12.1683](https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1683)

40. Skoog I. High blood pressure and dementia risk: epidemiologic and clinical evidence. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 1997;51(9):367–375. DOI: [10.1016/S0753-3322\(97\)88092-4](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(97)88092-4)

41. Shehab A, Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2011;11:1–7. DOI: [10.1186/1471-2261-11-3](https://doi.org/10.1186/1471-2261-11-3)
42. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *Journal of the American Medical Association*. 1995;274:1846–1851.
43. Hershey LA, Olszewski WA. Dementia and hypertension. In: Morris JC, editor. *Handbook of Dementing Illnesses*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 335–351.
44. Hachinski V, Bowler JV. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology*. 1993;43:2159–2160. DOI: [10.1212/wnl.43.10.2159-a](https://doi.org/10.1212/wnl.43.10.2159-a)
45. de Jong LW, Forsberg LE, Vidal JS, Sigurdsson S, Zijdenbos AP, Garcia M, et. al. Different susceptibility of medial temporal lobe and basal ganglia atrophy rates to vascular risk factors. *Neurobiology of Aging*. 2014;35(1):72–80. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.009](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.009)
46. Міщенко ТС. Когнітивні порушення: актуальність проблеми, етіопатогенез, діагностика та лікування. Health-ua. 2017. Available from: <https://health-ua.com/article/30831-kognitivnye-narusheniya--aktualnost-problemy-etipatogenez-diagnostika-i-le>
47. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2000;54:447–451. DOI: [10.1212/WNL.54.2.447](https://doi.org/10.1212/WNL.54.2.447)
48. Patterson C. World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers. London: Alzheimer's Disease International; 2018. 48 p. Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>
49. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association Publishing; 2013.

50. Хиць АР. Когнітивні порушення: рання діагностика та особливості лікування. *Український медичний часопис*. 2021;6(146):XI/XII. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.146.223223](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.146.223223)

51. Sperling RA, Karlawish J, Johnson KA. Preclinical Alzheimer disease – the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(1):54–58. DOI: [10.1038/nrneurol.2012.241](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.241)

52. Демецька О. Когнітивні порушення, пов'язані з віком: «тиха» епідемія, що загрожує людству. *НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія*. 2021;(3)124:20–22. Available from: <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2021/3%28124%29/pages-20-22/kognitivni-porushennya-pov-yazani-z-vikom-tiha-epidemiya-shcho-zagrozhuye-lyudstvu>

53. Свиридова НК, Парнікоза ТП, Чуприна ГМ, Сулік РВ, Лубенець ГС, Інгула НІ, Кравчук НО. Алгоритм прогнозування розвитку когнітивних порушень. *Східно-Європейський журнал по неврології*. 2015;3:28–38.

54. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2003;17(2):63–67. DOI: [10.1097/00002093-200304000-00002](https://doi.org/10.1097/00002093-200304000-00002)

55. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathologica*. 2010;119(4):421–433. DOI: [10.1007/s00401-010-0654-5](https://doi.org/10.1007/s00401-010-0654-5)

56. Jakobsson E, Gaston-Johansson F, Ohlén J, Bergh I. Clinical problems at the end of life in a Swedish population, including the role of advancing age and physical and cognitive function. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2008;36(2):177–182. DOI: [10.1177/1403494807085375](https://doi.org/10.1177/1403494807085375)

57. Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*. 2001;64(6):575–611. DOI: [10.1016/S0301-0082\(00\)00068-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00068-X)

58. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et. al. Alzheimer's disease is not «brain aging»: neuropathological, genetic, and

epidemiological human studies. *Acta Neuropathologica*. 2011;121(5):571–587. DOI: [10.1007/s00401-011-0826-y](https://doi.org/10.1007/s00401-011-0826-y)

59. Ronnema E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2011;31(6):460–466. DOI: [10.1159/000330020](https://doi.org/10.1159/000330020)

60. Park L, Anrather J, Girouard H, Zhou P, Iadecola C. Nox2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007;27(12):1908–1918. DOI: [10.1038/sj.jcbfm.9600491](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600491)

61. Кравченко АМ. Артеріальна гіпертензія і війна, чого очікувати? *Клінічна та профілактична медицина*. 2023;3(25):93–99. DOI: [10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.13)

62. Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, Rähä I, Rinne JO, Silventoinen K. Association and causal relationship of midlife obesity and related metabolic disorders with old age cognition. *Current Alzheimer Research*. 2011;8(6):699–706. DOI: [10.2174/156720511796717186](https://doi.org/10.2174/156720511796717186)

63. Сіренко ЮМ, Рековець ОЛ, Радченко ГД. Артеріальна гіпертензія та стрес: С-тип артеріальної гіпертензії та резистентність до антигіпертензивної терапії. *Артеріальна гіпертензія*. 2022;15(3–4):18–29. DOI: [10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.342](https://doi.org/10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.342)

64. Kalaria RN. Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2009;30(9):1512–1514. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.020](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.020)

65. Raz N, Yang Y, Dahle CL, Land S. Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants. *Biochimica et Biophysica Acta (Molecular Basis of Disease)*. 2012;1822(3):361–369. DOI: [10.1016/j.bbadis.2011.08.007](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.007)

66. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, et. al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults: Atherosclerosis

Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44:95–105. DOI: [10.1159/000021991](https://doi.org/10.1159/000021991)

67. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *American Journal of Epidemiology*. 1993;138:353–364. DOI: [10.1093/oxfordjournals.aje.a116868](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116868)

68. Forte G, Casagrande M. Effects of blood pressure on cognitive performance in aging: a systematic review. *Brain Sciences*. 2020;10(12):919. DOI: [10.3390/brainsci10120919](https://doi.org/10.3390/brainsci10120919)

69. Rabkin SW, Jarvie G. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment. *Blood Pressure*. 2011;20(5):274–283. DOI: [10.3109/08037051.2011.566246](https://doi.org/10.3109/08037051.2011.566246)

70. Kohler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014;63:245–251. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096)

71. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004;44:631–636. DOI: [10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99)

72. Jiang X, Lewis CE, Allen NB, Sidney S, Yaffe K. Premature cardiovascular disease and brain health in midlife: The CARDIA Study. *Neurology*. 2023;100(14):e1454–e1463. DOI: [10.1212/WNL.0000000000206825](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206825)

73. Debetto S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et. al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77:461–468. DOI: [10.1212/WNL.0b013e318227b227](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227b227)

74. Waldstein SR, Jennings JR, Ryan CM, Muldoon MF, Shapiro AP, Polefrone JM, et. al. Hypertension and neuropsychological performance in men: interactive effects of age. *Health Psychology*. 1996;15:102–109. DOI: [10.1037/0278-6133.15.2.102](https://doi.org/10.1037/0278-6133.15.2.102)

75. van Boxtel MP, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, de Leeuw PW, Jolles J. Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *Journal of Hypertension*. 1997;15:1069–1076. DOI: [10.1097/00004872-199715100-00004](https://doi.org/10.1097/00004872-199715100-00004)

76. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010;9:689–701. DOI: [10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)

77. Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and cognitive impairment: a review of mechanisms and key concepts. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:821135. DOI: [10.3389/fneur.2022.821135](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.821135)

78. Wharton W, Hirshman E, Merritt P, Stangl B, Scanlin K, Krieger L. Lower blood pressure correlates with poorer performance on visuospatial attention tasks in younger individuals. *Biological Psychology*. 2006;73:227–234. DOI: [10.1016/j.biopsycho.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.04.002)

79. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2014;30:421–442. DOI: [10.1016/j.cger.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001)

80. Harada CN, Love MCN, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013;29:737–752. DOI: [10.1016/j.cger.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002)

81. Song L, Li H, Fu X, Cen M, Wu J. Association of the oxidative balance score and cognitive function and the mediating role of oxidative stress: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2014. *Journal of Nutrition*. 2023;153(7):1974–1983. DOI: [10.1016/j.jnut.2023.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jnut.2023.05.014)

82. Дзяк ЛА. Когнітивний та нейросенсорний дефіцит різного генезу: як не пропустити головне. *Український медичний часопис*. 2021;4(144)VII/VIII:8–13. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.144.214545](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.144.214545)

83. Hughes TM, Sink KM. Hypertension and its role in cognitive function: current evidence and challenges for the future. *American Journal of Hypertension*. 2016;29:149–157. DOI: [10.1093/ajh/hpv180](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv180)

84. Roy S, Zhang B, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*. 2005;109(1):5–13. DOI: [10.1007/s00401-004-0952-x](https://doi.org/10.1007/s00401-004-0952-x)

85. Baranowski J, Klęczar K, Sołtysiak M, Widecka K. The association between cognitive decline and short-term blood pressure variability in middle-aged patients with primary hypertension: a pilot study. *Arterial Hypertension*. 2018;22(3):135–142. DOI: [10.5603/AH.a2018.0013](https://doi.org/10.5603/AH.a2018.0013)

86. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):689–701. DOI: [10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)

87. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. 44 p. Available from: [WHO Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025](https://www.who.int/publications-detail/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017-2025)

88. Deary IJ. Introduction to the special issue on cognitive epidemiology. *Intelligence*. 2009;37:517–519. DOI: [10.1016/j.intell.2009.05.001](https://doi.org/10.1016/j.intell.2009.05.001)

89. Gudden J, Arias Vasquez A, Bloemendaal M. The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function. *Nutrients*. 2021;13(9):3166. DOI: [10.3390/nu13093166](https://doi.org/10.3390/nu13093166)

90. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, Kario K, Nagai M, Mooijaart SP, et. al. Association between blood pressure variability and cerebral small-vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e013841. DOI: [10.1161/jaha.119.013841](https://doi.org/10.1161/jaha.119.013841)

91. Rundek T, Tolea M, Arikio T, Fagerli EA, Camargo CJ. Vascular cognitive impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):68–88. DOI: [10.1007/s13311-021-01170-y](https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y)

92. Böhm M, Schumacher H, Leong D, Mancia G, Unger T, Schmieder R, et. al. Systolic blood pressure variation and mean heart rate is associated with cognitive dysfunction in patients with high cardiovascular risk. *Hypertension*. 201;65(3):651–661. DOI: [10.1161/hypertensionaha.114.04568](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04568)

93. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, et. al. Cerebral perfusion and the risk of dementia: a population-based study. *Circulation*. 2017;136(8):719–728. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448)

94. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2004;44:29–34. DOI: [10.1161/01.hyp.0000132475.32317.bb](https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000132475.32317.bb)

95. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*. 2014;13:788–794. DOI: [10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)

96. Kupfer DJ, Kuhl EA, Wulsin L. Psychiatry's integration with medicine: the role of DSM-5. *Annual Review of Medicine*. 2013;64:385–392. DOI: [10.1146/annurev-med-050911-161945](https://doi.org/10.1146/annurev-med-050911-161945)

97. Arnsten AF, Wang MJ, Paspalas CD. Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in pre-frontal cortical network synapses. *Neuron*. 2012;76(1):223–239. DOI: [10.1016/j.neuron.2012.08.038](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.038)

98. Hendriks S, Ranson JM, Peetoom K, Lourida I, Tai XY, de Vugt M, et. al. Risk factors for young-onset dementia in the UK Biobank. *JAMA Neurology*. 2024;81(2):134–142. DOI: [10.1001/jamaneurol.2023.4929](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.4929)

99. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2003;2:15–21. DOI: [10.1016/S1474-4422\(03\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00262-X)

100. Goit RK, Ansari AH. Reduced parasympathetic tone in newly diagnosed essential hypertension. *Indian Heart Journal*. 2016;68:153–157. Doi: [10.1016/j.ihj.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.08.003)

101. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при деменції: наказ МОЗ України від 19.07.2016 № 736 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2016. Доступно: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_736_ykpmddem.pdf

102. Zlokovic BV, Gottesman RF, Bernstein KE, Seshadri S, McKee A, Snyder H, et. al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): a report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. *Alzheimer's & Dementia*. 2020;16(12):1714–1733. DOI: [10.1002/alz.12157](https://doi.org/10.1002/alz.12157)

103. Guo Y, Schmitz TW, Mur M, Ferreira CS, Anderson MC. A supramodal role of the basal ganglia in memory and motor inhibition: meta-analytic evidence. *Neuropsychologia*. 2018;108:117–134. DOI: [10.1016/j.neuropsychologia.2017.11.033](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.11.033)

104. Bahrami S, Nordengen K, Rokicki J, Shadrin AA, Rahman Z, Smeland OB, et. al. The genetic landscape of basal ganglia and implications for common brain disorders. *Nature Communications*. 2024;15(1):8476. DOI: [10.1038/s41467-024-52583-0](https://doi.org/10.1038/s41467-024-52583-0)

105. Марута НО, Панько ТВ, Явдак ІО, Семікіна ОЄ, Федченко ВЮ, Каленська ГЮ. Сучасні механізми неврозогенезу та їх психотерапевтична корекція. *Український вісник психоневрології*. 2012;20(3(72)):200–201.

106. Kerminen H, Marzetti E, D'Angelo E. Biological and physical performance markers for early detection of cognitive impairment in older adults. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(3):806. DOI: [10.3390/jcm13030806](https://doi.org/10.3390/jcm13030806)

107. Дзяк ЛА. Актуальні питання в проблемі нейрокогнітивних порушень. *Український медичний часопис*. 2021;5(145)IX/X:1–7. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.145.217894](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.145.217894)

108. Tapiainen V, Taipale H, Tanskanen A, Tiitonen J, Hartikainen S, Tolppanen AM. The risk of Alzheimer's disease associated with benzodiazepines and related drugs: a nested case–control study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;138(2):91–100. DOI: [10.1111/acps.12909](https://doi.org/10.1111/acps.12909)

109. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, et. al. World-Wide FINGERS Network: a global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2020;16:1078–1094. DOI: [10.1002/alz.12123](https://doi.org/10.1002/alz.12123)

110. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(11):6144. DOI: [10.3390/ijms23116144](https://doi.org/10.3390/ijms23116144)

111. Cheon EJ. Hypertension and cognitive dysfunction: a narrative review. *Journal of Yeungnam Medical Science*. 2023;40(3):225–232. DOI: [10.12701/jyms.2022.00605](https://doi.org/10.12701/jyms.2022.00605)

112. Chowdhary N, Barbui C, Anstey KJ, Kivipelto M, Barbera M, Peters R, et. al. Reducing the risk of cognitive decline and dementia: WHO recommendations. *Frontiers in Neurology*. 2022;12:765584. DOI: [10.3389/fneur.2021.765584](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.765584)

113. Mirza SS, Wolters FJ, Swanson SA, Koudstaal PJ, Hofman A, Tiemeier H, et. al. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):628–635. DOI: [10.1016/S2215-0366\(16\)00097-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00097-3)

114. Huang L, Aronow WS. Association of hypertension with different cognitive disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13:6029. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13206029>

115. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396:413–446. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

116. Jagtap A, Gawande S, Sharma S. Biomarkers in vascular dementia: a recent update. *Biomarkers and Genomic Medicine*. 2015;7(2):43–56. DOI: [10.1016/j.bgm.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.bgm.2014.11.001)

117. Dua T, Seeher KM, Sivananthan S, Chowdhary N, Pot AM, Saxena S. World Health Organization’s global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. *Alzheimer’s & Dementia*. 2017;13:P1450–P1451. DOI: [10.1016/j.jalz.2017.07.758](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.07.758)

118. Saunders TS, Pozzolo FE, Heslegrave A, King D, McGeachan RI, Spires-Jones MP, et. al. Predictive blood biomarkers and brain changes associated with

age-related cognitive decline. *Brain Communications*. 2023;5(3):fcad113. DOI: [10.1093/braincomms/fcad113](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad113)

119. Fiocco AJ, Krieger L, D'Amico D, Parrott MD, Laurin D, Gaudreau P, Greenwood C, Ferland G. A systematic review of existing peripheral biomarkers of cognitive aging: Is there enough evidence for biomarker proxies in behavioral modification interventions? *Ageing Research Reviews*. 2019;52:72–119. DOI: [10.1016/j.arr.2019.04.008](https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.008)

120. Price G, Udeh-Momoh C, Kivipelto M, Middleton LT. Editorial: Dementia prevention: A global challenge in urgent need of solutions. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2022;9:1–2. DOI: [10.14283/jpad.2022.10](https://doi.org/10.14283/jpad.2022.10)

121. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120(5):644–659. DOI: [10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x)

122. Загородний МІ, Свінціцький ІА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. *Практикуючий лікар*. 2013;2:17–27.

123. Eikelenboom P, van Exel E, Hoozemans JJM, Veerhuis R, Rozemuller AJM, van Gool WA. Neuroinflammation – An Early Event in Both the History and Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*. 2010;7(1–3):38–41. DOI: [10.1159/000283480](https://doi.org/10.1159/000283480)

124. Saleem M, Herrmann N, Swardfager W, Eisen R, Lanctôt KL. Inflammatory Markers in Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;47(3):669–679. DOI: [10.3233/jad-150042](https://doi.org/10.3233/jad-150042)

125. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et. al. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008–1022. DOI: [10.1016/j.bbamcr.2008.11.009](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.009)

126. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної

допомоги «Артеріальна гіпертензія» [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012ykpmd_ag.pdf

127. Suarez EC, Sundy JS, Erkanli A. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;44:137–147. DOI: [10.1016/j.bbi.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.008)

128. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026)

129. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика серцево-судинних захворювань» [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2016. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ykpmd_pssz.pdf

130. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ожиріння у дорослих» [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2023. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/03/2023-kn-ozhyrinnya.pdf>

131. Matsuzaka H, Maeshima H, Kida S, Kurita H, Shimano T, Nakano Y, et al. Gender Differences in Serum Testosterone and Cortisol in Patients with Major Depressive Disorder Compared with Controls. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2013;46(2):203–221. DOI: [10.2190/pm.46.2.g](https://doi.org/10.2190/pm.46.2.g)

132. World Health Organization. A healthy lifestyle – WHO recommendations [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>

133. Міщенко ТС, Шестопалова ЛФ, Трещинська МА. Клінічні шкали та психодіагностичні тести в діагностиці судинних захворювань головного

мозку. *Новини медицини і фармації*. 2009;277:(Неврологія і психіатрія). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8234>

134. Pace TW, Raison CL, Miller AH. Neuroendocrine-immune interactions: implications for health and behavior. In: *Hormones, Brain and Behavior Online*. Elsevier Inc.; 2009. p. 2597–2634. DOI: [10.1016/B978-008088783-8.00083-8](https://doi.org/10.1016/B978-008088783-8.00083-8)

135. Кротова ВЮ. Особливості когнітивних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію невисокого серцево-судинного ризику. *Медичні перспективи*. 2019;24(2):65–72. DOI: [10.26641/2307-0404.2019.2.170152](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.2.170152)

136. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 19.07.2016 № 736 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при деменції» [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2016. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_736_nakaz_dem.pdf

137. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews*. 1996;17(1):64–102. DOI: [10.1210/edrv-17-1-64](https://doi.org/10.1210/edrv-17-1-64)

138. Гуляєв ДВ, Гуляєва МВ. Шкали в клінічній неврології. Київ: Видавець Д.В. Гуляєв; 2008. 64 с.

139. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189–198. DOI: [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

140. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*. 1995;39(3):315–325. DOI: [10.1016/0022-3999\(94\)00125-O](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O)

141. Kostaras P, Martinaki S, Asimopoulos C, Maltezou M, Papageorgiou C. The use of the Symptom Checklist 90-R in exploring the factor structure of mental disorders and the neglected fact of comorbidity. *Psychiatry Research*. 2020;294:113522. DOI: [10.1016/j.psychres.2020.113522](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113522)

142. Чабан ОО, Хаустова ОО, Асанова АЕ, Трачук ЛЄ, Асонов ДО. Практична психосоматика: діагностичні шкали. 2-е видання. Київ: Видавничий дім Медкнига, 2019. 112 с.

143. Сороківський МС, Черняга-Ройко УП. Добове моніторування артеріального тиску: практичні аспекти та клінічне значення. *Health-ua*. Available from: <https://health-ua.com/article/64672-dobove-montoruvannya-arteralnogo-tisku-praktichn-aspekti-taklnchne-znachenn>

144. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et. al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588–2605. DOI: [10.1093/eurheartj/ehl254](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254)

145. Гоженко АІ, Кравчук АВ, Сірман ВМ, Никитенко ОП, Романів ЛВ. Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення. *Журнал «Нирки»*. 2015;4(14):7–11. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41749>

146. Gąsecki D, Kwarcianny M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Current Hypertension Reports*. 2013;15:547–558. DOI: [10.1007/s11906-013-0398-4](https://doi.org/10.1007/s11906-013-0398-4)

147. Godbout JP, Johnson RW. Age and neuroinflammation: A lifetime of psychoneuroimmune consequences. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2009;29:321–337. DOI: [10.1016/j.iac.2009.02.007](https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.007)

148. Yuan A, Nixon RA. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:689938. DOI: [10.3389/fnins.2021.689938](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.689938)

149. Bai A, Shi H, Huang X, Xu W, Deng Y. Association of C-reactive protein and motoric cognitive risk syndrome in community-dwelling older adults: The China Health and Retirement Longitudinal Study. *Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2021;25:1090–1095. DOI: [10.1007/s12603-021-1678-3](https://doi.org/10.1007/s12603-021-1678-3)

150. De Wolf F, Ghanbari M, Licher S, McRae-McKee K, Gras L, Weverling GJ, et. al. Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid- β levels and risk of dementia: A population-based cohort study. *Brain*. 2020;143:1220–1232. DOI: [10.1093/brain/awaa054](https://doi.org/10.1093/brain/awaa054)

151. Johnson RW, Godbout JP. Aging, neuroinflammation, and behavior. In: Ader R, editor. *Psychoneuroimmunology*. 4th ed. Academic Press; 2007. p. 379-91. DOI: [10.1016/B978-012088576-3/50022-8](https://doi.org/10.1016/B978-012088576-3/50022-8)

152. Koblinsky ND, Carmichael PH, Belleville S, Fiocco AJ, Gaudreau P, Greenwood CE, et. al. Associations between circulating cardiovascular disease risk factors and cognitive performance in cognitively healthy older adults from the NuAge study. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1274794. DOI: [10.3389/fnagi.2023.1274794](https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1274794)

153. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien J-P, et. al. Neurofilaments: Neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain*. 2020;143:1975–1998. DOI: [10.1093/brain/awaa098](https://doi.org/10.1093/brain/awaa098)

154. Diniz BS, Lima-Costa MF, Peixoto SV, Firmo JOA, Torres KCL, Martins-Filho OA, et. al. Cognitive frailty is associated with elevated proinflammatory markers and a higher risk of mortality. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2022;30:825–833. DOI: [10.1016/j.jagp.2022.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2022.01.012)

155. Шумаков ВО. Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції. *Health-ua.com [Інтернет]*. 2020. Доступно за посиланням: <https://health-ua.com/article/46470-ateroskleroz-yak klinichnij-proyav-endotelalno-disfunktc>

156. Groeger JL, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Callisaya M, Torossian MR, et. al. Inflammatory biomarkers and motoric cognitive risk syndrome: Multicohort survey. *Cerebral Circulation–Cognition and Behavior*. 2022;3:100151. DOI: [10.1016/j.cccb.2022.100151](https://doi.org/10.1016/j.cccb.2022.100151)

157. Herrmann H, Aebl U. Intermediate filaments: Structure and assembly. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2016;8:a018242. DOI: [10.1101/cshperspect.a018242](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018242)

158. Adriaensen W, Matheï C, van Pottelbergh G, Vaes B, Legrand D, Wallemacq P, Degryse J-M. Significance of serum immune markers in identification of global functional impairment in the oldest old: Cross-sectional results from the BELFRAIL study. *Age*. 2014;36:457–467. DOI: [10.1007/s11357-013-9558-3](https://doi.org/10.1007/s11357-013-9558-3)
159. Feinkohl I, Price JF, Strachan MW, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: Potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2015;7:1–22. DOI: [10.1186/s13195-015-0130-5](https://doi.org/10.1186/s13195-015-0130-5)
160. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88:640–651. DOI: [10.1016/j.bcp.2013.12.024](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024)
161. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, et. al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression. *JAMA Neurology*. 2016;73:60–67. DOI: [10.1001/jamaneurol.2015.3037](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3037)
162. Kuźma E, Hannon E, Zhou A, Lourida I, Bethel A, Levine DA, et. al. Which Risk Factors Causally Influence Dementia? A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;64:181–193. DOI: [10.3233/JAD-180013](https://doi.org/10.3233/JAD-180013)
163. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2010;67:1491–1497. DOI: [10.1001/archneurol.2010.297](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.297)
164. Osborn KE, Khan OA, Kresge HA, Bown CW, Liu D, Moore EE, et. al. Cerebrospinal fluid and plasma neurofilament light relate to abnormal cognition. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;11:700–709. DOI: [10.1016/j.dadm.2019.08.008](https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.08.008)
165. Umegaki H, Kawamura T, Kawano N, Umemura T, Kanai A, Sano T. Factors Associated with Cognitive Decline in Elderly Diabetics. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2011;1:1–9. DOI: [10.1159/000323188](https://doi.org/10.1159/000323188)

166. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala E-L, Vanhanen M, Hänninen T, et. al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: Cross-sectional population based study. *BMJ*. 1997;315:1045–1049. DOI: [10.1136/bmj.315.7115.1045](https://doi.org/10.1136/bmj.315.7115.1045)
167. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2005;8:247–268. DOI: [10.3233/JAD-2005-8304](https://doi.org/10.3233/JAD-2005-8304)
168. Umegaki H, Kawamura T, Umemura T, Kawano N. Factors associated with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes mellitus during a 6-year observation. *Geriatrics & Gerontology International*. 2014;15:302–310. DOI: [10.1111/ggi.12273](https://doi.org/10.1111/ggi.12273)
169. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63:1187–1192. DOI: [10.1212/01.WNL.0000140292.04932.87](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140292.04932.87)
170. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer E, et. al. Association Between Hypoglycemia and Dementia in a Biracial Cohort of Older Adults With Diabetes Mellitus. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173:1300–1306. DOI: [10.1001/jamainternmed.2013.6176](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6176)
171. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: Current insights. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:1011–1019. DOI: [10.2147/CIA.S48926](https://doi.org/10.2147/CIA.S48926)
172. Lin C-H, Sheu WH-H. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *Journal of Internal Medicine*. 2012;273:102–110. DOI: [10.1111/joim.12000](https://doi.org/10.1111/joim.12000)
173. Whitmer RA. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2009;301:1565–1572. DOI: [10.1001/jama.2009.460](https://doi.org/10.1001/jama.2009.460)

174. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *Lancet Neurology*. 2006;5:64–74. DOI: [10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)

175. Kim Y-G, Park DG, Moon SY, Jeon JY, Kim HJ, Kim DJ, et. al. Hypoglycemia and Dementia Risk in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity-Score Matched Analysis of a Population-Based Cohort Study. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020;44:125–133. DOI: [10.4093/dmj.2018.0260](https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0260)

176. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute Hyperglycemia Alters Mood State and Impairs Cognitive Performance in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(10.):2335–2340. DOI: [10.2337/diacare.27.10.2335](https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2335)

177. Davis EA, Soong SA, Byrne GC, Jones TW. Acute hyperglycemia impairs cognitive function in children with IDDM. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 1996;9:455–461. DOI: [10.1515/jpem.1996.9.4.455](https://doi.org/10.1515/jpem.1996.9.4.455)

178. Beran M, Jansen WJ, Oomens JE, Moonen JEF, Slagboom PE, Huisman M, et. al. NCDC Consortium. Biomarkers of endothelial dysfunction and cognition: A two-step IPD meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2024;20(12):8402–8411. DOI: [10.1002/alz.14272](https://doi.org/10.1002/alz.14272)

179. Alcendor DJ. Dysregulation of Endothelin-1: Implications for Health Disparities in Alzheimer's Disease. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10:199. DOI: [10.3390/jpm10040199](https://doi.org/10.3390/jpm10040199)

180. Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: From epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*. 2015;10:549–560. DOI: [10.2147/cia.s74042](https://doi.org/10.2147/cia.s74042)

181. Custodia A, Aramburu-Núñez M, Rodríguez-Arrizabalaga M, Pías-Peleteiro JM, Vázquez-Vázquez L, Camino-Castiñeiras J, et. al. Biomarkers Assessing Endothelial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2023;12(6):962. DOI: [10.3390/cells12060962](https://doi.org/10.3390/cells12060962)

182. Li X, Zhang P, Li H, Yu H, Xi Y. The Protective Effects of Zeaxanthin on Amyloid- β Peptide 1-42-Induced Impairment of Learning and Memory Ability in

Rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2022;16:912896. DOI: [10.3389/fnbeh.2022.912896](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.912896)

183. Zhu XY, Liu CH, Ge YL, Wang HY, Chen QC, Li HL, et. al. Diagnostic efficiency of NO/ET-1 and HCY level in severe OSAHS patients with cognitive impairment. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(22):1691–1695. DOI: [10.13201/j.issn.1001-1781.2018.22.002](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2018.22.002)

184. Mundugaru R, Sivanesan S, Popa-Wagner A, Udaykumar P, Kirubakaran R, Kp G, Vidyadhara D.J. Pluchea lanceolata protects hippocampal neurons from endothelin-1 induced ischemic injury to ameliorate cognitive deficits. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2018;94:75–85. DOI: [10.1016/j.jchemneu.2018.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.09.002)

185. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory Markers and Sleep Disturbance in Major Depression. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(2):187–194. DOI: [10.1097/01.psy.0000149259.72488.09](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000149259.72488.09)

186. Michetti F, Massaro A, Murazio M. The nervous system-specific S-100 antigen in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuroscience Letters*. 1979;11(2):171–175. DOI: [10.1016/0304-3940\(79\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(79)90122-8)

187. Spinar J, Spinarova L, Vitovec J, Ludka O, Hubená G, Tomandlová M, et. al. Big endothelin and chronic heart failure. *Vnitřní Lekarství*. 2002;48:3–7.

188. Adams MR. Clinical assessment of endothelial function. *Endothelium*. 2006;13:367–374. DOI: [10.1080/10623320601061573](https://doi.org/10.1080/10623320601061573)

189. Choa HJ, Seeman TE, Kiefe CI, Lauderdale DS, Irwin MR. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;1–8. DOI: [10.1016/j.bbi.2015.02.023](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.023)

190. Віничук СМ, Фартушна ОЄ. Товщина комплексу інтима-медіа внутрішньої сонної артерії як предиктор транзиторних ішемічних атак/інсульту. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2009;7(29). Доступно за посиланням: <https://www.mif-ua.com/archive/article/11466>

191. Ferreira NV, Bertola L, Santos IS, Goulart AC, Bittencourt MS, Barreto SM, et. al. Association between carotid intima-media thickness and cognitive decline differs by race. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19(8):3528–3536. DOI: [10.1002/alz.12996](https://doi.org/10.1002/alz.12996)

192. Zhang WQ, Qiu LL, Liu YJ, Wang YT, Tang MS, Chen L, Jiang X. linear-no-threshold association between carotid intima–media thickness and cognitive function: The mediating role of cerebrovascular disease. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(5). DOI: [10.1161/JAHA.121.021760](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021760)

193. Pase MP, Herbert A, Grima NA, Pipingas A, O'Rourke MF. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Internal Medicine Journal*. 2012;42:808–815. DOI: [10.1111/j.1445-5994.2011.02645.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02645.x)

194. Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, Pozuelo-Carrascosa DP, Visier-Alfonso ME, Jimenez-Lopez E. Arterial stiffness and cognition among adults: a systematic review and meta-analysis of observational and longitudinal studies. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(5):e014621. DOI: [10.1161/jaha.119.014621](https://doi.org/10.1161/jaha.119.014621)

195. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et. al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. DOI: [10.1161/STR.0b013e3182299496](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496)

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у наукових фахових виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science:

1. **Фисенко АВ, Міщенко ВМ.** Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2026;13(1(33)):34–47.

DOI: [10.26565/2312-5675-2026-33-03](https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03)

Режим доступу: <https://ukrmedsci.com/index.php/pnmp/article/view/395>

(Scopus, Web of Science, Q3)

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, нейрокогнітивні розлади, ендотелін-1, інтерлейкін-6, високочутливий С-реактивний білок.

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Фисенко АВ.** Особливості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Український вісник психоневрології*. 2024;32(1(118)):30–35.

DOI: [10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5)

Режим доступу: <https://uvnnpn.com.ua/archive-of-numbers/2024/volume-32-issue-1-118/osoblivost-neyrokogn-tivnikh-ta-psikhoemots-ynikh-porushen-u-pats-nt-v-molodogo-v-ku-z-arter-alnoyu>

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, нейрокогнітивні порушення, тривога, депресія.

(Особистий внесок здобувача: запровадження рекомендацій та діагностики нейрокогнітивних порушень.)

2. **Фисенко АВ.** Особливості змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Український вісник психоневрології*. 2024;32(4(121)):59–63.

DOI: [10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11)

Режим доступу: <https://uvnnpn.com.ua/en/archive-of-numbers/2024/volume-32-issue-4-121/osoblyvosti-zmin-struktury-sudynnoyi-stinky-u-osib-molodogo-viku-z-arterialnoyu-gipertenziyeyu>

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, депресія, ендотеліальна дисфункція, нейрокогнітивні порушення, тривога

(Особистий внесок здобувача: проведення дослідження, співставлення результатів, обробка статистичних даних, розробка рекомендацій.)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Фисенко АВ.** Конференція з міжнародною участю. «Мультидисциплінарний підхід як ефективна парадигма надання психіатричної, неврологічної та наркологічної допомоги під час війни». Харків, 17–18 жовтень 2024р.

2. **Фисенко АВ.** Конференція з міжнародною участю «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в умовах викликів сьогодення». Харків, 30-31 жовтень 2025р.

3. **Фисенко АВ.** Брала участь у роботі науково-практичної конференції «Неврологія ХХІ століття: сучасні виклики та ефективні рішення». Харків, 26–27 березень 2026р.

Тези доповідей:

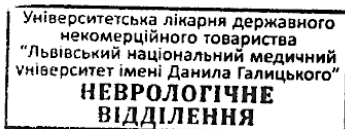
1. Міщенко ВМ, Харіна КВ, Дмитрієва ОВ, Здесенко ІВ, **Фисенко АВ.** Клініко-неврологічні особливості перебігу неврологічних синдромів у хворих молодого віку з артеріальною гіпертензією. *Тези доповідей VI Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»; 2022 жовт 6–8; Харків, Україна. Український вісник психоневрології. 2022;30(3(112)):29–30. DOI: [10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-23.2](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-23.2)*

2. Міщенко ВМ, Харіна КВ, Дмитрієва ОВ, Здесенко ІВ, **Фисенко АВ.** Особливості відновлення рухової активності в післяінсультній реабілітації. *Тези*

доповідей VI Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»; 2022 жовт 6–8; Харків, Україна. Український вісник психоневрології. 2022;30(3(112)):30–31. DOI: [10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-24](https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is3-2022-24)

Стенові доповіді:

1. Харіна КВ, **Фисенко АВ**. Фактори ризику розвитку артеріальної гіпертензії у хворих молодого віку. *Тези доповідей VI Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку»; 2022 жовт 6–8; Харків, Україна. Український вісник психоневрології. 2022;30(3(112)).*



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

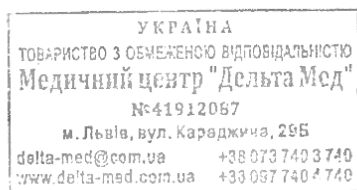
1. **Найменування пропозиції:** діагностика біомаркерів прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В, Міщенко В.М., Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Журнал: психіатрія, неврологія та медична психологія, 2026. Т 13 1(33), DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03>
4. **Термін впровадження:** 2026-2027
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впровадженню в лікувальний процес неврологічного відділення ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Зав. Неврологічним відділенням
ДНТ "Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького" к.м.н.

Бойчук М.О.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M.O. Boychuk".





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** діагностика біомаркерів прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В, Міщенко В.М., Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Журна психіатрія, неврологія та медична психологія, 2026. Т 13 1(33), DC <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03>
4. **Термін впровадження:** 2026-2027
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впровадженню в лікувальний процес неврологічного відділення ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", *мер.ч. "Дельта Мед"*
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Невролог, к.мн., доцент
Львівський медичний центр Дельта Мед.



Боженко Н.Л.

Університетська лікарня державного
некомерційного товариства
"Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького"
КЛІНІКА НЕВРОЛОГІЇ ТА НЕЙРОХІРУРГІЇ
КАФЕДРА НЕВРОЛОГІЇ
ЄДРПОУ 02010793

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** діагностика біомаркерів прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В, Міщенко В.М., Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Журнал: психіатрія, неврологія та медична психологія, 2026. Т 13 1(33), DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03>
4. **Термін впровадження:** 2026-2027
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впроваджено в навчальний процес кафедри неврології ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького".
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедрою неврології
ДНТ "Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького"
к.м.н. доцент



Шоробура М.С.

Підпис: *Шоробура М.С.*
М.С. Шоробура
Провідний фахівець
відділу кадрів
ДНТ "ЛМНУ імені Данила Галицького"



«Затверджую»
Генеральний директор
Некомерційне підприємство
Харківської Обласної ради
«Обласна клінічна лікарня»
Врагов Р.С.
2026р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** діагностика нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В. Особливості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. Український вісник психоневрології. Номер 2024 » Том 32, випуск 1 (118), ст. 30-35.» Особливості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією.
DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5>
4. **Термін впровадження:** 2026 по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впровадженню в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Зав. інсультним відділенням

Сальніков Р.В.

«Затверджую»
 Генеральний директор
 Комуніального некомерційного підприємства
 Харківської Обласної ради
 «Обласна клінічна лікарня»
 Врагов Р.С.
 2026р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** діагностика змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В. Особливості змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Номер 2024 Том 32, випуск 4 (121), стр. 59-63. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11>
4. **Термін впровадження:** 2026 по теперішній час
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впровадженню в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. інсультним відділенням

 Сальніков Р.В.

«Затверджую»
 Генеральний директор
 некомерційного підприємства
 Харківської Обласної ради
 «Обласна клінічна лікарня»
 Врагов Р.С.
 2026р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідницької роботи

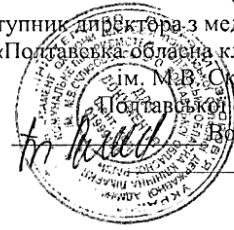
1. **Назва пропозиції для впровадження:** застосування біомаркерів прогнозування розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В., Міщенко В.М. Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Журнал: психіатрія, неврологія та медична психологія, 2026. Т 13 1(33), DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03>
4. **Термін впровадження:** 2026 по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. інсультним відділенням

Сальніков Р.В.



«Затверджую»
 Заступник директора з медичної частини
 КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
 ім. М.В. Скліфосовського
 Полтавської обласної ради»
 Борошилова Т.А.
 _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Назва пропозиції для впровадження:** діагностика нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків.
3. **Джерело інформації, його назва, вихідні дані, автори:** Фисенко А.В. Особливості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. Український вісник психоневрології. 2024, Т. 32, вип. 1 (118), С. 30-35. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5>.
4. **Термін впровадження:** з січня 2026 р. по теперішній час.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків.
6. **Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення
 КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

«_____» _____ 2026 р

Коллякова Є.А.

«Затверджую»
 Заступник директора з медичної частини
 КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
 ім. М.В. Скліфосовського
 Полтавської обласної ради»
 Ворошилова Т.А.
 _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. Назва пропозиції для впровадження: діагностика змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. Ким і коли запропоновано: Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків.
3. Джерело інформації, його назва, вихідні дані, автори: Фисенко А.В. Особливості змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Український вісник психоневрології. 2024, Т. 32, вип. 4 (121). С. 59-63. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11>.
4. Термін впровадження: з січня 2026 р. по теперішній час.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: Державна установа «Інститут неврології психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків.
6. Результати впровадження: впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення
 КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

« ____ » _____ 2026 р

Коллякова Є..

«Затверджую»

Заступник директора з медичної частини
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня

ім. М.В. Скліфосовського

Полтавської обласної ради»

Ворошилова Т.А.

2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** застосування біомаркерів прогнозування розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
- 2. Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків.
- 3. Джерело інформації, його назва, вихідні дані, автори:** Фисенко А.В, Міщенко В.М. Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Журнал: психіатрія, неврологія та медична психологія. 2026, Т. 13 1(33). DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03>.
- 4. Термін впровадження:** з січня 2026 р. по теперішній час.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України», м. Харків.
- 6. Результати впровадження:** впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.
- 7. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач неврологічного відділення
КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

«_____» _____ 2026 р

Коллякова Є.А.

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Генеральний директор
 Філії «УЛ» ХНМУ
 Євген СІНЬКО
 «02» 01 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

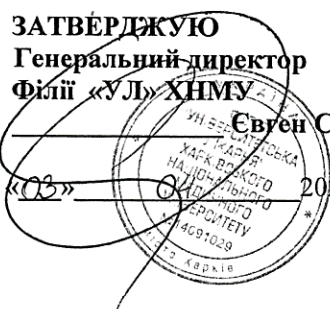
1. **Найменування пропозиції:** діагностика нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В. Особливості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. Український вісник психоневрології. Номер 2024 » Том 32, випуск 1 (118), ст. 30-35.» Особливості нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією.
 DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is1-2024-5>
4. **Термін впровадження:** 2025-2026
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впровадженню в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. неврологічного відділення



к.м.н. І.О. Лапшина

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Генеральний директор
 Філії «УЛ» ХНМУ
 Євген СІНЬКО
 «03» 2026 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції:** діагностика біомаркерів прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В, Міщенко В.М., Біомаркери прогнозу розвитку нейрокогнітивних порушень у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Журнал: психіатрія, неврологія та медична психологія, 2026. Т 13 1(33), DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-33-03>
4. **Термін впровадження:** 2026-2027
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впровадженню в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. неврологічного відділення



к.м.н. І.О. Лапшина

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Генеральний директор
 Філії «УЛ» ХНМУ
 Євген СІНЬКО
 «03» _____ 2026 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції:** діагностика змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією.
2. **Ким і коли запропоновано:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
3. **Джерела інформації:** Фисенко А.В. Особливості змін структури судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією. Номер 2024 Том 32, випуск 4 (121), стр. 59-63. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V32-is4-2024-11>
4. **Термін впровадження:** 2025-2026
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В.Волошина Національної академії медичних наук України»
6. **Результати впровадження:** впровадженно в лікувальний процес неврологічного відділення.
7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. неврологічного відділення



к.м.н. І.О. Лапшина

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:42:40 31.08.2026

Назва файлу з підписом: ДИСЕРТАЦІЯ_ Фисенко (19-08-2026) (1).pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 3.1 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: ДИСЕРТАЦІЯ_ Фисенко (19-08-2026) (1).pdf
Розмір файлу без підпису: 3.4 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ФИСЕНКО АНАСТАСІЯ В'ЯЧЕСЛАВІВНА

П.І.Б.: ФИСЕНКО АНАСТАСІЯ В'ЯЧЕСЛАВІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3487512603

Організація (установа): ДО ДУ ІНПН ІМ. П.В. ВОЛОШИНА НАМНУ

Код ЄДРПОУ: 02012148

Посада: СПІВРОБІТНИК

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:42:25
31.08.2026

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000BCA5A3011CEB0D07

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.08.19 13:00