

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 дисметаболических 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 нейрокогнітивними 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 наочності 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 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 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 складала 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.