

Т.А. Хомазюк, В.Ю. Кротова

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро

Фактори ризику когнітивних порушень при артеріальній гіпертензії

У статті наведено результати нейропсихологічного обстеження 509 амбулаторних хворих на контролювану артеріальну гіпертензію (АГ) II ступеня з інтегральною оцінкою когнітивних функцій за короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE) і тестом Монреальської когнітивної оцінки (Montreal Cognitive Assessment — MoCA). Навіть у хворих на контролювану АГ II ступеня з низьким серцево-судинним ризиком за шкалою SCORE (32,2%) виявлено недементні когнітивні порушення. Проаналізовано фактори ризику розвитку когнітивних розладів при АГ у зв'язку з особливостями анамнезу та перебігу захворювання. Доведено, що факторами ризику розвитку когнітивних порушень, спричинених АГ, є обтяжена спадковість щодо когнітивних порушень у найближчих родичів, довготривалий перебіг хвороби (біля 10 років), дисбаланс вегетативної нервової системи: високий вегетативний індекс, варіабельність систолічного артеріального тиску вдень за даними добового моніторування артеріального тиску >12 мм рт. ст. (площа під ROC-кривою AUC=0,891 (95% довірчий інтервал 0,823–0,940) з показниками чутливості 82,5% і специфічності 85,7%, при цьому ймовірність розвитку когнітивних порушень перевищує 50%, що становить високий ризик).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, серцево-судинний ризик, вегетативний індекс, когнітивні порушення.

Вступ

Одне з провідних місць серед чинників погіршення якості та скорочення тривалості життя населення в усьому світі займає артеріальна гіпертензія (АГ) (Mancia G. et al., 2013; Williams B. et al., 2018). З даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2013), кількість людей із АГ у світі становить >1 млрд. Динаміка статистичних показників здоров'я населення України свідчить про нестримне зростання поширеності АГ. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я, в Україні зареєстровано >12 млн пацієнтів із АГ, що становить близько ¼ дорослого населення (30 та 36% у містах та сільській місцевості відповідно) (МОЗ України, 2012).

У Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension — ESC/ESH) 2018 р. щодо лікування АГ наголошено, що дослідження когнітивних функцій (КФ) має бути обов'язковим у переліку методів обстеження хворих для виявлення ураження органів-мішенні, спричинених АГ, з метою уточнення стратифікації ризику серцево-судинних подій, а саме мозкового інсульту (Williams B. et al., 2018). За результатами масштабних клінічних досліджень вік, АГ, мультифокальний атеросклероз і КФ взаємопов'язані, впливають на рівень інвалідизації, якість життя і соціальну адаптацію пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (George Institute for Global Health, 2016; Iadecola C. et al., 2016).

Перспективним напрямком сучасної медицини є раннє виявлення когнітивних порушень (КП) у хворих на АГ та їх адекватна корекція (Coca A. (Ed.), 2016). Одним із діагностичних методів є дослідження КФ за допомогою нейропсихологічного тестування з використанням шкал і тестів дослідження різних видів пам'яті та уваги (Borson S. et al., 2005). Але на сьогодні немає усвідомлення щодо необхідності діагностики КФ у хворих на АГ в реальній лікарській практиці в Україні, а дослідження впливу антигіпертензивної терапії на КФ мають суперечливий характер, що й стало обґрунтуванням актуальності цього дослідження.

Мета — вивчити фактори ризику розвитку КП у хворих на АГ.

Об'єкт і методи дослідження

Для оцінки стану КФ обстежено 509 амбулаторних хворих на контролювану АГ II ступеня віком 34–68 років (жінок — 55,4%, чоловіків — 44,6%). Критеріями виключення були: ішемічний та/чи геморагічний інсульт, черепно-мозкова травма, зловживання алкоголем і/чи наркотичними речовинами, онкологічні захворювання, оперативні втручання на мозку в анамнезі, симптоматична АГ, неконтрольована чи резистентна АГ, депресивний синдром, синдром деменції, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця (сер-

цева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, інфаркт міокарда в анамнезі), непереносимість ноотропних і антихолінестеразних засобів чи наявність протипоказань до їх застосування, відмова пацієнта брати участь або продовжувати участь у дослідженні, інші стани, які, на думку дослідників, ставили під питання участь хворого в дослідженні.

Усі пацієнти отримували комплексне лікування, відповідно до затверджених національних протоколів за основним захворюванням — персоніфікована терапія за показаннями:

- антигіпертензивні препарати (інгібтори ангіотензинпревертровального ферменту/сартани, блокатори повільних кальцієвих каналів, діуретики (монотерапія — 21,41%, комбінована терапія — 78,58%);
- антишемічні препарати;
- ліпідознижуvalна терапія;
- дезагреганти;
- терапія коморбідної патології, за винятком препаратів, що впливають на функціональний стан центральної нервової системи.

На підставі даних нейропсихологічного тестування серед обстежених виявили 164 хворих із КП переважно легкого та помірного ступеня. Трьох пацієнтів із деменцією легкого ступеня (23 бали за тестом Монреальської когнітивної оцінки (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) вилучено з дослідження; 4 пацієнти вибули за суб'єктивних причин. Таким чином, основну групу дослідження становили 157 хворих на АГ II ступеня з недементними КП, групу порівняння — 28 хворих з контролюваною АГ II ступеня без КП відповідного віку і статі. Для визначення референтних значень психофізіологічних показників у дорослого населення Дніпровського регіону України сформовано вибірку із 28 практично здорових осіб без АГ і КП відповідного віку і статі.

Усі обстежені пройшли загальноклінічну, інструментальну та лабораторну діагностику з метою верифікації діагнозу АГ і виявлення супутньої патології. Загальноклінічне обстеження, інструментальні та лабораторні методи діагностики проводили за стандартними протоколами для хворих кардіологічного профілю. Нейропсихологічне обстеження включало: інтегральну оцінку КФ за короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE) та MoCA, оцінку рівня тривоги за госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). Наявність вегетативних порушень визначали тестуванням за Вейном, загальний ризик серцево-судинних подій — за шкалою SCORE.

Отримані дані аналізували за допомогою методів медичної статистики (описова статистика з урахуванням закону розподілу (критерій Шапіро — Улка), параметричні та непараметричні критерії Стьюдента (t , T), Вілкоксона (W), Манна — Уйтні (U), поправки

Бонфероні при множинному порівнянні, критерій χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера, кореляційний аналіз Спірмена, ROC-аналіз, метод логістичної регресії (Altman D.G., 1991; Bland M., 2010).

Результати та їх обговорення

У результаті комплексного нейропсихологічного обстеження 509 хворих на контролювану АГ II ступеня виявили КП у 32,22% випадків. У 157 хворих, включених у дослідження, за методикою MMSE (n=97) легкі КП (27–26 балів) виявили у 39 (40,2%), помірні (25–24 бали) — у 58 (59,8%) хворих. Середній бал вираженості КП у групі хворих на АГ становив $25,10 \pm 0,11$, що на 12,6% нижче, ніж у практично здорових осіб ($28,71 \pm 0,21$ бала; $p < 0,001$) (рисунок). Інтегральна оцінка КФ при тестуванні хворих на АГ (n=60) за методикою MoCA також була низькою ($24,37 \pm 0,06$ бала) і відповідала критеріям КП (<26 балів).

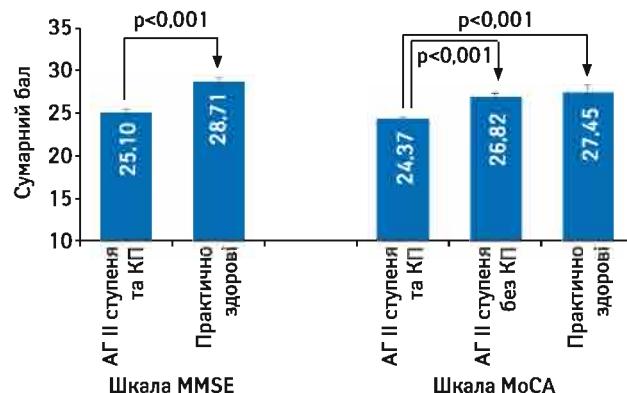


Рисунок. Середні показники (M, 95% довірчий інтервал (ДІ)) інтегральної оцінки КФ у групах дослідження при тестуванні за MMSE та MoCA

Переважна більшість хворих на АГ мали низький ризик серцево-судинних подій протягом наступних 10 років (<5%), в тому числі 80,9% хворих із та 78,6% — без КП ($p > 0,05$ між групами). Високий ризик виникнення фатальних подій (5–9% за шкалою SCORE) становив 19,1 та 21,4% в основній групі та у групі порівняння відповідно. Серед здорових осіб високий ризик не спостерігали ($p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,05$). Отже, отримані дані свідчать про відсутність суттєвих відмінностей щодо загального серцево-судинного ризику за шкалою SCORE між досліджуваними групами хворих на АГ ($p > 0,05$) та вищу частоту високого ступеня ризику порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$).

Обтяжена спадковість щодо АГ та КП є факторами ризику розвитку АГ та КП у дорослому віці (Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., 2011). За даними сімейного анамнезу, виявлено високу частоту спадковості щодо АГ у хворих основної групи — у 77 з 97 (79,4%) і групи порівняння — у 21 з 28 (75,0%) пацієнтів без достовірних відмінностей між групами ($\chi^2 = 0,25$; $p > 0,05$). У групі практично здорових осіб цей фактор ризику відзначали у 57,1% випадку (16 з 28), що в 1,3–1,4 раза менше, ніж у пацієнтів із АГ, особливо при поєднанні з КП ($\chi^2 = 5,64$; $p < 0,05$).

Наявність КП у найближчих родичів підвищувала шанси розвитку КП у хворих на АГ у старшому віці. Так, 76,3% пацієнтів із АГ та КП мали

Таблиця 1. Частота і ВШ основних факторів ризику АГ і КП у групах дослідження

Фактор ризику	Показник	Основна група — АГ II ступеня та КП (n=97/157)*	Група порівняння — АГ II ступеня без КП (n=28)	Здорові особи (n=28)	Відмінності між групами (p)
Обтяжена спадковість щодо АГ	Абсолютне число (%)	77 (79,4)	21 (75,0)	16 (57,1)	$p_{1-2} > 0,05$
	ВШ (95% ДІ) відносно 2-ї групи	1,28 (0,47–3,48)	—	0,44 (0,14–1,39)	$p_{1-3} < 0,05$
Обтяжена спадковість щодо КП	Абсолютне число (%)	74 (76,3)	16 (57,1)	15 (53,6)	$p_{1-2} < 0,05$
	ВШ (95% ДІ) відносно 2-ї групи	2,41 (1,01–5,88)	—	0,87 (0,30–2,48)	$p_{1-3} < 0,05$
Надмірна маса тіла	Абсолютне число (%)	54 (34,4)	13 (46,4)	18 (64,3)	$p_{1-2} > 0,05$
	ВШ (95% ДІ) відносно 2-ї групи	0,60 (0,27–1,36)	—	2,08 (0,71–6,07)	$p_{1-3} < 0,01$
	ВШ (95% ДІ) відносно 3-ї групи	0,29 (0,13–0,67)	0,48 (0,16–1,41)	—	$p_{2-3} > 0,05$
Ожиріння I–III ступеня	Абсолютне число (%)	88 (56,1)	14 (50,0%)	5 (17,9%)	$p_{1-2} > 0,05$
	ВШ (95% ДІ) відносно 2-ї групи	1,28 (0,57–2,85)	—	0,22 (0,06–0,74)	$p_{1-3} < 0,001$
	ВШ (95% ДІ) відносно 3-ї групи	5,87 (2,12–16,22)	4,60 (1,36–15,55)	—	$p_{2-3} < 0,05$

*Для показників спадковості загальна кількість спостережень в основній групі — 97; для маси тіла — 157; p_{1-2-3} — рівень значимості відмінностей показників між відповідними групами — 1, 2- та 3-го.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2. Результати кореляційного, логіт- і ROC-аналізу щодо оцінки прогностичної значимості показників добового моніторингу АТ щодо розвитку КП у хворих на контролювану АГ II ступеня (n=97)

Показник	Коефіцієнт кореляції		Логіт-аналіз	ROC-аналіз	
	rs	ВШ (95% ДІ)		Критичне значення	AUC (95% ДІ)
Варіабельність САТ, мм рт. ст., вдень	+0,57	2,11 (1,58–2,83)	>12	0,891 (0,823–0,940)	82,5/85,7
Варіабельність САТ, мм рт. ст., вночі	+0,61	2,11 (1,59–2,79)	>10	0,922 (0,861–0,963)	82,5/92,9
Варіабельність ДАТ, мм рт. ст., вдень	+0,43	1,58 (1,25–1,98)	>10	0,792 (0,710–0,859)	72,2/75,0
Варіабельність ДАТ, мм рт. ст., вночі	+0,45	1,70 (1,33–2,18)	>9	0,811 (0,731–0,875)	62,9/85,7

AUC (95% ДІ) – площа під ROC-кривою; ЧТ/СП – показники чутливості/специфічності критерію; всі показники – достовірні з p<0,001.

КП, встановлено достовірні розбіжності (p<0,001) за показниками варіабельності САТ та ДАТ як вдень, так і вночі. Зокрема, медіана показника варіабельності САТ вночі (13 мм рт. ст.) майже вдвічі перевищувала таку у хворих без КП (7 мм рт. ст.) (p<0,001). Водночас варіабельність САТ у нічний час, а ДАТ – вдень і вночі у хворих на контролювану АГ без КП була зіставною з показниками здорових людей (p>0,05). Все це разом може бути однією з причин набагато вищого ризику розвитку КП та серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ.

Взаємозв'язок між КП і високими показниками варіабельності АТ у хворих на АГ II ступеня, навіть за умов контролюваності АТ, підтверджений результатами кореляційного і однофакторного логіт-аналізу (табл.2). Так, підвищені рівні варіабельності САТ вдень і вночі збільшували відносний ризик розвитку КП у хворих на АГ у 2,11 раза (ВШ 2,11; rs +0,57 і rs +0,61; p<0,001). Встановлено, що ймовірність розвитку КП перевищує 50% (високий ризик), якщо рівень варіабельності САТ вдень >12 мм рт. ст. (площа під ROC-кривою AUC=0,891; 95% ДІ 0,823–0,940) з показниками чутливості 82,5% і специфічності 85,7%.

Висновки

1. У працюючих хворих на контролювану АГ II ступеня з низьким серцево-судинним ризиком за шкалою SCORE (32,2%) наявні недементні КП. Середній бал вираженості порушень за MMSE становив 25,10±0,11, що на 12,6% менше, ніж у практично здорових осіб (28,71±0,21 бала; p<0,001).

2. Факторами ризику розвитку КП при АГ є обтяжена спадковість щодо КП у найближчих родичів (ВШ 2,79 (95% ДІ 1,15–6,77) відносно практично здорових осіб і 2,41 (1,01–5,88)), високий вегетативний індекс (rs +0,15; p<0,05), а також рівень варіабельності САТ вдень за даними добового моніторування АТ >12 мм рт. ст. (площа під ROC-кривою AUC=0,891; 95% ДІ 0,823–0,940) з показниками чутливості 82,5% і специфічності 85,7%, при цьому ймовірність розвитку КП перевищує 50% (високий ризик).

Список використаної літератури

Всесвітня організація здравоохранення (2013) Глобальне резюме по гіпертонії (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_rus.pdf;sequenceid=A76836BF5894ED845C9EC20EF403F200?sequence=5).

Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. (2011) Сосудистая деменция. НейроNews, 2(1): 32–34.

МОЗ України (2012) Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» (<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/0384282-12>).

Altman D.G. (1991) Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall, London, 624 р.

Coca A. (Ed.) (2016) Hypertension and Brain Damage (Updates in Hypertension and cardiovascular Protection). Springer, 211 р.

Bland M. (2010) An Introduction to Medical Statistics (Oxford Medical Publications). Oxford University Press, 405 р.

Borson S., Scanlan J.M., Watanabe J. et al. (2005) Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. J. Am. Geriatr. Soc., 53(5): 871–874.

George Institute for Global Health (2016) High blood pressure linked to vascular dementia (www.sciencedaily.com/releases/2016/05/160518120124.htm).

Iadecola C., Yaffe K., Biller J. 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 (2016) Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension, 68(6): e67–e94.

Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management

of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 34(28): 2159–2219.

Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J., 39(33): 3021–3104.

Фактори ризика когнітивних нарушень при артеріальній гіпертензії

T.A. Хомазюк, В.Ю. Кротова

Резюме. В статье приведены результаты нейропсихологического обследования 509 амбулаторных больных с контролируемой артериальной гипертензией (АГ) II степени с интегральной оценкой когнитивных функций по короткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) и тесту Монреальской когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Даже у больных с контролируемой АГ II степени с низким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE (32,2%) выявлены недементные когнитивные нарушения. Проанализированы факторы риска развития когнитивных расстройств при АГ в связи с особенностями анамнеза и течения заболевания. Доказано, что факторами риска развития когнитивных нарушений, обусловленных АГ, являются наследственность по когнитивным нарушениям у ближайших родственников, длительное течение болезни (около 10 лет), дисбаланс вегетативной нервной системы: высокий вегетативный индекс, вариабельность систолического артериального давления днем по данным суточного мониторирования артериального давления >12 мм рт. ст. (площадь под ROC-кривой AUC=0,891 (95% доверительный интервал 0,823–0,940) с показателями чувствительности 82,5% и специфичности 85,7%, при этом вероятность развития когнитивных нарушений превышает 50%, что составляет высокий риск).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, вегетативный индекс, когнитивные нарушения.

Risk factors for cognitive impairment in arterial hypertension

T.A. Khomazyuk, V.Yu. Krotova

Summary. The results of the neuropsychological examination of 509 outpatients with controlled second-stage arterial hypertension (AG) with an integral assessment of cognitive functions using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) techniques are presented in the article. It has been established that even in patients with a controlled second-stage AG with a low cardiovascular risk of SCORE scale (32.2%) shown non-dementia cognitive impairment. The risk factors for the development of cognitive impairment in AG, in connection with the features of anamnesis and the course of the disease, were analyzed. It has been proved that the risk factors for the development of cognitive impairment due to AG are burdened with heredity regarding cognitive impairment in the immediate family, the long-term course of the disease (about 10 years), signs of an unbalance in the autonomic nervous system: high vegetative index, the systolic blood pressure variability over the day according to the daily monitoring blood pressure higher than 12 mm Hg (area under the ROC curve AUC=0.891 (95% confidence interval 0.823–0.940) with sensitivity 82.5% and specificity 85.7%, with the probability of cognitive impairment exceeding 50%, which is a high risk).

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, vegetative index, cognitive impairment.

Адреса для листування:

Хомазюк Тетяна Анастасіївна
49044, Дніпро, вул. Вернадського, 9
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»,
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини
E-mail: khomazyuk@hotmail.com

Одержано 10.04.2019