

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
СОЦІАЛЬНОЇ І СУДОВОЇ ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису
ЧЕРЕДНІЧЕНКО НАТАЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА

УДК 616.89+616.831-005]-053.9-07-036.8

ДИСЕРТАЦІЯ

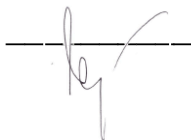
ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
М'ЯКИХ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ
У ОСІБ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

14.01.16 – психіатрія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня: кандидата медичних наук

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

 (Н.В. Чередніченко)

Науковий керівник:
Левада Олег Анатолійович,
доктор медичних наук, доцент

Запоріжжя – 2017

АНОТАЦІЯ

Чередніченко Н. В. Диференціальна діагностика м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого та старечого віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.16 «Психіатрія». Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Запоріжжя. Державний заклад «Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України», Київ, 2018.

М'які нейрокогнітивні розлади (МНКР) є проміжною стадією між нормальним когнітивним старінням та дементуючими процесами. Вони представлені у DSM-5 як самостійний діагностичний конструкт. Суттєве медико-соціальне значення МНКР полягає в їх значній поширеності серед осіб старших вікових категорій та високому ризику конверсії у деменції. Основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів є МНКР внаслідок хвороби Альцгеймера (МНКР-ХА) та субкортикальний судинний МНКР (ССМНКР). Специфічність сучасних критеріїв діагностики МНКР-ХА та ССМНКР не вважається достатньою для їх якісної диференціації. Цей факт ускладнює використання превентивних заходів щодо запобігання їх прогресування. Крім того, низка клінічних та параклінічних аспектів діагностики МНКР-ХА та ССМНКР потребує свого подальшого вивчення.

Вище зазначені факти спонукали до проведення даного дослідження метою якого було покращення діагностики та диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР на основі комплексного застосування нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних, функціональних досліджень та змінах низки нейробіологічних маркерів у літніх осіб.

На підставі комплексного обстеження 195 осіб похилого та старечого віку (55 – без когнітивних розладів (БКР), 70 – з МНКР-ХА (за відповідними

критеріями DSM-5), 70 – з ССМНКР (за критеріями DSM-5 та Frisoni et al., 2002)) запропоновано алгоритм диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР. Він базується на особливостях клінічних характеристик (нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних і функціональних) та змінах низки нейробіологічних маркерів (нейровізуалізаційних, імунохімічних і нейрофізіологічних).

Обстежені когорти не відрізнялися між собою за віком ($74,14 \pm 5,72$ роки), статтю (61% склали жінки) та рівнем освіти ($12,39 \pm 2,83$ роки), що давало можливість урівнювати вплив зазначених факторів на клінічні та параклінічні параметри груп порівняння. Тривалість когнітивних розладів серед пацієнтів з МНКР в середньому складала $2,24 \pm 1,5$ роки. Загальна тяжкість когнітивного дефіциту (за шкалами MMSE та CDR) в групах МНКР відповідала раніше отриманим показникам для даної категорії хворих.

За результатами дослідження встановлено, що повільно прогресуючий тип перебігу має достовірне диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з МНКР-ХА, а ступінчастий тип перебігу та перебіг з гострими порушеннями мозкового кровообігу – для хворих з ССМНКР. Гіпертонічна хвороба є фактором ризику, який має найбільше диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА.

Розширено уяви про клінічну структуру нейропсихологічних порушень при основних етіологічних типах МНКР. Встановлено, що значущими когнітивними розладами у пацієнтів з МНКР-ХА є легкі порушення відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації, мінімальні розлади орієнтації у часі та просторі та легка оптико-просторова апраксія. Характерними когнітивними порушеннями у пацієнтів з ССМНКР є виконавча дисфункція (помірна кінетична та легка регуляторна апраксія, розлади планування, постановки

цілей і підтримки діяльності, порушення абстрагування) та мінімальна еферентна моторна (транскортикальна) афазія.

Виявлено особливості психопатологічних порушень при основних етіологічних типах МНКР на предмет диференціально-діагностичної значущості. Специфічними психопатологічними синдромами для пацієнтів з МНКР-ХА є тривога (81,43 %), дратівливість (67,14 %) та розлади сну і нічної поведінки (67,14 %), а для хворих з ССМНКР – депресія (81,43 %) та апатія (47,14 %).

Проаналізована структура депресивного синдрому при основних етіологічних типах МНКР. Особливостями депресивного епізоду при ССМНКР є переважання ангедонії, розладів концентрації уваги, симптомів астеничного спектру та негативної самооцінки. Для депресії при МНКР-ХА найбільш характерними є прояви гіпотимії, симптомів тривожного спектру та інсомнія.

Тісні кореляційні зв'язки значущих когнітивних синдромів зі специфічними психопатологічними порушеннями свідчать про формування патогномонічних когнітивно-психопатологічних синдромокомплексів: амнестично-тривожно-дратівливого у пацієнтів з МНКР-ХА та виконавчо-депресивно-апатичного у хворих з ССМНКР.

Низка неврологічних синдромів (розлади ходьби вищого рівня (РХВР), псевдобульбарний та пірамідний) дозволяє достовірно диференціювати пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб вікового контролю.

Отримано дані про тяжкість та специфіку порушень повсякденного функціонування при основних етіологічних типах МНКР та вплив особливостей клінічної картини на їх розвиток. У пацієнтів з МНКР-ХА найбільш характерними порушеннями повсякденної активності є дезорієнтація у часі та просторі, а у хворих з ССМНКР – порушення пересування, користування телефоном, виконання домашньої роботи та розпоряджання фінансами. Найбільший негативний вплив на функціональну активність пацієнтів з МНКР-ХА чинять когнітивні порушення, особливо

розлади пам'яті, а у хворих з ССМНКР – загальне когнітивне зниження, виконавча дисфункція, депресія, апатія та розлади ходьби.

Суттєве диференціально-діагностичне значення у відокремленні пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР між собою та від осіб БКР мають нейробіологічні маркери. При ССМНКР доведено збільшення ступеню тяжкості мікроваскулярного ураження головного мозку за величиною загального рейтингового показника лейкоареозу (ЗРПЛА). ЗРПЛА > 8,5 балів з чутливістю 95 % забезпечує можливість відокремлювати хворих з ССМНКР від осіб БКР, а ЗРПЛА > 10,5 балів зі специфічністю 97 % дозволяє диференціювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА. При МНКР-ХА зниження плазмової концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF на рівні < 21160 пг / мл з чутливістю 94 % дозволяє відокремлювати хворих з МНКР-ХА від осіб БКР, а на рівні < 28466 пг / мл зі специфічністю 95 % – диференціювати хворих з МНКР-ХА від пацієнтів з ССМНКР. При ССМНКР збільшення латентності хвилі Р300 слухового викликаного когнітивного потенціалу (СВКП) на рівні > 414 мс з чутливістю 76 % забезпечує можливість відокремлювати хворих з ССМНКР від осіб БКР, а на рівні > 536 мс дозволяє зі специфічністю 97 % диференціювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА.

Застосування есциталопрама у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР призводить до збільшення концентрації BDNF плазми, покращення когнітивного функціонування та зменшення психопатологічних порушень депресивного та тривожного спектру.

Запропоновані нами підходи суттєво покращують диференціальну діагностику основних етіологічних типів МНКР. Представлені нами алгоритм диференціальної діагностики та низка апробованих діагностичних тестів дозволяють з високою чутливістю та специфічністю диференціювати пацієнтів МНКР-ХА та ССМНКР, а також будувати майбутні лікувальні та протективні стратегії.

Ключові слова: м'який нейрокогнітивний розлад внаслідок хвороби Альцгеймера, субкортикальний судинний м'який нейрокогнітивний розлад, когнітивно-психопатологічні синдромокомплекси, нейробіологічні маркери.

SUMMARY

Cherednichenko N. V. Differential diagnosis of mild neurocognitive disorders in the elderly and senile people. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of a Candidate of medical sciences on a specialty 14.01.16 "Psychiatry". Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia. Ukrainian Scientific Research Institute for Social and Forensic Psychiatry and Addiction Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2018.

Mild neurocognitive disorders (MNCR) are intermediate stage between normal aging and dementia. It has been presented in DSM-5 as an independent diagnostic category. Their medical and social significance is in the high prevalence among the elderly people and the high risk of conversion to dementia. The main etiological types of mNCR are mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease (MNCD-AD) and subcortical vascular mild neurocognitive disorder (SVMNCD). The specificity of the current diagnostic criteria of MNCD-AD and SVMNCD are not sufficient for their qualitative differentiation. This fact complicates the application of preventive measures aimed at reducing their progression. In addition, a number of clinical and paraclinical diagnostic aspects of MNCR requires for further study.

These facts has been contributed to the conduct of this study aimed to improve the diagnosis and differential diagnosis of the main etiological types of MNCR on the basis of the integrated application of neuropsychological, psychopathological, neurological, functional examinations and changes in a number of neurobiological markers in elderly people.

On the basis of a comprehensive assessment of 195 elderly and senile patients (55 – with no cognitive impairment (WNCI), 70 – with MNCD-AD (for diagnostic criteria of DSM-5), 70 – SVMNCD (for diagnostic criteria of DSM-5 at criteria Frisoni et al., 2002)) we have proposed the algorithm of differential diagnosis of the main etiologic types of mild neurocognitive disorders. It is based on a combination of specific neuropsychological, psychopathological, neurological and functional parameters and a number of biological markers (neuroimaging, immunochemical, neurophysiological).

The examined cohorts did not differ by age (74.14 ± 5.72 years), sex (61% – woman) and the level of education (12.39 ± 2.83 years), which allowed to equate the influence of these factors on the clinical and paraclinical parameters of the comparison groups. The duration of cognitive impairment among patients with MNCR was 2.24 ± 1.5 years. The overall severity of cognitive deficits (for MMSE and CDR scales) in MNCR groups corresponded to the previously obtained rates for this category of patients.

According to the results of the study, it has been found that the slowly progressive type of course has a reliable differential diagnostic value for the separation of patients with MNCR-AD, and the step type and the course with acute cerebrovascular disorder – for patients with SVMNCD. Hypertensive disease is a risk factor that has the most differential diagnostic value for the separation of patients with SVMNCD from patients with MNCR-AD.

The concept of the clinical structure of neuropsychological impairment in the main etiological types of MNCR is expanded. It has been established that significant cognitive impairment in patients with MNCR-AD is a mild disturbances of delayed recall and recognition of verbal semantically unconnected information, minimal desorientation in time and space and light visio-spatial apraxia. Characteristic cognitive impairments in patients with SVMNCD are an executive dysfunction (moderate kinetic and mild regulatory apraxia, impairment of planning, goal setting and activity support, abstract abnormalities) and minimal efferent motor (transcortical) aphasia.

The features of psychopathological impairment in the main etiological types of MNCR on the goal of differential-diagnostic significance are revealed. Specific psychopathological syndromes for patients with MNCR-AD are anxiety (81.43%), irritability (67.14%), and sleep disorders (67.14%), and for patients with SVMNCD – depression (81.43%) and apathy (47.14%).

The structure of depressive syndrome in the main etiological types of MNCR was analyzed. The features of the depressive episode in the SVMNCD are the predominance of anhedonia, disturbance of attention concentration, symptoms of asthenic spectrum and negative self-esteem. The most characteristic manifestations of hypotymia, symptoms of anxiety spectrum and insomnia were the most characteristic for depression in MICR-AD.

High correlations between specific cognitive and psychopathological syndromes demonstrate a pathognomonic cognitive-psychopathological syndrome-complex for MNCD-AD (amnesic-anxiety-irritative) and for SVMNCD (executive-depressive-apathetic).

A number of neurological syndromes (higher level gait disorders (HLGD), supranuclear and pyramidal) reliably differentiate patients with SVMNCD from MNCD-AD and the control group.

The data on the severity and specificity of violations of daily functioning in the main etiological types of MNCR and the influence of the features of the clinical picture on their development are obtained. Patients with MNCD-AD are the most characteristic disruptions of their daily activity in time and space disorientation, and in patients with SVMNCD, there is a violation of movement, use of telephone, homework and financial management. The most prominent negative impact for functional activity in MNCD-AD patients is caused by amnesic impairment, as well as in SVMNCD patients it is determined by executive dysfunction, depression, apathy and HLGD.

Significant differential-diagnostic value in the separation of patients with MNCD-AD and SVMNCD among themselves and from persons with WNCI have neurobiological markers. An increase in the neuroimaging parameter, the general

rating indicator of leukoareosis (GRILA), has been shown at SVMNCD. GRILA > 8.5 points with a sensitivity of 95% provides the possibility of separating patients with SVMNCD from WNCI individuals, and GRILA > 10.5 points with a specificity of 97 % allows differentiation of patients with SVMNCD from patients with MNCD-AD. At MNCD-AD, a decrease in the plasma concentration of the brain neurotropic BDNF factor at a level of < 21160 pg / ml with a sensitivity of 94 % allows the separation of patients with MNCD-AD from WNCI individuals, and at the level of < 28466 pg / ml with a specificity of 95 % – to differentiate patients with MNCD-AD from patients with SVMNCD. At SVMNCD, the increase in the latency of the wave P300 of the auditory evoked cognitive potentials at the level of > 414 ms provides an opportunity with a sensitivity of 76 % to separate patients with SVMNCD from WNCI individuals, and at a level > 536 ms it is possible to differentiate patients with SVMNCD from patients with MNCD-AD.

The use of escitalopram in patients with MNCD-AD and SVMNCD increased the concentration of plasma BDNF, improved cognitive functioning and reduced depressive and anxiety syndromes.

The presented algorithm of differential diagnosis and a number of proven diagnostic tests allow differentiating MNCD-AD and SVMNCD patients with high sensitivity and specificity and creating future therapeutic and protective strategies.

Keywords: mild neurocognitive disorders due to Alzheimer's disease, subcortical vascular mild neurocognitive disorders, cognitive-psychopathological syndrome-complex, neurobiological markers.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Левада О. А., Чередниченко Н. В. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови как маркер основных типов легких когнитивных нарушений и эффективности терапии.

Украинский неврологический журнал. 2014. № 3–4 (32–33). С. 63–69.
Дисертант приймав участь у формуванні мети дослідження, самостійно здійснив набір клінічного матеріалу, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів.

2. Чередниченко Н. В. Мозговой нейротрофический фактор BDNF плазмы у пациентов с субкортикальным сосудистым легким когнитивным расстройством: маркерное значение для диагностики и оценки эффективности терапии. Международный медицинский журнал. 2015. Т. 21, № 1 (81). С. 71–77.

3. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker for the Main Types of Mild Neurocognitive Disorders and Treatment Efficacy: A Preliminary Study [E-resource]. O. A. Levada, N. V. Cherednichenko, A. V. Trailin, A. S. Troyan Disease Markers. 2016. doi: 10.1155/2016/4095723 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. *Дисертантом запропано гіпотезу дослідження, проведено набір клінічного матеріалу, систематизація та інтерпретація отриманих даних.*

4. Чередніченко Н. В. Особливості неврологічних порушень у літніх пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів. Медична психологія. 2016. Т. 11, № 2 (42). С. 83–88.

5. Левада О. А, Чередниченко Н. В. Когнітивно-психопатологічні фенотипи основних етіологічних варіантів м'яких нейрокогнітивних розладів. Архів психіатрії. 2016. Т. 22, N 3 (86). С. 45–51. *Дисертантом проведено нейрпсихологічне та клініко-психопатологічне дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, зроблено висновки.*

6. Levada O. A, Cherednichenko N. V, Gorbachev S. V. Parameters of the P300 Potential in Mild Neurocognitive Disorders of Different Etiologies [E-resource]. Neurophysiology. 2016. Vol. 48, N. 6, P. 414–420. doi:10.1007/s11062-017-9618-x. *Дисертантом проведено клініко-параклінічне дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів нейрофізіологічного дослідження.*

7. Levada O. A, Cherednichenko N. V, Troyan A. S. Neuropsychiatric Symptoms in Patients with the Main etiological Types of Mild neurocognitive Disorders: a hospital-Based case–control study. [E-resource]. Front. Psychiatry 8:75. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00075. *Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено клініко-психопатологічне обстеження, аналіз та інтерпретація результатів.*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Чередніченко Н. В, Левада О. А. Маркерне значення мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми для діагностики основних етіологічних типів легкого когнітивного порушення та ефективності терапії. Актуальні питання соціальної і судової психіатрії XXI століття: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25-26 вересня 2014 р., Київ : матеріали. К : Архів психіатрії, Т. 20, № 3 (78). 2014. С. 122–123. *Дисертантом проведено набір матеріалу, клініко-параклінічне обстеження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези та здійснено виступ на конференції.*

9. Чередніченко Н. В. Левада О. А. Значення параметрів викликаного когнітивного потенціалу Р300 для диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів. Від спеціалізованої психіатричної допомоги до системи охорони психічного здоров'я : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14-15 квітня 2016 р., Київ : матеріали. К : Архів психіатрії, Т. 22, № 2 (85). 2016. С. 116–117. *Дисертантом запропоновано гіпотезу дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та інтерпретація отриманих даних.*

10. Чередніченко Н. В. Значення специфічних неврологічних порушень у диференціальній діагностиці основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів. Перспективні напрями сучасних медичних та фармацевтичних наук : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 лютого

2017 р., Дніпро : збірник матеріалів. Д : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2017. С. 79–81.

11. Чередніченко Н. В, Левада О. А. Специфічні когнітивно-психопатологічні синдромокомплекси при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів. Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 березня 2017 р., Дніпро : збірник матеріалів. Д : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2017. С. 73–75. *Дисертантом проведено комплексне нейропсихологічне, клініко-психопатологічне, клініко-неврологічне та функціональне обстеження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів.*

12. Чередніченко Н. В. Ефективність терапії есциталопрамом при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : І міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 березня 2017 р., Харків : збірник матеріалів в 2-х.т., Т.2. Х. : НФаУ, 2017. С. 352–353.

13. Cherednichenko N. V, Levada O. A, Litvinenko O. N. Marker value of neuroimaging parameter of leukoaraiosis for differential diagnosis of the main etiological types of mild neurocognitive disorders. Innowacyjne technologie w medycynie: doświadczenia Polski i Ukrainy : Międzynarodowa konferencja naukowo-praktyczna, 28–29 kwiecień, 2017, Lublin, Polska : Lublin Science and Technology Park S.A., 2017 р. 140–144. *Дисертантом проведено клініко-параклінічне обстеження клінічного матеріалу, аналіз та інтерпретація результатів нейровізуалізаційного дослідження, зроблено висновки.*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

14. Пінчук І. Я, Левада О. А, Чередніченко Н. В. Шкала Neuropsychiatric Inventory (NPI) як валідний механізм оцінювання психопатологічних порушень при деменціях та інших органічних ураженнях

мозку: українська адаптована версія та досвід застосування. Архів психіатрії. 2013. Т. 19, N 3 (74). С. 63–68. *Дисертант приймав участь у перекладі та адаптації матеріалу.*

15. Левада О. А, Чередниченко Н. В. Мозговой нейротрофический фактор BDNF: нейробиология, маркерное значение в нейропсихиатрии. Лікарська справа. 2015. № 3–4 (1134). С. 15–25. *Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду, їх аналізі та порівнянні з отриманими результатами власних досліджень.*

16. Чередниченко Н. В, Левада О. А. Нарушения BDNF-зависимых механизмов нейропластичности при психических и неврологических заболеваниях, и их коррекция эсциталопрамом. Украинский неврологический журнал. 2015. № 1 (34). С. 109–114. *Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду їх аналізі та порівнянні з отриманими результатами власних досліджень.*

ЗМІСТ

с.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	20
ВСТУП	22
Список використаних джерел.....	31
РОЗДІЛ 1 М'ЯКІ НЕЙРОКОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ ЯК ВАЖЛИВА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ, КЛІНІЧНА СТРУКТУРА ОСНОВНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ТИПІВ, БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	34
1.1 Основні епідеміологічні дані про м'які нейрокогнітивні розлади.....	35
1.1.1 Епідеміологічні дані про ризик конверсії м'яких нейрокогнітивних розладів в деменцію	39
1.2 Фактори ризику та протективні чинники основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів.....	40
1.3 Основні дані про клінічну картину та сучасні критерії діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів.....	42
1.3.1 Сучасні уяви про особливості порушень вищих психічних функцій при м'якому нейрокогнітивному розладі внаслідок хвороби Альцгеймера	43
1.3.2 Сучасні уяви про особливості порушень вищих психічних функцій при субкортикальному судинному м'якому нейрокогнітивному розладі.....	44
1.4 Сучасні дані про особливості психопатологічних порушень при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів.....	45

1.5	Особливості неврологічних порушень при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів	47
1.6	Особливості порушень повсякденного функціонування при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів.....	48
1.7	Біологічні маркери основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів	49
1.7.1	Біологічні маркери м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера	50
1.7.2	Біологічні маркери субкортикального судинногоу м'якого нейрокогнітивного розладу.....	52
1.7.3	Рівень мозкового нейротрофічного фактору BDNF плазми як лабораторний маркер діагностики при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів.....	53
1.7.4	Параметри потенціалу P300 як нейрофізіологічний маркер діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів	55
	Список використаних джерел.....	60
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН ТА МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ		77
2.1	Дизайн, організація та процедура дослідження	77
2.1.1	Критерії відбору учасників дослідження	78
2.1.2	Критерії не включення в дослідження	82
2.2	Клінічний протокол.....	83
2.2.1	Анамнестична частина протоколу	83
2.2.2	Нейропсихологічне дослідження	83
2.2.3	Психопатологічне дослідження	91
2.2.4	Клініко-неврологічне дослідження.....	94
2.2.5	Оцінка порушень активності у повсякденному житті.....	97

2.3	Протокол дослідження нейробиологічних маркерів.....	97
2.3.1	Нейровізуалізаційне дослідження.....	97
2.3.2	Визначення концентрації мозкового нейротрофічного фактора BDNF у плазмі крові	99
2.3.3	Дослідження слухових викликаних когнітивних потенціалів P300.....	100
2.4	Статистична обробка даних.....	101
2.5	Загальна характеристика груп спостереження	103
	Список використаних джерел.....	109
	РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА СТРУКТУРА ОСНОВНИХ ТИПІВ М'ЯКИХ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ: ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АСПЕКТ	114
3.1	Когнітивні порушення в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів в аспекті диференціальної діагностики.....	114
3.1.1	Розлади орієнтації	114
3.1.2	Розлади гнозису	115
3.1.3	Розлади мови	115
3.1.4	Розлади пам'яті	117
3.1.5	Розлади праксису	119
3.1.6	Порушення виконавчих функцій	121
3.1.7	Когнітивні синдромокомплекси пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом.....	123
3.2	Психопатологічні та поведінкові розлади в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів в аспекті диференціальної діагностики.....	126
3.2.1	Поширеність психопатологічних та поведінкових порушень в групах порівняння.....	126

3.2.2	Специфічні психопатологічні синдромокомплекси основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів.....	130
3.2.3	Клінічні особливості органічного депресивного розладу в пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом	131
3.3	Неврологічні порушення в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів в аспекті диференціальної діагностики.....	133
3.4	Специфічні поєднання когнітивних та психопатологічних синдромів в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів: когнітивно-психопатологічні фенотипи.....	136
3.5	Порушення повсякденного функціонування в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів в аспекті диференціальної діагностики.....	138
	Список використаних джерел.....	145
	РОЗДІЛ 4 НЕЙРОБІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПРИ ОСНОВНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ТИПАХ М'ЯКИХ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ: ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АСПЕКТ.....	147
4.1	Нейровізуалізаційні дослідження при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів: диференціально-діагностичний аспект.....	147
4.2	Рівень мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми крові при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів: диференціально-діагностичний аспект та маркерне значення для визначення ефективності терапії	152

4.2.1	Динаміка концентрації BDNF плазми крові в пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом на тлі лікування есциталопрамом	156
4.3	Параметри слухових викликаних когнітивних потенціалів P300 при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів: диференціально-діагностичний аспект	158
	Список використаних джерел.....	165
	РОЗДІЛ 5 АЛГОРИТМ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОСНОВНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ТИПІВ М'ЯКИХ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ: ІНТЕГРАТИВНИЙ ПІДХІД.....	167
5.1	Алгоритм диференціальної діагностики м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу.....	167
5.2	Валідні діагностичні тести для диференціальної діагностики м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу	171
	РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	176
	Список використаних джерел.....	197
	ВИСНОВКИ	205
	ДОДАТОК А Таблиці для нейропсихологічного дослідження.....	209
	ДОДАТОК Б Шкали для психопатологічного дослідження.....	215
	ДОДАТОК В Шкали для неврологічного дослідження.....	228
	ДОДАТОК Г Шкала для дослідження функціонального стану.....	232

ДОДАТОК Д Протокол нейровізуалізаційного дослідження.....	237
ДОДАТОК Е Список публікацій здобувача.....	238
ДОДАТОК Ж Акти впровадження.....	242

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

БКР	– без когнітивних розладів
ЕР	– ефективність роботи (за таблицями Шульте)
ЗРПЛА	– загальний ранговий показник лейкоареозу
ІПР	– індекс передніх рогів (бокових шлуночків)
ІТБШ	– індекс тіл бокових шлуночків
КТ	– комп'ютерна томографія
ЛКР	– легкі когнітивні розлади
МКХ-10	– Міжнародна класифікація хвороб, 10-й перегляд
МНКР	– м'які нейрокогнітивні розлади
МНКР-ХА	– м'який нейрокогнітивний розлад внаслідок хвороби Альцгеймера
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ПЕТ	– позитронно-емісійна томографія
РППЛА	– ранговий показник перивентрикулярного лейкоареозу
РПСКЛА	– ранговий показник субкортикального лейкоареозу
РХВР	– розлади ходьби вищого рівня
СВКП	– слуховий викликаний когнітивний потенціал
ССМНКР	– субкортикальний судинний м'який нейрокогнітивний розлад
ХА	– хвороба Альцгеймера
ШМА	– шкала Монтгомері-Асберг (для визначення виразності депресії)
ШСБ	– ширина сільвієвих борозен
BADL	– Bristol Activities of Daily Living Scale – Брістольська шкала оцінки активності у повсякденному житті
BDNF	– brain-derived neurotrophic factor – мозковий

	нейротрофічний фактор
CDR	– Clinical Dementia Rating – клінічна рейтингова шкала деменції
DSM-5	– Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5 th edition, Text Revision – діагностичне та статистичне керівництво з психічних розладів, 5-й перегляд, текстова редакція (Американська психіатрична асоціація)
MMSE	– Mini Mental State Examination – коротка шкала дослідження психічного статусу
NINDS – AIREN	– Національний інститут неврологічних розладів та інсульту – Європейська асоціація з нейронаук
NPI	– The Neuropsychiatric Inventory, шкала для вивчення психопатологічних та поведінкових порушень у когортах пацієнтів з органічними ураженнями мозку
P	– достовірність
POMA	– Performance-oriented assessment– шкала Tinetti для оцінки здатності підтримувати рівновагу та ходьби
r	– коефіцієнт кореляції Пірсона
r_s	– коефіцієнт кореляції Спірмена
TIME-тест	– Ten-minute Intermediate Memory Evaluation – 10-хвилинний тест дослідження пам'яті

ВСТУП

Актуальність теми. Когнітивні розлади у осіб старших вікових категорій мають суттєве наукове та практичне значення для сучасної психіатрії [1], [4]. Це пов'язано зі щорічним зростанням абсолютної кількості та питомої ваги літніх осіб у популяції, про що свідчать данні останніх загальносвітових епідеміологічних досліджень [26]. Поширеність психічних розладів у когорті 65+ років складає 46,1 % [18], що значно перевищує їх середню розповсюдженість серед дорослих – 32,4 % [19]. У структурі психічних захворювань у похилому та старечому віці перше місце займають когнітивні порушення, частка яких сягає 16,4 % [18].

Найбільш тяжкий ступінь когнітивних розладів – деменції – має тяжкі медико-соціальні наслідки: суттєво скорочує тривалість життя пацієнтів [6], [23], призводить до втрати самостійного функціонування та до залежності від оточуючих [8], [10], потребує значних матеріальних та людських ресурсів [7], [27]. Тому питання профілактики деменцій має визначний теоретичний і практичний інтерес.

Сучасні стратегії профілактики деменцій переважно спрямовані на вивчення м'яких нейрокогнітивних розладів (МНКР, mild neurocognitive disorders), які вважаються проміжною стадією між нормальним когнітивним старінням та дементуючими процесами [12], [21]. Це пов'язано з потенціальною можливістю попередити конвертацію МНКР у маніфестну деменцію.

МНКР представлені у DSM-5 як самостійний діагностичний конструкт [11]. Їх розповсюдженість серед людей похилого та старечого віку досягає 18,9 % [14]. Основними етіологічними типами МНКР є МНКР внаслідок хвороби Альцгеймера (МНКР-ХА) і МНКР внаслідок цереброваскулярних захворювань [16], [17], [24]. Серед останніх найбільш розповсюдженим є субкортикальний судинний м'який нейрокогнітивний розлад (ССМНКР) [16], [25]. Потенційна можливість запобігти прогресуванню МНКР в деменцію

спонукає до пошуку валідних клінічних та параклінічних методів діагностики, що дають можливість диференціювати типи МНКР, а також до вивчення їх патогенетичних механізмів, які в перспективі могли би стати мішенями терапії.

Аналіз сучасних джерел інформації виявив ряд проблемних питань, що стосуються як фундаментальних так і прикладних аспектів вивчення МНКР. Так, наявні нейропсихологічні критерії діагнозу з диференціально-діагностичної точки зору зосереджені на протиставленні прогресуючих розладів пам'яті при МНКР-ХА та виконавчої дисфункції при ССМНКР [11], [15]. В той же час особливості порушень в інших когнітивних доменах могли би стати важливими діагностичними маркерами для визначення етіологічного підтипу МНКР. З іншого боку вивчення особливостей нейропсихологічного дефіциту дасть можливість поглибити уяви про патогенез основних етіологічних типів МНКР. Дана проблема потребує свого вирішення.

На окрему увагу заслуговує вивчення специфіки психопатологічних порушень при МНКР. На жаль, існуючі сучасні клінічні критерії діагностики МНКР не включають у себе психопатологічних синдромів, проте їх наявність у пацієнтів з МНКР погіршує якість життя не менш ніж когнітивний дефіцит. Крім того, виявлення характерних когнітивно-психопатологічних синдромокомплексів дозволить розширити уявлення про фенотипи МНКР-ХА та ССМНКР [2], [12].

Важливим доповненням до всебічної оцінки клінічної картини основних етіологічних типів МНКР могли би стати особливості неврологічних порушень, які наразі досліджені недостатньо [5].

Цікавим і значущим з наукової та прикладної точок зору є визначення особливостей порушень повсякденного функціонування при МНКР-ХА та ССМНКР, а також встановлення можливих патогенетичних зв'язків між ними та іманентними когнітивно-психопатологічними синдромокомплексами основних етіологічних типів МНКР.

Параклінічна діагностика МНКР також належить до сфери, яка інтенсивно розвивається. Застосування сучасних методів нейровізуалізації (комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ)) дозволило визначити візуалізаційні критерії мікроваскулярного ураження мозку при ССМНКР, які відрізняють судинні МНКР від інших типів [20], [15]. Але у осіб похилого та старечого віку дуже часто цереброваскулярне ураження мозку може співіснувати з нейродегенеративним, що також не дозволяє вважати ці підходи специфічними маркерами диференційної діагностики МНКР різної етіології.

Тому пошук біологічних маркерів, які би мали високу чутливість для встановлення діагнозу МНКР та специфічність при диференціальній діагностиці його основних етіологічних типів є вкрай важливим. Їх встановлення могло би покращити діагностику даних розладів, моніторувати прогресування захворювання та ефективність терапії.

Традиційно з даною метою використовують нейрофізіологічні дослідження, зокрема метод слухових викликаних когнітивних потенціалів Р300 (СВКП). Але наразі параметри потенціалу Р300 більшою мірою застосовують для валідизації наявності власне когнітивного порушення, аніж для діагностики його нозологічної приналежності. Встановлення взаємозв'язків параметрів хвилі Р300 з компонентами нейропсихологічного та психопатологічного дефіциту при МНКР могло би пояснити деякі сторони патогенезу даних синдромів, а також виявити додаткові маркери диференціації їх етіологічних типів та контролю ефективності терапії.

Надважливим для розуміння механізмів ураження мозку при різних типах МНКР є пошук нейропептидів, кліренс яких до кров'яного русла відображав би їх церебральну експресію, а також надавав можливість забезпечити високу чутливість та специфічність діагностики даних розладів. Одним з них є експресія мозкового нейротрофічного фактору BDNF. Наразі отримано достатню кількість доказів про наявність зв'язку між зменшенням експресії BDNF в мозку та зниженням його концентрації в

плазмі / сироватці, з розвитком основних типів деменцій [3], [22]. Однак лише обмежена кількість робіт присвячена визначенню периферичного рівня BDNF у пацієнтів з МНКР-ХА [9]. Для пацієнтів з ССМНКР дані дослідження не проводилися, що робить порівняльний аналіз рівнів BDNF при основних етіологічних типах МНКР актуальним.

Резюмуючи, слід зазначити що значна кількість аспектів вивчення МНКР потребує подальшого вирішення. Це стосується як багатьох ланок патогенезу, так і питань діагностики, диференціальної діагностики та моніторингу ефективності терапії. Цей факт робить актуальним проведення комплексної оцінки клінічної структури основних етіологічних типів МНКР у поєднанні з методами вивчення біологічних маркерів. Це дасть можливість суттєво розширити уяви про патогенез даних розладів, створити більш чіткі критерії діагностики, диференціальної діагностики та моніторингу ефективності терапевтичних втручань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (номер державної реєстрації 0115U007219).

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційного дослідження було покращення діагностики, диференціальної діагностики та оцінки ефективності терапії основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів на основі комплексного застосування нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних, функціональних досліджень та вивчення нейробіологічних маркерів.

Для вирішення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні задачі:

1. Виявити значущі фактори ризику та протективні чинники основних етіологічних типів МНКР: МНКР-ХА та ССМНКР.
2. Визначити диференціально-діагностичну значимість нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних та функціональних

порушень при основних етіологічних типах МНКР у пацієнтів похилого та старечого віку.

3. Встановити зміни низки нейровізуалізаційних (КТ, МРТ), нейрофізіологічних (параметри СВКП Р300), імунохімічних (мозковий нейротрофічний фактор BDNF плазми) показників у пацієнтів з основними етіологічними типами МНКР, та визначити їх діагностичну чутливість та специфічність.

4. На основі виявлених клініко-параклінічних параметрів створити алгоритм та критерії диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР у осіб похилого та старечого віку, а також запропонувати маркери ефективності терапії.

Об'єкт дослідження: основні етіологічні типи МНКР: МНКР-ХА і ССМНКР.

Предмет дослідження: нейропсихологічні, психопатологічні, неврологічні, нейровізуалізаційні, імунохімічні (нейротрофічний фактор BDNF плазми), нейрофізіологічні (параметри СВКП Р300) показники у пацієнтів похилого та старечого віку з основними етіологічними типами МНКР.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених задач були застосовані: анамнестичний метод – для вивчення соціо-демографічних показників обстежених осіб, даних про перебіг основних етіологічних типів МНКР, фактори ризику та протективні чинники; нейропсихологічний метод – для дослідження особливостей порушень вищих мозкових функцій основних етіологічних типів МНКР; психопатологічний метод – для визначення специфічних психопатологічних і поведінкових розладів обстеженої когорти (за шкалою the Neuropsychiatric Inventory (NPI)); неврологічний метод – для виявлення закономірностей перебігу неврологічних порушень; вивчення порушень повсякденного функціонування (за шкалою the Bristol Activities of Daily Living Scale (BADL)); комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія

(МРТ) – для дослідження мікрovasкулярних та атрофічних процесів головного мозку; метод імуноферментного аналізу – для визначення плазмової концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF; метод СВКП – для аналізу параметрів хвилі P300.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше запропоновано алгоритм та розширені критерії диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР, засновані на особливостях клінічної структури даних розладів та змінах низки нейробіологічних маркерів.

Вперше виділено типи перебігу при основних етіологічних типах МНКР та розширено уяви про значимі фактори ризику даних розладів. Повільно прогресуючий тип перебігу має достовірне диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з МНКР-ХА, а ступінчастий тип та перебіг з гострими порушеннями мозкового кровотоку - для хворих з ССМНКР. Гіпертонічна хвороба є фактором ризику, який має найбільше диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА.

Розширено уяви про клінічну структуру нейропсихологічних порушень при основних типах МНКР. Встановлено, що значущими когнітивними розладами у пацієнтів з МНКР-ХА є легкі порушення відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації, мінімальні розлади орієнтації у часі та просторі та легка оптико-просторова апраксія. Характерними когнітивними порушеннями в пацієнтів ССМНКР є виконавча дисфункція (помірна кінетична та легка регуляторна апраксія, розлади планування, постановки цілей та підтримки діяльності, порушення абстрагування) та мінімальна еферентна моторна (транс-кортикальна) афазія.

Вперше проведено порівняння особливостей психопатологічних порушень при основних етіологічних типах МНКР на предмет диференціально-діагностичної значущості. Специфічними

психопатологічними синдромами для пацієнтів МНКР-ХА є тривога (81,43 %), дратівливість (67,14 %) та розлади сну і нічної поведінки (67,14 %), а для хворих з ССМНКР – депресія (81,43 %) та апатія (47,14 %).

Вперше проаналізована структура депресивного синдрому при основних етіологічних типах МНКР на предмет диференціально-діагностичної значимості. Особливостями депресивного епізоду при ССМНКР є легкий ступінь вираженості, переважання ангедонії, розладів концентрації уваги, симптомів астеничного спектру та негативної самооцінки. Для депресії при МНКР-ХА найбільш характерними були прояви гіпотимії, тривожні розлади та інсомнія.

Вперше запропоновано виділяти характерні когнітивно-психопатологічні фенотипи для диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР: амнестично-тривожно-дратівливий у пацієнтів з МНКР-ХА та виконавчо-депресивно-апатичний у хворих з ССМНКР.

Вперше доведено диференціально-діагностичне значення окремих неврологічних синдромів (помірні розлади ходьби вищого рівня (РХВР), легкий псевдобульбарний та пірамідний) для відокремлення пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА.

Вперше отримано дані про тяжкість та специфіку порушень повсякденного функціонування при основних етіологічних типах МНКР та вплив особливостей клінічної картини на їх розвиток. У пацієнтів з МНКР-ХА найбільш характерними порушеннями повсякденної активності є дезорієнтація у часі та просторі, а у хворих з ССМНКР – порушення ходьби, користування телефоном, домашня робота та розпоряджання фінансами. Найбільший негативний вплив на функціональну активність пацієнтів з МНКР-ХА чинять когнітивні порушення, особливо розлади пам'яті, а у хворих з ССМНКР – загальне когнітивне зниження, виконавча дисфункція, депресія, апатія та розлади ходьби.

Вперше досліджено діагностичну значимість окремих біологічних маркерів (ступінь лейкоареозу, рівень плазмової концентрації мозкового

нейротрофічного фактора BDNF, латентність слухового викликаного когнітивного потенціалу P300) та встановлено чутливість та специфічність даних маркерів для встановлення діагнозу основних етіологічних типів МНКР.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень суттєво покращують диференціальну діагностику основних етіологічних типів МНКР. Запропонований алгоритм диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР базується на доведених високо специфічних клінічних характеристиках даних типів МНКР та змінах низки нейробіологічних маркерів.

Для клінічної психіатрії можуть бути запропоновані:

- 1) батарея адаптованих нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних та функціональних тестів для диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР;
- 2) спосіб диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР, а також верифікації ефективності їх терапії на основі визначення рівня мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми;
- 3) спосіб диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР за показником латентності СВКП P300;

Теоретичні положення дисертації і практичні рекомендації впроваджені в навчальний процес ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та лікувально-діагностичну практику лікувальних закладів Запоріжжя, Івано-Франківська, Вінниці.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено аналіз літератури, нейропсихологічне, психопатологічне, неврологічне дослідження, здійснено аналіз даних протоколів нейровізуалізаційних, імунохімічних, нейрофізіологічних досліджень, статистичну обробку отриманих результатів, написані всі розділи дисертації. Усі наукові результати, які викладено в дисертаційному дослідженні та виносяться на захист, одержані автором особисто і відображені у наукових публікаціях. З наукових праць,

опублікованих у співавторстві, у дисертації використано лише ті положення, ідеї і висновки, які є результатом самостійної роботи автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та висновки дисертаційного дослідження були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання соціальної і судової психіатрії XXI століття» (Київ, 25-26 вересня 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Від спеціалізованої психіатричної допомоги до системи охорони психічного здоров'я» (Київ, 14-15 квітня 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перспективні напрями сучасних медичних та фармацевтичних наук» (Дніпро, 10-11 лютого 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики» (Дніпро, 10-11 березня 2017), I міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 30-31 березня 2017), międzynarodowa konferencja naukowo-praktyczna «Innowacyjne technologie w medycynie: doświadczenia Polski i Ukrainy» (Lublin, Polska, 28–29 kwiecień 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 робіт, в тому числі: 10 статей (7 – у фахових виданнях що цитуються у міжнародних науково-метричних базах даних (2 – самостійних), 3 – у зарубіжних виданнях) та 6 тез (5 – у матеріалах вітчизняних конференцій з міжнародною участю, 1 – у матеріалах зарубіжної конференції).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 252 сторінках комп'ютерного набору, з них 158 сторінок складає основний текст. Робота складається зі вступу, огляду літератури, методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів та висновків. Вона ілюстрована 26 таблицями, 6 рисунками. Окремо в додатках представлено: 8 таблиць, 1 рисунок та 11 сканокопій (акти впровадження). Список використаних джерел містить 212 посилання, у тому числі 17 – кирилицею, 195 – латиницею.

Список використаних джерел

1. Актуальні питання геронтопсихіатрії. Пінчук І. Я, Чайковська В. В, Стаднюк Л. А. [та інш.]: навчальний посібник: Тернопіль: ТЗОВ «Тернограф», 2010. 432 с.
2. Левада О. А, Чередниченко Н. В. Когнітивно-психопатологічні фенотипи основних етіологічних варіантів м'яких нейрокогнітивних розладів. Архів психіатрії. 2016. Т. 22, N 3 (86). С. 45–51.
3. Левада О. А, Чередниченко Н. В. Мозговой нейротрофический фактор BDNF: нейробиология, маркерное значение в нейropsychиатрии. Лікарська справа. 2015. № 3–4 (1134). С. 15–25.
4. Пінчук І. Я Геронтопсихіатрична допомога: сучасні підходи. Тернопіль :ТЗОВ «Терно-граф», 2011. 224 с.
5. Чередніченко Н. В. Особливості неврологічних порушень у літніх пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів. Медична психологія. 2016. Т. 11, № 2 (42). С. 83–88.
6. A 12-month follow-up study of people with dementia referred to general hospital liaison psychiatry services. B. Sheehan, R. Lall, H. Gage [et al.]. Age Ageing. 2013. Vol. 2, N 6. P. 786–790.
7. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. R. N. Kalaria, G. E. Maestre, R. Arizaga [et al.]. Lancet Neurol. 2008. Vol. 7, N 9. P. 812–826.
8. Cotter V. T. The burden of dementia. Am. J. Manag. Care. 2007. Vol. 13, N 8. P. 193–197.
9. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly Korean with dementia. J. G. Lee, B. S. Shin, Y. S. You [et al.]. Psychiatry Investig. 2009. Vol. 6, N 4. P. 299–305.
10. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study. H. Agüero-Torres, L. Fratiglioni, Z. Guo [et al.]. Am. J. Public. Health. 1998. Vol. 88, N 10. P. 1452–1456.

11. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. [Fifth ed.]. Washington : DC, American Psychiatric Publishing, 2013. 970 p.
12. Levada O. A, Cherednichenko N. V, Troyan A. S. Neuropsychiatric Symptoms in Patients with the Main etiological Types of Mild neurocognitive Disorders: a hospital-Based case–control study. [E-resource]. *Front. Psychiatry* 8:75. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00075.
13. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. R. C. Petersen, B. Caracciolo, C. Brayne [et al.]. *J. Intern. Med.* 2014. Vol. 275, N 3. P. 214–228.
14. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. A. Ward, H. M. Arrighi, S. Michels, J. M. Cedarbaum. *Alzheimers Dement.* 2012. Vol. 8, N 1. P. 14–21.
15. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. G. B. Frisoni, S. Galluzzi, L. Bresciani [et al.]. *J. Neurol.* 2002. Vol. 249, N 10. P. 1423–1432.
16. Prevalence and cognitive performances of vascular cognitive impairment no dementia in Japan: the Osaki-Tajiri Project. H. Ishii, K. Meguro, S. Yamaguchi [et al.]. *Eur. J. Neurol.* 2007. Vol. 14. P. 609–616.
17. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: A cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study [E-resource]. D. Ding, Q. Zhao, Q. Guo [et al.]. *Alzheimers Dement.* 2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
18. Prevalence of psychiatric symptoms and mental disorders detected in primary care in an elderly Spanish population. The PSICOTARD Study: preliminary findings. J. Olivera, S. Benabarre, T. Lorente [et al.]. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008. Vol. 23, N 9. P. 915–921.
19. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. R. C. Kessler, W. T. Chiu, O. Demler [et al.]. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005. Vol. 62, N 6. P. 617–627.

20. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. T. Erkinjuntti, D. Inzitari, L. Pantoni [et al.]. *J. Neural. Transmission*. 2000. Vol. 59, Suppl. 1. P. 23–30.
21. Sachs-Ericsson N, Blazer D. G. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging Ment. Health*. 2015. Vol. 19, N 1. P. 2–12.
22. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases [E-resource]. M. Ventriglia, R. Zanardini, C. Bonomini [et al.]. *Biomed. Res. Int*. 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
23. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. S. Todd, S. Barr, M. Roberts [et al.]. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013. Vol. 28, N 11. P. 1109–1124.
24. The Gothenburg MCI study: Design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. A. Wallin, A. Nordlund, M. Jonsson [et al.]. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2016. Vol. 36, N 1. P. 114–131.
25. Tomimoto H. Subcortical vascular dementia: significance in the differential diagnosis of dementia. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011. Vol. 51, N 11. P. 940–942.
26. United Nations Organization. World population ageing: 1950–2100. New York: U. N. P. o. Ageing, United Nations, 2001. www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502100/. Accessed 29 July 2015.
27. Wimo A, Winblad B, Jönsson L. An estimate of total world wide societal costs of dementia in 2005. *Alzheimers Dement*. 2007. Vol. 3, N 2. P. 81–91.

РОЗДІЛ 1
М'ЯКІ НЕЙРОКОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ
ЯК ВАЖЛИВА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА:
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ, КЛІНІЧНА СТРУКТУРА ОСНОВНИХ
ЕТІОЛОГІЧНИХ ТИПІВ, БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Розлади психіки в осіб старших вікових категорій (65+ років) є об'єктом інтенсивного вивчення нейронаук протягом останніх десятиліть [26], [141]. Це пов'язано з глобальними демографічними змінами в світі та значними соціально-економічними наслідками геронтопсихіатричної патології [6].

Загальносвітовий феномен старіння людської популяції є найбільш визначною рисою сучасної демографічної ситуації. Епідеміологічні дослідження вказують на неухильне зростання загальної кількості людей похилого та старечого віку. За даними ООН цей показник наразі складає 901 млн., а до 2050 року він досягне 2,1 млрд. [145]. У найближчі 30 років частка людей похилого та старечого віку в загальній популяції зросте на 20 % і вперше в історії перевищить кількість молоді у віці до 15 років [145].

Поширеність психічних розладів у старшій віковій когорті складає 46,1 % [119], що значно перевищує показник середньої поширеності у популяції дорослих – 32,4 % [121]. У структурі психічних розладів у літньому віці перше місце займають когнітивні порушення, частка яких сягає 16,4 % [119]. Найбільш тяжкий ступінь когнітивних розладів – деменції – має тяжкі медико-соціальні наслідки: суттєво скорочує тривалість життя пацієнтів [8], [133], призводить до втрати самостійного функціонування та залежності від оточуючих [37],[42], відволікає значні матеріальні та людські ресурси [17], [149]. Тому питання профілактики деменцій має визначний теоретичний і практичний інтерес.

Наразі профілактичні стратегії деменцій в першу чергу спрямовані на вивчення МНКР, (mild neurocognitive disorders, MNCD), які вважаються проміжною стадією між нормальним когнітивним старінням та дементуючими процесами [76], [127]. Це пов'язано з потенціальною можливістю попередити конвертацію МНКР у маніфестну деменцію. МНКР представлені у DSM-5 [44], як самостійний діагностичний конструкт, що прийшов на зміну існуючій раніше діагностичній категорії – м'яких / легких когнітивних розладів, ЛКР (mild cognitive impairment, MCI), запропонованої міжнародною психогеріатричною асоціацією при ВООЗ [72], та носять шифр F 06.7 у МКХ-10 [140]. Діагностична конгруентність МНКР та ЛКР була доведена в обсерваційному когортному дослідженні Т. Luck et al. (2016) [112]. Вона складає 98,6 %.

Сучасні напрямки вивчення МНКР включають епідеміологічні аспекти, встановлення диференціально значущих компонентів клінічної структури основних етіологічних типів МНКР та пошук біологічних маркерів, які мали би високу чутливість та специфічність [127]. Вони відображені в наступному викладі даного огляду.

1.1 Основні епідеміологічні дані про м'які нейрокогнітивні розлади

Сучасні дані про епідеміологічні показники МНКР базуються на результатах епідеміологічних досліджень ЛКР. Мета-аналіз 42 публікацій, присвячених вивченню ЛКР та близьких до нього станів (вік-асоційовані розлади пам'яті (age-associated memory impairment, AAMI) та когнітивні розлади без деменції (cognitive impairment no dementia, CIND)) за період з 1984 по 2011 роки, був представлений у систематичному огляді А. Ward et al. (2012) [81]. За даним оглядом, показник поширеності ЛКР серед осіб старше 65 років у популяції, коливався в межах 3 – 42 % і в середньому складав 18,9 %. Показник захворюваності ЛКР також мав широкий діапазон від 21,5 – 71,3 випадків на 1000 персон-років. Найбільш розповсюдженим був

амнестичний варіант ЛКР. Його поширеність коливалася в межах 0,5 – 31,9 % і в середньому складала 7 %, а захворюваність складала 8,5 – 25,9 випадків на 1000 персоно-років.

Інший систематичний огляд даних 11-ти міжнародних популяційних досліджень був представлений P. S. Sachdev et al. (2015) [32]. Він базувався на застосуванні більш жорстких та стандартизованих критеріях діагностики ЛКР та його клінічних варіантів, а саме детальному аналізу кожного з 5-ти когнітивних доменів (пам'ять, мова, виконавчі функції, увага та перцептуально-моторні навички). Тому середній показник поширеності ЛКР серед літніх осіб був дещо меншим (5,6 %), перебуваючи в діапазоні 6 – 12 %. Серед клінічних варіантів ЛКР, поширеність неамнестичних була 3,6 %, а амнестичних – 2,0 %. Показник поширеності ЛКР не залежав від статті та раси і збільшувався з віком. Серед осіб 60 – 69 років він складав 4,5 %, у віці 70 – 79 років – 5,8 %, а у віковому діапазоні 80 – 85 років – досягав 7,1 %. Отримані у даному систематичному огляді показники розповсюдженості ЛКР були на рівні нижньої межі діапазону даних, представлених у огляді A. Ward et al. (2012). Це було обумовлено в першу чергу застосуванням більш жорстких критеріїв діагностики ЛКР. Крім того, більша поширеність неамнестичних клінічних варіантів ЛКР ніж амнестичних, на думку авторів, пов'язана з більш високим темпом трансформації саме амнестичних варіантів ЛКР у ХА, ніж неамнестичних у інші типи деменції.

Проведений нами аналіз поширеності ЛКР та його клінічних варіантів у різних географічних регіонах також продемонстрував широкі його коливання (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Показники поширеності ЛКР та його клінічних варіантів у різних географічних регіонах

Основні дані про дослідження (1)	Показник поширеності ЛКР у даній віковій когорті, % (2)	Показник поширеності амнестичних варіантів ЛКР у даній віковій когорті, %		Показник поширеності неамнестичних варіантів ЛКР у даній віковій когорті, %	
		одно-доменний (3)	багато-доменний (4)	одно-доменний (5)	багато-доменний (6)
Країни Америки					
М. J. Katz, et al. (2012) [14]:США; когорта 70+ років	21,5	11,6		9,9	
T. Juarez-Cedillo et al. (2012) [115]: Мексика; когорта 60+ років	6,45	2,41	2,56	1,18	0,3
Австралія					
P. S. Sachdev et al. (2010) [75]: Австралія; когорта 70+ років	34,8	19,3		15,5	
Країни Азії					
F. Ma et al. (2016) [114]: Китай; когорта 65+ років	11,32	4,48	2,09	4,22	0,53
K. W. Kim et al. (2011) [9]: Південна Корея; когорта 65+ років	24,1	9,7		14,4	
K. Das et al. (2007) [19]:Індія; когорта 50+ років	14,9	6,0		8,9	

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5	6
Країни Європи					
A. Di Carlo et al. (2007) [31]: Італія; когорта 65+ років	25,6	8,8	7,8	3,6	5,4
G. Pusswald et al. (2013) [116]: Австрія; когорта 65+ років	39,5	6,9	8,5	14,3	9,8
M. Dlugaj et al. (2015) [43]: Німеччина; когорта 50 – 80 років	28,7	14,9		13,8	

Представлені данні свідчать про більшу розповсюдженість ЛКР серед літніх людей в США, Західній Європі та Австралії. В цих країнах має місце порівняно високий рівень соціального захисту та медичного обслуговування населення, що позитивно впливає на тривалість життя. Так як ЛКР є патологією, залежною від віку, її поширеність у вказаних регіонах є високою. Очевидно в інших країнах (Індія, Китай, Мексика), де тривалість життя є меншою, поширеність ЛКР є більш низькою. Крім того розбіжності в оцінках розповсюдженості ЛКР та його клінічних варіантів в різних географічних регіонах, можуть бути обумовлені відсутністю уніфікованого підходу до діагностики даних розладів [76].

Показників поширеності та захворюваності основних етіологічних типів МНКР за даними епідеміологічних досліджень в доступній літературі нами виявлено не було. Це зумовлено тим, що етіологічна класифікація МНКР є відносно новою, вона була представлена в DSM-5 лише у 2013 році. Окремі дослідження стосуються питомої ваги МНКР. За етіологією найбільш поширеними вважаються: МНКР-ХА та МНКР внаслідок судинних захворювань [111], [113], [139], Серед судинних МНКР найбільш

розповсюдженням є ССМНР [111], [143]. Частка МНР-ХА знаходиться в діапазоні 42 – 65 % [113], [139]. Питома вага ССМНР становить 23 – 35 % [111], [139].

Резюмуючи наявні дані про епідеміологію МНР, можна зробити висновок, що показники поширеності та захворюваності даних розладів серед осіб похилого та старечого віку є високими та мають широкі коливання в залежності від вікових параметрів, регіону та діагностичних підходів, що використовуються у епідеміологічних дослідженнях. Тому застосування єдиних діагностичних критеріїв МНР, запропонованих у DSM-5, та розробка чітких диференціальних підходів до діагностики їх основних етіологічних типів, дозволить у майбутньому мати більш достовірні параметри поширеності, захворюваності та питомої ваги.

1.1.1 Епідеміологічні дані про ризик конверсії м'яких нейрокогнітивних розладів в деменцію

Наразі доведено, що пацієнти з МНР мають більший ризик розвитку деменції порівняно з однолітками без МНР [70], [82]. В середньому ризик конверсії МНР в маніфестну деменцію протягом одного року складає від 5 – 20 %. Протягом наступних 2–3-хроків цей показник збільшується до 60 %, а протягом наступних 6-ти років – досягає 80 % [76], [70], [79]. Ризик конверсії МНР у різні типи деменції (ХА та судинна деменція) протягом життя та щорічний коефіцієнт конверсії після 70 років був розрахований А. Mitchell et al. (2009) [86] на основі мета-аналізу даних популяційних та клінічних досліджень (табл. 1.2). Представлені дані свідчать про високий ризик конверсії МНР в маніфестну деменцію. Ризик конверсії у ХА є суттєво вищим, ніж трансформація у судинну деменцію. Популяційні показники конверсії МНР у всі типи деменцій є нижчими ніж показники, отримані у клінічних когортах пацієнтів. Тому когорта стаціонарних хворих має привертати особливу увагу з точки зору ранньої діагностики МНР.

Таблиця 1.2 – Ризик конверсії МНКР протягом життя та щорічний коефіцієнт ризику конвертації МНКР у різні форми деменцій за [86]

Тип Деменції	Ризик конверсії МНКР		Щорічний коефіцієнт конвертації МНКР	
	У клінічних дослідженнях, %	У популяції, %	У клінічних дослідженнях, %	У популяції, %
Усі типи деменцій	39,2	21,9	9,6	4,9
Хвороба Альцгеймера	33,6	28,9	8,1	6,8
Судина Деменція	6,2	5,2	1,9	1,6

У той же час існують дані, що приблизно 40 % осіб з МНКР, протягом життя ніколи не досягають рівня деменції [82]. Це означає, що превентивні стратегії у даного контингенту осіб є вкрай важливими. Тому питання диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР: МНКР-ХА та ССМНКР, як додементних стадій ХА та субкортикальної судинної деменції, можна вважати вкрай актуальним з точки зору розробки диференційованих профілактичних заходів.

1.2 Фактори ризику та протективні чинники основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів

Фактори ризику МНКР наразі знаходяться в процесі вивчення. Їх умовно поділяють на соціодемографічні, генетичні, судинні, психічні та пов'язані зі стилем життя. До соціодемографічних факторів ризику МНКР відносять: вік, стать та рівень освіти. Існує думка, що похилий вік, чоловіча стать та низький рівень освіти частіше сприяють розвитку МНКР, незалежно від етіологічного чинника [85]. В той же час, невелика кількість проведених досліджень не дозволяє стверджувати цей факт напевно [76].

До генетичних факторів ризику МНКР відносять поліморфізм гену аполіпопротеїну Е (АроЕ), розташованого на 19 хромосомі [125], [34]. Наявність алелі АроЕ $\epsilon 4$ у гомозиготних індивідуумів, особливо після 80 років, підвищує вірогідність розвитку МНКР-ХА та ХА у 15 разів [96], [85]. Крім того алель АроЕ $\epsilon 4$ асоціюється з гіперхолестеринемією та розвитком серцево-судинних захворювань [22] та судинної деменції [21], [22]. Наявність алелі АроЕ $\epsilon 2$ розглядається в якості протективного чиннику щодо когнітивних розладів у літніх осіб незалежно від етіологічного чиннику [22].

Надважливим судинним фактором ризику МНКР є гіпертонічна хвороба, що призводить до гіалінозу та склерозу артеріол і вважається основною причиною хвороби дрібних судин головного мозку [36]. Гіпертонічна хвороба є доведеним фактором ризику ССМНКР та субкортикальної судинної деменції [51], [4]. До інших судинних факторів ризику МНКР відносять цукровий діабет та підвищений індекс маси тіла, які також вважаються патогенетичними чинниками цереброваскулярних захворювань [65]. Крім того існують докази, що вказані судинні фактори мають асоціації з розвитком дегенеративних деменцій, зокрема ХА [96].

До психічних факторів ризику МНКР відносять: рекурентний депресивний розлад у молодому віці, що підвищує ризик МНКР та деменції у похилому та старечому віці [49], [74], а також посттравматичний стресовий розлад [108], наявність якого у людини асоціюють з ризиком МНКР та деменції протягом життя.

До інших можливих факторів ризику МНКР відносять фактори стилю життя, які включають у себе: не дотримування правил здорового харчування, фізична інактивність, паління та зловживання алкоголем, а також соціальний статус людини, насамперед самотність. Це підтверджено на рівні поодиноких клінічних досліджень останніх десяти років, які представлені у літературних оглядах присвячених МНКР [76], [65], [85].

Відносно протективних чинників МНКР існує думка, що екологічно чисте довкілля, здоровий спосіб життя, який передбачає вживання

середземноморської дієти, регулярну пізнавальну та фізичну діяльність, особливо на свіжому повітрі, є корисними для літньої людини, в тому числі і для запобігання розвитку МНКР та майбутньої деменції [70].

Визначення факторів ризику та протективних чинників основних етіологічних типів МНКР має важливе медико-соціальне значення, адже сучасні лікувально-профілактичні стратегії, які направлені на зниження захворюваності МНКР серед літніх осіб, розроблені переважно для судинної деменції. Вони наразі базуються на вторинній профілактиці гострих порушень мозкового кровотоку. Подібних рекомендацій щодо попередження розвитку МНКР-ХА не існує.

1.3 Основні дані про клінічну картину та сучасні критерії діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів

Сучасне розуміння МНКР базується на багаторічних дослідженнях легких / м'яких когнітивних розладів, які у 2004 році за рекомендаціями міжнародної робочої групи по вивченню ЛКР (Стокгольм, 2004) [80] були поділені на клінічні варіанти: амнестичні (одно- та багатодоменні) і неамнестичні (одно- та багатодоменні). Накопичення достатньої кількості знань щодо ЛКР у наступні роки, призвело до запровадження у 2013 році, сучасних діагностичних критеріїв та етіологічної класифікації МНКР, представлених у DSM-5.

За даним класифікатором, когнітивний дефіцит при МНКР включає помірні порушення одного або більш когнітивних доменів, які відрізняються від попереднього інтелектуального рівня, не досягають ступеня деменції, та не порушують, або порушують незначною мірою повсякденне функціонування хворого.

Кожен з етіологічних типів МНКР, за критеріями DSM-5, відрізняється від іншого характерним нейропсихологічним профілем. Диференціально-діагностичні критерії основних етіологічних типів МНКР згідно DSM-5,

засновані на порушенні пам'яті при МНКР-ХА та наявності синдрому виконавчої дисфункції при МНКР внаслідок судинних захворювань. Однак на практиці диференціювання МНКР-ХА та ССМНКР є складним клінічним завданням, насамперед тому, що спектр когнітивних порушень у літніх осіб з МНКР більш різноманітний ніж розлади пам'яті та виконавча дисфункція. Підтвердженням цього є мета-аналіз 47 публікацій, присвячених когнітивному дефіциту у літніх осіб та пацієнтів з МНКР, який був представлений В. Р. Vasquez et al. (2015) [147]. За даним оглядом, пацієнти з МНКР васкулярної та не васкулярної етіології демонстрували порушення різного ступеню в усіх когнітивних доменах без виключення (пам'ять і навчання, увага, мова, виконавча дисфункція, перцептуально-моторні навички та соціальні когніції), у порівнянні зі здоровою групою контролю. На думку авторів, подальше поглиблене вивчення особливостей когнітивного функціонування, при різних типах МНКР, дозволить розширити уяву про їх клінічні фенотипи і тим самим поліпшити диференціальну діагностику між ними.

Більш детальна інформація щодо особливостей когнітивних порушень при МНКР-ХА та ССМНКР, згідно сучасних літературних джерел, була проаналізована нами нижче.

1.3.1 Сучасні уяви про особливості порушень вищих психічних функцій при м'якому нейрокогнітивному розладі внаслідок хвороби Альцгеймера

Наявні клінічні критерії МНКР-ХА за DSM-5 включають у себе прогресуючий амнестичний синдром, який відображає дисфункцію мережі скронево-гіпокампального кола [15]. Особливістю амнестичного синдрому при МНКР-ХА вважають погіршення епізодичної пам'яті, що проявляється у вигляді порушення запам'ятовування, відстроченого пригадування та впізнавання нової інформації [53]. Незважаючи на те, що погіршення епізодичної пам'яті вважається клінічним маркером ХА, існують

докази про порушення в інших когнітивних доменах при МНКР-ХА, а саме – погіршення уваги [25], [128], а також погіршення таких когнітивних функцій як, вербальна та категоріальна швидкість [95], [88], які наразі розглядаються в структурі синдрому виконавчої дисфункції [131]. Нещодавно проведені клінічні дослідження також підтверджують дані про наявність синдрому виконавчої дисфункції в осіб на МНКР-ХА, всупереч існуючій позиції, що дані розлади з'являються лише на пізніх стадіях ХА [102], [50]. Поодинокі дослідження вказують також на погіршення зорової [148] і семантичної пам'яті та семантичних розладів мови у осіб з МНКР-ХА [128]. Також існує думка, що розлади пам'яті у пацієнтів з МНКР-ХА призводять до порушення абстрактного мислення [66] .

1.3.2 Сучасні уяви про особливості порушень вищих психічних функцій при субкортикальному судинному м'якому нейрокогнітивному розладі

Особливості когнітивного дефіциту ССМНКР у загальному вигляді відображені в клінічних критеріях МНКР внаслідок судинних захворювань у DSM-5 та детальніше в дослідницьких критеріях ЛКР з субкортикальними судинними рисами G. B. Frisoni et al. (2002) [84] та вітчизняних критеріях О. А. Левада (2014) [4]. Згідно до них основними когнітивними синдромами при ССМНКР є синдром виконавчої дисфункції, порушення уваги зі зниженням психомоторної швидкості та специфічні порушення пам'яті. Синдром виконавчої дисфункції при ССМНКР включає порушення ініціації, планування, виконання послідовних багатоетапних операцій, перемикання та абстрагування [131]. Порушення уваги має комплексний характер, і проявляється в порушенні концентрації та розподілу уваги, а також зниженням психомоторної швидкості, що проявляється в уповільненні реакцій та відповідей при когнітивних навантаженнях [142]. Синдром виконавчої дисфункції та розлади уваги відображають дисфункцію лобно-субкортикальних зв'язків [54] і є індикатором когнітивних розладів при

ССМНКР [101]. Мнестичний дефіцит, представлений менш вираженою забудькуватістю та порушенням пригадування, при відносному збереженні впізнавання вербального та невербального матеріалу і є результатом погіршення уваги, та можливо відноситься до дефекту оперативної пам'яті. Порушення розподілу уваги та розлади оперативної пам'яті окремі дослідники наразі також відносять до синдрому виконавчої дисфункції [57], [131]. Порушення в інших когнітивних доменах при ССМНКР досліджені мало. Поодинокі джерела вказують на наявність еферентної моторної (транскортикальної) афазії та динамічної і регуляторної апраксії при ССМНКР [1].

Аналіз представлених даних свідчить про більш широкий діапазон когнітивних порушень при вказаних етіологічних типах МНКР, ніж зазначені в діагностичних критеріях DSM-5. Це спонукає до поглибленого вивчення когнітивного дефіциту при МНКР-ХА та ССМНКР з метою визначення специфічних когнітивних маркерів, необхідних для диференціальної діагностики даних типів МНКР. Це також має дозволити краще зрозуміти окремі аспекти патогенезу даних розладів, які у майбутньому, можуть стати мішенями ефективної терапії.

1.4 Сучасні дані про особливості психопатологічних порушень при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів

Психопатологічні синдроми наразі не належать до складової діагностичних критеріїв DSM-5 основних етіологічних типів МНКР. Однак їх наявність у осіб з МНКР розглядається як важливий фактор трансформації даних розладів у деменцію [127], [83]. Крім того, психопатологічні синдроми при МНКР вважаються одним з провідних факторів зниження якості життя, як самих пацієнтів, так і осіб з їх оточення [92]. Це позначається на додаткових витратах часу та матеріальних ресурсів у членів сімей хворих з МНКР та призводить до значних економічних втратах для суспільства [117].

Тому оцінка психопатологічних синдромів повинна бути часткою ретельного клінічного дослідження пацієнтів з МНКР. Більш того, додавання результатів оцінки психопатологічних синдромів до когнітивних та біологічних маркерів МНКР може розширити уяви про клінічні фенотипи МНКР-ХА та ССМНКР, покращити їх диференціальну діагностику та в перспективі – терапевтичні втручання в даного контингенту пацієнтів, а також прогноз щодо конвертації в певну форму деменції.

Специфічність психопатологічних синдромів при МНКР залишається предметом дискусії. Більшість дослідників розглядають психопатологічні синдроми, насамперед депресію, як коморбідний стан, який обтяжує перебіг МНКР [110], [124]. В той же час з'являється все більше доказів того, що депресія та інші психопатологічні синдроми – тривога, апатія, дратівливість, ажитація, агресія, розгальмування, порушення сну та нічної поведінки – належать до конструкту МНКР, передують розвитку деменції та збільшують її ризик [92], [138], [71].

Дані про поширеність психопатологічних синдромів при МНКР мають широкий розмах від 35 % до 85 % [11]. Це пов'язане насамперед з демографічними особливостями досліджуваних популяцій та відсутністю уніфікованого підходу до діагностики МНКР. Найбільш поширеним психопатологічним синдромом при МНКР є депресія, розповсюдженість якої, коливається від 16 % [110], [93] до 30 % [117]. Цей факт навіть дозволив деяким дослідникам виділити депресивний ендотип МНКР, до якого належать відчуття пригніченості та марності існування у сукупності з труднощами концентрації уваги та погіршеннями епізодичної пам'яті [69].

Аналіз більшості проспективних досліджень у осіб з МНКР показав асоціацію депресії з високим ризиком розвитку ХА [11], [138]. Однак, низка дослідників довела зв'язок між наявністю депресії у осіб з МНКР та розвитком судинної деменції в майбутньому [124].

Іншими розповсюдженими психопатологічними синдромами є тривога, апатія, дратівливість, ажитація, розлади сну та нічної поведінки [118], [20]. Дані про їх поширеність при основних етіологічних типах МНКР потребують уточнення. Наразі не має єдиної думки щодо особливостей психопатологічних синдромів при різних етіологічних типах МНКР. Нещодавня робота, яка була присвячена вивченню даного питання, не показала достовірної фенотипічної різниці психопатологічних синдромів між амнестичними та неамнестичними клінічними типами ЛКР [118]. Однак результати окремих досліджень вказують на асоціації тяжкості депресії, а в деяких випадках і тривоги, з більш низкою бальною оцінкою нейропсихологічних тестів на виконавчу дисфункцію в порівнянні з оцінкою тестів на пам'ять в осіб з ЛКР [137], [138].

Вказані факти стимулюють до подальшого дослідження особливостей психопатологічних синдромів при основних етіологічних типах МНКР. Визначення специфічних психопатологічних порушень, які тісно пов'язані з патогномонічними для МНКР-ХА та ССМНКР когнітивними синдромами, дозволить розширити сучасні уяви про їх клінічні фенотипи та поліпшити процес диференціальної діагностики між ними.

1.5 Особливості неврологічних порушень при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів

Наразі неврологічні порушення найбільш вивчені у осіб, які страждають на ССМНКР. Вони описані в додаткових дослідницьких критеріях G. B. Frisoni et al. (2002) [84], які такі, що мають підтвердити діагноз ССМНКР. До них належать насамперед розлади ходьби вищого рівня (РХВР) або апраксія ходи, окремі синдроми ураження пірамідної та екстрапірамідної систем, такі як анізорефлексія та гіпокінезія, а також псевдобульбарні симптоми (дисфагія та дизартрія). Однак великомасштабних досліджень присвячених вивченню неврологічних порушень при основних

етіологічних типах МНКР у доступних літературних джерелах нами знайдено не було. Поодинокі роботи присвячені дослідженню специфічних неврологічних проявів при ССМНКР [10], [87], [3], [4]. Серед них: РХВР [10], [87], [3] та легкі пірамідні і псевдобульбарні порушення [4]. Спеціальних досліджень неврологічних розладів при МНКР-ХА за даними систематичних літературних оглядів не проводилось. Детальне вивчення даного питання має суттєвий науковий інтерес, а також практичну цінність з точки зору поліпшення диференціальної діагностики між МНКР-ХА та ССМНКР.

1.6 Особливості порушень повсякденного функціонування при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів

Одним з важливих діагностичних критеріїв МНКР за DSM-5 є відсутність порушення повсякденного функціонування, або його незначний ступінь, який виявляється при виконанні переважно складних повсякденних завдань. Аналогічний критерій діагностики має місце у МКХ-10 щодо ЛКР. Аналіз двох систематичних оглядів [78], [73], присвячених даному питанню, показав що основними порушеннями повсякденного функціонування при МНКР загалом є проблеми із вживанням ліків та при користуванні телефоном, а також труднощі при використанні побутової техніки та фінансові труднощі при оплаті рахунків, що достовірно відрізняло їх від одноліток без когнітивних розладів. Робіт, присвячених вивченню порушень повсякденного функціонування окремо при МНКР-ХА або ССМНКР, у доступних літературних джерелах нами знайдено не було. Окремі дослідження присвячені вивченню порушень повсякденного функціонування при клінічних типах МНКР [59]. Згідно з ними особи з багатодоменими клінічними варіантами МНКР мають більш тяжкі порушення повсякденного функціонування у порівнянні з однодоменими клінічними варіантами.

Останнім часом наявність порушень повсякденного функціонування при МНКР розглядається як важливий предиктор майбутньої деменції [24],

[78], [73]. Визначення особливостей порушень повсякденного функціонування у осіб з основними етіологічними типами МНКР з нашої точки зору може мати як диференціально-діагностичне так і прогностичне значення для передбачення прогресування захворювання у певний тип деменції. Крім того, вивчення патогенетичних зв'язків між порушеннями повсякденного функціонування та патогномонічними для МНКР-ХА та ССМНКР когнітивними, психопатологічними та неврологічними проявами повинне з'ясувати, які саме клінічні синдроми вносять основний внесок у функціональні розлади пацієнтів з певним типом МНКР.

1.7 Біологічні маркери основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів

Під біомаркерами розуміють анатомічні, біохімічні та фізіологічні параметри, які за даними сучасної науки відображають специфічні сторони пов'язаних із захворюванням патофізіологічних процесів та можуть бути вимірними *in vivo* [18]. Незважаючи на велику кількість проведених за останні десять років досліджень, присвячених біомаркерам МНКР, жоден з них не має абсолютної точності у діагностиці даного розладу та його етіологічних типів. Тем не менш, пошук біомаркерів МНКР має важливе подвійне значення. По-перше, їх наявність в додаток до клінічної картини має допомогти у верифікації діагнозу. По-друге, вони необхідні для ідентифікації етіології захворювання, яке лежить в основі певного типу МНКР. Це є важливим фактором для визначення майбутнього прогнозу та лікувально-профілактичної стратегії відносно певного типу деменції [104].

Аналіз літературних оглядів [90], [136], [55] показав, що наявні біологічні маркери МНКР поділяють на нейровізуалізаційні та лабораторні. Жоден з них не має достатньої чутливості та специфічності в діагностиці та диференціації МНКР-ХА і ССМНКР. Крім того більшість з них мають високу вартість та є малодоступними для повсякденної практики.

1.7.1 Біологічні маркери м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера

Патоморфологічними ознаками МНКР-ХА, як і ХА, вважають наявність позаклітинного бета-амілоїду та внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубочків, які містять гіперфосфатований тау-протеїн [103], і пов'язану з цим атрофію сірої рідини у регіонах мозку, що відповідають за пам'ять, навчання та когнітивні функції [123]. Сучасні постмортальні дослідження [91] свідчать про те, що вказані патоморфологічні елементи були також знайдені у мозку при нормальному когнітивному старінні. Однак показник щільності та розподілу нейрофібрилярних клубочків та бета-амілоїду у мозку пацієнтів з амнестичним варіантом ЛКР та ХА був значно більшим, ніж у одноліток без когнітивних розладів. Крім того, розповсюдженість та щільність нейрофібрилярних клубочків у осіб з амнестичним варіантом ЛКР була меншою ніж у пацієнтів з ХА на відміну від аналогічних параметрів бета-амілоїду, щільність і розподіл якого у мозку пацієнтів обох груп були однаковими.

До структурних змін мозку при амнестичному варіанті ЛКР і ранньої стадії ХА відносять зменшення об'єму гіпокампу, енторінальної кори [64], [35], таламусу [58] і задніх частин поясної звивини та тім'яної долі [48], [63]. З клінічної точки зору з дисфункцією даних регіонів мозку асоціюють розлади епізодичної пам'яті [45] та оптико-просторових функцій [39]. За даними мета-аналізу [94] найбільш важливим структурним біомаркером амнестичного ЛКР є атрофія медіальної частини лівої скроневої долі, а саме атрофія гіпокампу. Крім того, існують докази, що саме темп скорочення об'єму гіпокампу та енторінальної кори у осіб з амнестичним варіантом ЛКР має прогностичне значення щодо розвитку майбутньої ХА [33].

За рекомендаціями Європейської асоціації з нейронаук NINCDS – ADRDA нейровізуалізаційними маркерами МНКР-ХА вважають біомаркери

ХА [13]. Вони поділяються на 2 категорії: амілоїдні та нейродегенеративні. Амілоїдні біомаркери ХА вважають специфічними для ранніх стадій захворювання. До них належать наступні:

1) визначення підвищеного рівня бета-амілоїду в медіобазальних відділах скроневої долі за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з пітсбурскою радіоактивною речовиною (PET-PiB) [97];

2) визначення низької концентрації бета-амілоїду у лікворі [47], [30].

Нейродегенеративні біомаркери ХА вважають специфічними для пізніх стадій захворювання. До них належать наступні:

1) атрофія медіальної, базальної та латеральної зон скроневої долі білатерально, та медіальної і латеральної кори тім'яної долі за допомогою волюметричної магнітно-резонансної томографії (МРТ) [94], [136];

2) зниження метаболізму глюкози, як маркер нейрональної дисфункції та нейродегенерації, у медіальних відділах скроневої долі за даними ПЕТ з фтородезоксіглюкозою (PET-(18)F-FDG) [52], [144];

3) виявлення підвищеного рівня загального та фосфорильованого тау-протеїну у лікворі [47].

Аналіз літературних оглядів [18], [106], [38], [56] показав різну чутливість окремих маркерів ХА при МНКР-ХА. Високу чутливість довели обидві методики ПЕТ: PET-PiB (46 – 88 %) [38] та PET-(18)F-FDG (46 – 95 %) [56]. Однак визначення вказаних маркерів пов'язане з певними труднощами: висока вартість, радіоактивне опромінення пацієнтів та короткий період існування радіоактивної речовини, що дозволяє використовувати дані методики лише в спеціальних наукових установах. Помірну чутливість довели волюметрична МРТ (40 – 70 %) [109], [135], та біомаркери ліквору (35 – 67 %) [106]. Однак недоліком вивчення останніх є відносна важкість при заборі біологічного матеріалу (ліквору), пов'язана з інвазивністю процедури.

Останнім часом проводяться спроби визначення амілоїдних маркерів ХА у плазмі пацієнтів МНКР-ХА, які можуть відображати їх рівень у мозку

[27]. Основними аргументами в даному випадку є доступність забору біологічного матеріалу (плазми) та відносно низька вартість методики, які повинні забезпечити її широку доступність у звичайних медичних установах. Однак оцінка сенситивності даної методики потребує часу.

1.7.2 Біологічні маркери субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу

За даними нейровізуалізації патоморфологічними ознаками ССМНКР, як і субкортикальної судинної деменції, вважають вогнища лейкоареозу, які є наслідком мікроvasкулярного ураження білої речовини в перивентрикулярних та субкортикальних зонах мозку [120]. Вони призводять до порушення двосторонніх корково-субкортикальних зв'язків між лобними долями, насамперед префронтальною корою, та підкорковими структурами, що було встановлено за допомогою функціональної МРТ [12]. Підтвердженням цього факту є результати клініко-візуалізаційних досліджень [120], [77], [122], [2], які вказують на тісні кореляційні зв'язки між тяжкістю синдрому виконавчої дисфункції та ступенем лейкоареозу в пацієнтів з ССМНКР. Вогнища лейкоареозу зустрічаються з віком також у когнітивно здорових людей, але ступінь їх виразності та поширеність значно менші, ніж у пацієнтів ССМНКР [46].

Зважаючи на високу чутливість та специфічність, вогнища лейкоареозу були віднесені до нейровізуалізаційних маркерів ССМНКР, вказаних у дослідницьких критеріях G. B. Frisoni et al. (2002) [84]. До останніх відносять:

- 1) виражені патологічні зміни, розташовані перивентрикулярно та глибинно в білій речовині: «плямисті» (нерегулярні) ділянки зниженої щільності або дифузні симетричні ділянки зниженої щільності з нечіткими межами, що захоплюють півовальний центр, плюс, щонайменше, один лакунарний інфаркт;

2) відсутність кортикальних та / або кортикально-субкортикальних не лакунарних територіальних інфарктів у зонах суміжного кровопостачання, геморагій, що вказують на ураження великих церебральних судин, ознак нормотензивної гідроцефалії та специфічних причин ураження білої речовини (розсіяний склероз, саркоїдоз, радіаційне ураження головного мозку).

Аналіз літератури показав, що різноманітні маркери мікроvasкулярного ураження мозку в лікворі та крові лише вивчаються та наразі не застосовуються в діагностичному алгоритмі ССМНКР.

Таким чином на сучасному етапі параклінічної діагностики МНКР-ХА найбільш валідними можна вважати описані вище нейровізуалізаційні маркери та дослідження бета-амілоїду, а також загального і фосфорильованого тау-протеїну в лікворі. Для діагностики ж ССМНКР переважно використовується нейровізуалізація. Цей факт спонукає до пошуку нових, валідних та більш доступних біомаркерів зазначених етіологічних типів МНКР. У цьому аспекті може бути інформативним дослідження плазмової концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF та параметрів викликаних когнітивних потенціалів P300.

1.7.3 Рівень мозкового нейротрофічного фактору BDNF плазми як лабораторний маркер діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів

Одним з перспективних напрямків пошуку біологічних маркерів нейрокогнітивних розладів є вивчення експресії BDNF в мозку. Даний нейротрофін у дорослої людини переважно представлений у структурах гіпокампальної формації та неокортексі, у тому числі в префронтальній корі [130]. Головне призначення BDNF у постнатальному періоді полягає в регуляції механізмів нейропластичності, які лежать в основі різноманітних когнітивних процесів [129]. Так однією з важливих функцій BDNF є підтримка рівня довгострокового потенціювання (LTP) у нейронах

гіпокампу, як функції синаптичної пластичності, яка забезпечує організацію мнестичних процесів та навчання на клітинному рівні [28], [62], [134].

Зниження експресії BDNF у мозку доведено при більшості дегенеративних деменцій [132], а також – судинній деменції [29]. Докази порушення експресії BDNF у мозку при нейрокогнітивних захворюваннях отримані в посмертних зразках тканин гіпокампу, фронтальної та парієтальної кори пацієнтів з ХА [89]. При цьому зменшення експресії BDNF у мозку асоціюються з характерними патоморфологічними ознаками ХА – нейрофібрилярними включеннями тау-протеїну.

Важливо відмітити, що зниження концентрації BDNF у плазмі / сироватці відбувається паралельно зі зменшенням його мозкової експресії [67], [40], що робить даний нейротрофін зручним біологічним маркером, динаміка якого відображає зміни нейропластичних механізмів головного мозку [5], [7].

Дослідження плазмової / сироваткової концентрації BDNF при МНКР поодинокі. Переважна більшість їх проводилась при амнестичному варіанті ЛКР [41], [67], [107], а результати мають суперечливий характер. Так за одними даними [67] у пацієнтів МНКР-ХА, також як і на ранніх стадіях ХА, виявляли підвищення плазмової концентрації BDNF, відносно групи контролю. Їх розглядали як компенсаторні механізми на ранніх етапах нейродегенеративного процесу. За іншими даними суттєвої різниці між показником концентрації BDNF у крові осіб похилого віку без когнітивних розладів, та хворих з амнестичним варіантом МНКР-ХА не було [16], або реєструвалося його недостовірне зниження [41], [40]. Показано, що у хворих з МНКР-ХА, які мали генотип ApoE ε4, зниження периферичного BDNF мало позитивне предикторне значення щодо розвитку майбутньої ХА [34].

Наукових робіт присвячених вивченню рівня BDNF у крові при ССМНКР у доступних літературних джерелах нами знайдено не було. Також не має даних про порівняння рівнів даного показника при основних етіологічних типах МНКР. Тому визначення плазмових концентрацій BDNF

у хворих з ССМНКР та МНКР-ХА, а також їх порівняння на предмет диференціальної значимості в межах одного дослідження має певний науковий та прикладний інтерес і представляється актуальним.

1.7.4 Параметри потенціалу Р300 як нейрофізіологічний маркер діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів

Нейрофізіологічні дослідження історично мають визначне значення для об'єктивізації когнітивного дефіциту. Особливе місце серед них займає вивчення слухових викликаних когнітивних ЕЕГ-потенціалів (СВКП), пов'язаних з когнітивною активністю. СВКП наразі кваліфікуються як один із видів потенціалів, пов'язаних з подією (ППП). Увагу при цьому звертають переважно на латентність та амплітуду хвилі Р300 СВКП. Виміри даних параметрів демонструють високу чутливість по відношенню до ранніх стадій ХА [23], [99] та субкортикальної судинної деменції [100]. Зазначені параметри хвилі Р300 при дослідженні в умовах простого дискримінаційного тест-завдання (так званої випадкової парадигми – odd-ball paradigm) корелюють з характеристиками ранніх свідомих процесів, пов'язаних з увагою та контролем пам'яті [105]. Вони не залежать від рівня освіти індивідуума [68], що робить реєстрацію таких потенціалів зручним засобом для оцінки зниження когнітивної активності у різноманітних людських популяціях [98].

Повідомлялося, що латентність Р300 збільшується при амнестичних типах МНКР, при цьому, однак, етіологія таких розладів не встановлювалася [146], [61], [60]. У той же час відомо, що в етіологічному аспекті амнестичні типи МНКР суттєво різняться. Незважаючи на те, що більшість таких розладів прогресують та переходять у ХА, їх мультидоменні варіанти можуть бути попередньою стадією судинної деменції [76]. Роботи з вимірюванням латентності Р300, виконані з особливою увагою до різних етіологічних типів МНКР, наразі поодинокі. Так, було продемонстровано, що латентність Р300 при МНКР-ХА збільшується [98]; теж саме відмічалось і по відношенню до

ССМНКР [100]. Однак, залишається неясним, чи однаковий ступінь має збільшення латентності даного ППП при МНКР різної етіології. Враховуючи різницю анатомо-функціональних порушень, що лежать в основі МНКР-ХА та ССМНКР, можна вважати, що розлади вказаних типів МНКР різною мірою впливають на даний нейрофізіологічний параметр. Перевірка даної гіпотези має теоретичний інтерес та одночасно важливе клінічне значення. Очевидно, що її підтвердження або спростування дозволить поліпшити диференціальну діагностику основних етіологічних типів МНКР.

Відносно такого показника, як амплітуда Р300 при МНКР, узгодженої позиції дослідників наразі немає. Таким чином, даний аспект також потребує подальшого вивчення.

Враховуючи викладені вище міркування, можна вважати, що детальне вивчення латентності та амплітуди Р300 СКВП дозволить визначити диференціально-діагностичне значення цих показників для розмежування МНКР-ХА та ССМНКР, а також можливі патогенетичні механізми, які лежать в їх основі.

Висновок

Таким чином, проведений нами аналіз літературних джерел відносно нозологічної позиції, епідеміологічних аспектів, клінічної та параклінічної діагностики МНКР дають можливість зробити низку важливих висновків. МНКР є проміжною стадією між нормальним когнітивним старінням та деменцією. До основних етіологічних типів МНКР відносять МНКР-ХА та ССМНКР. Суттєве медико-соціальне значення МНКР полягає в їх значній поширеності серед осіб похилого та старечого віку в популяції та високому ризику трансформації в деменцію, особливо ХА та субкортикальну судинну деменцію.

Аналіз сучасних джерел інформації виявив ряд проблемних питань, що стосуються як фундаментальних так і прикладних аспектів вивчення МНКР.

Так, наявні нейропсихологічні критерії діагнозу з диференціально-діагностичної точки зору зосереджені на протиставленні прогресуючих розладів пам'яті при МНКР-ХА та виконавчої дисфункції при ССМНКР. У той же час особливості порушень в інших когнітивних доменах могли би стати важливими діагностичними маркерами для визначення етіологічного підтипу МНКР. З іншого боку вивчення особливостей нейропсихологічного дефіциту дасть можливість поглибити уяви про патогенез основних етіологічних типів МНКР. Дана проблема потребує свого вирішення.

На окрему увагу заслуговує вивчення у хворих з МНКР психопатологічного синдрому. Існуючі сучасні клінічні критерії діагностики МНКР не включають у себе психопатологічних синдромів, проте їх наявність у пацієнтів з МНКР погіршує якість життя не менш ніж когнітивний дефіцит. Тому вивчення особливостей психопатологічних порушень при МНКР у співвідношенні із комплексним нейропсихологічним обстеженням дозволить розширити уявлення про фенотипи МНКР-ХА та ССМНКР.

Важливим доповненням до всебічної оцінки клінічної картини основних етіологічних типів МНКР могло би стати встановлення особливостей неврологічних порушень. Тому, з'ясування того, які саме специфічні неврологічні синдроми притаманні ССМНКР, а які – МНКР-ХА ми вважали необхідним.

Цікавим, а також значущим з наукової та прикладної точок зору вважалось визначення особливостей порушень повсякденного функціонування при МНКР-ХА та ССМНКР, встановлення можливих патогенетичних зв'язків між ними та іманентним когнітивно-психопатологічним синдромом при кожному етіологічному типі МНКР, а також виявлення того, які саме клінічні синдроми МНКР вносять найбільший негативний внесок до функціональних порушень у даного контингенту хворих.

Параклінічна діагностика МНКР також належить до сфери, яка потребує суттєвого покращення. Наразі загальнодоступними є такі методи нейровізуалізації як МРТ та КТ головного мозку. Їх застосування дозволило створити критерії, за допомогою яких відрізняють мікроваскулярне ураження церебральної речовини (лакуни, лейкоареоз) від нейродегенеративного (атрофічний процес). Але в осіб похилого та старечого віку дуже часто при нейровізуалізації виявляються обидва типи ураження мозку, що також не дозволяє вважати ці методи досить ефективними маркерами диференційної діагностики різних типів МНКР. Тому пошук біологічних маркерів, які би мали високу чутливість для встановлення етіологічного діагнозу МНКР та специфічність при диференціальній діагностиці його основних етіологічних типів є вкрай важливим.

У даному аспекті перспективним може бути застосування слухових викликаних когнітивних потенціалів Р300. Наразі параметри потенціалу Р300 (латентність та амплітуда) більшою мірою застосовують для валідації наявності власне когнітивного порушення, аніж для діагностики його нозологічної приналежності. Проведення дослідження взаємозв'язків параметрів хвилі Р300 з компонентами нейропсихологічного та психопатологічного дефіциту при МНКР могло б пролити світло як на деякі сторони патогенезу даних синдромів, так і встановити додаткові маркери диференційної діагностики етіологічних типів МНКР.

Надважливим для розуміння механізмів ураження мозку при різних типах МНКР, а також збільшення чутливості та специфічності діагностики захворювання, є пошук нейропептидів, кліренс яких до кров'яного русла відображав би їх церебральну експресію та дозволяв би виявляти їх концентрації імунохімічними методами. Одним з них є експресія ростових факторів, а саме мозкового нейротрофічного фактору BDNF. Наразі отримано достатню кількість доказів про наявність зв'язку між зниженням експресії BDNF та розвитком основних типів деменцій. Це свідчить про його роль у патогенезі даних захворювань, а також про можливість

використовувати даний параклінічний параметр в якості маркера ефективності терапії. Однак лише обмежена кількість робіт присвячена визначенню рівня BDNF плазми в пацієнтів з МНКР-ХА. Щодо пацієнтів з ССМНКР дані про подібні дослідження в доступних літературних джерелах відсутні. Тому порівняльний аналіз плазмового рівня BDNF при основних етіологічних типах МНКР робить таке дослідження актуальним.

Зважаючи на приведену вище аргументацію, слід зазначити наступне. Велика кількість аспектів вивчення МНКР, не зважаючи на суттєві досягнення, далекі від свого вирішення. Дане зауваження стосується як багатьох аспектів патогенезу, так і питань діагностики, диференціальної діагностики, моніторингу ефективності терапії. Цей факт робить актуальним проведення комплексної оцінки клінічної структури основних етіологічних типів МНКР у сполученні з нейровізуалізаційними, нейрофізіологічними та імунохімічними методиками виявлення біологічних маркерів захворювання. Це дасть можливість суттєво розширити уяви про патогенез даних розладів, створити більш чіткі діагностичні та диференціально-діагностичні критерії захворювань та моніторингу ефективності терапевтичних заходів.

Створення сучасних диференціально-діагностичних критеріїв розмежування даних типів МНКР дозволить поліпшити діагностику МНКР-ХА та ССМНКР, проводити диференційоване лікування та профілактику їх прогресування у ХА та субкортикальну судинну деменцію. Крім того наявність чітких критеріїв диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР допоможе визначити їх реальну поширеність у популяції людей похилого та старечого віку, що є вкрай важливим для планування національних лікувально-профілактичних стратегій у сфері охорони здоров'я.

Список використаних джерел

1. Левада О. А Особенности когнитивных нарушений на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции в пожилом и старческом возрасте. Медицинская психология. 2013. Т. 9, № 3. (31). С. 97–103.
2. Левада О. А. Параметры нейровизуализации на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции. Таврический журнал психиатрии. 2012. Т.16, N 4 (61). С. 193–199.
3. Левада О. А. Траилин А. В, Чередниченко Н. В. Расстройства ходьбы высшего уровня на этапах формирования субкортикальной сосудистой деменции. Таврический журнал психиатрии. 2012. Т. 16, № 1 (58). С. 58–63.
4. Левада О. А. Субкортикальна судинна деменція у пацієнтів похилого та старечого віку: клінічна структура захворювання на етапах розвитку, нейробиологічні маркери прогресування та ефективності терапії : дис. доктора мед. наук : спец. 14.01.16 «Психіатрія». К., 2014. 315 с.
5. Левада О. А, Чередниченко Н. В. Мозговой нейротрофический фактор BDNF: нейробиология, маркерное значение в нейропсихиатрии. Лікарська справа. 2015. № 3–4 (1134). С. 15–25.
6. Пінчук І. Я. Геронтопсихіатрична допомога: сучасні підходи. Тернопіль :ТЗОВ «Терно-граф», 2011. 224 с.
7. Чередниченко Н. В, Левада О. А. Нарушения BDNF-зависимых механизмов нейропластичности при психических и неврологических заболеваниях, и их коррекция эсциталопрамом. Украинский неврологический журнал. 2015. № 1 (34). С. 109–114.
8. A 12-month follow-up study of people with dementia referred to general hospital liaison psychiatry services. B. Sheehan, R. Lall, H. Gage [et al.]. Age Ageing. 2013. Vol. 2, N 6. P. 786–790.

9. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. K. W. Kim, J. H. Park, M. H. Kim [et al.]. *J. Alzheimers Dis.* 2011. Vol. 23. P. 281–291.
10. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. R. Liston, J. Mickelborough, J. Bene [et al.]. *Age Ageing.* 2003. Vol. 32. P. 252–258.
11. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. R. Monastero, F. Mangialasche, C. Camarda [et al.]. *J. Alzheimers Dis.* 2009. Vol. 18, N 1. P.11–30.
12. Adult age differences in functional connectivity during executive control. D. J. Madden, M. C. Costello, N. A. Dennis [et al.]. *Neuroimage.* 2010. Vol. 52. P. 643–657.
13. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. B. Dubois, H. H. Feldman., C. Jacova [et al.]. *Lancet Neurol.* – 2014. Vol. 13. P. 614–629.
14. Age-specific and sex-specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer dementia in blacks and whites: a report from the Einstein Aging Study. M. J. Katz, R. B. Lipton, C. B. Hall [et al.]. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2012. Vol. 26, N 4. P. 335–343.
15. Altered effective connectivity of the default mode network in resting-state amnesic type mild cognitive impairment. H. Yan, Y. Zhang, H. Chen, Y. Wang [et al.]. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2013. Vol. 19. P. 400–409.
16. Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) patients are characterized by increased BDNF serum levels. F. Angelucci, G. Spalletta, F. di Iulio [et al.]. *Curr. Alzheimer. Res.* 2010. Vol. 7, N 1. P. 15–20.
17. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. R. N. Kalaria, G. E. Maestre, R. Arizaga [et al.]. *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7, N 9. P. 812–826.
18. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. ApoE4 effects on automated diagnostic classifiers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

- L. G. Apostolova, K. S. Hwang, O. Kohannim [et al.]. *Neuroimage. Clin.* 2014. Vol. 4. P. 461–72.
19. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. S. K. Das, P. Bose, A. Biswas [et al.]. *Neurology*. 2007. Vol. 68. P. 2019–2026.
 20. Apostolova L. G, Cummings J. L. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008. Vol. 25, N 2. P. 115–26.
 21. Association between APOE ϵ 4 allele and vascular dementia: the Cache County study. Y. Chuang, K. M. Hayden, M. C. Norton [et al.]. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010. Vol. 29. P. 248–253.
 22. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. Y. W. Yin, J. C. Li, J. Z. Wang, [et al.]. *Neurosci. Lett.* 2012. Vol. 514, N 1. P. 6–11.
 23. Auditory event-related potentials in subcortical vascular cognitive impairment and in Alzheimer's disease. E. G. Muscoso, E. Costanzo, O. Daniele [et al.]. *J. Neural. Transm.* 2006. Vol. 113, N 11. P. 1779–1786.
 24. Baseline disability in activities of daily living predicts dementia risk even after controlling for baseline global cognitive ability and depressive symptoms. E. B. Fauth, S. Schwartz, J. T. Tschanz [et al.]. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013. Vol. 28, N 6. P. 597–606.
 25. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2007. Vol. 21. P. 458–469.
 26. Blazer D. G. Wallace R. B. Cognitive Aging: What Every Geriatric Psychiatrist Should Know. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2016. Vol. 24. N 9. P. 776–781.
 27. Brain amyloidosis ascertainment from cognitive, imaging, and peripheral blood protein measures. L. G. Apostolova, K. S. Hwang, D. Avila [et al.]. *Neurology*. 2015. Vol. 84, N 7. P. 729–737.

28. Brain-derived neurotrophic factor facilitates glutamate and inhibits GABA release from hippocampal synaptosomes through different mechanisms. N. Canas I. T. Pereira, J. A. Ribeiro [et al.]. *Brain Res.* 2004. Vol. 1016, N 1. P. 72–78.
29. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: relationship with dementia and diabetes in the elderly population. A. Passaro, E. D. Nora, M. L. Morieri [et al.]. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015. Vol. 70, N. 3. P. 294–302.
30. Cerebrospinal fluid Abeta42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. A. C. van Harten, P. J. Visser, Y. A. Pijnenburg [et al.]. *Alzheimers Dement.* 2013. Vol. 9. P. 481–487.
31. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. A. Di Carlo, M. Lamassa, M. Baldereschi [et al.]. *Neurology.* 2007. Vol. 68, N 22. P. 1909–1916.
32. Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC) The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration [E-resource]. P. S. Sachdev, D. M. Lipnicki, N. A. Kochan [et al.]. *PLoS One.* 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
33. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. C. R. Jack, M. M. Shiung, J. L. Gunter [et al.]. *Neurology.* 2004. Vol. 62. P. 591–600.
34. Conversion from MCI to AD in patients with the APOE ϵ 4 genotype: Prediction by plasma HCY and serum BDNF. L. Zheng, X. Kong, Y. Cui, [et al.]. *Neurosci. Lett.* 2016. Vol. 626. P. 19–24.
35. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. L. G. Apostolova, R. A. Dutton, I. D. Dinov [et al.]. *Arch. Neurol.* 2006. Vol. 63. P. 693–699.
36. Coronary heart disease is associated with non-amnestic mild cognitive impairment. R. O. Roberts, D. S. Knopman, Y. E. Geda [et al.]. *Neurobiol. Aging.* 2010. Vol. 31. P. 1894–1902.

37. Cotter V. T. The burden of dementia. *Am. J. Manag. Care.* 2007. Vol. 13, N 8. P. 193–197.
38. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) [E-resource]. S. Zhang, N. Smailagic, C. Hyde [et al.]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
39. Davachi L, Mitchell J. P, Wagner A. D. Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100, N 4. P. 2157–2162.
40. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease: a meta-analysis study (N=7277) [E-resource]. X. Y. Qin, C. Cao, N. X. Cawley [et al.]. *Mol. Psychiatry.* 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
41. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly Korean with dementia. J. G. Lee, B. S. Shin, Y. S. You [et al.]. *Psychiatry Investig.* 2009. Vol. 6, N 4. P. 299–305.
42. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study. H. Agüero-Torres, L. Fratiglioni, Z. Guo [et al.]. *Am. J. Public. Health.* 1998. Vol. 88, N 10. P. 1452–1456.
43. Depression and mild cognitive impairment in the general population: results of the Heinz Nixdorf recall study. M. Dlugaj, A. Winkler, N. Dragano [et al.]. *J. Alzheimers Dis.* 2015. Vol. 45, N 1. P. 159–174.
44. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. [Fifth ed.]. Washington : DC, American Psychiatric Publishing. 2013. 970 p.
45. Dickerson B. C, Eichenbaum H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010. Vol. 35, N 1. P. 86–104.
46. Difference of the hippocampal and white matter microalterations in MCI patients according to the severity of subcortical vascular changes:

- neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging. Y. S. Shim, B. Yoon, Y. M. Shon [et al.]. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008. Vol. 110, N 6. P. 552–561.
47. Different profiles of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in controls and subjects with subjective memory complaints. A. Antonell, J. Fortea, L. Rami [et al.]. *J. Neural. Transm.* 2011. Vol. 118. P. 259–262.
 48. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. C. Y. Lo, P. N. Wang, K. H. Chou [et al.]. *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30, N 50. P. 16876–16885.
 49. Dotson V. M, Beydoun M. A, Zonderman A. B. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010. Vol. 75, N 1. P. 27–34.
 50. Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: a multicenter study [E-resource]. M. E. Blanco, S. I. Ugarriza, M. X. Elcoroaristizabal [et al.]. *BMC Neurol.* 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
 51. Epidemiology, Co-Morbidities, and Medication Use of Patients with Alzheimer's Disease or Vascular Dementia in the UK. P. Imfeld, Y. B. Brauchli Pernus, S. S. Jick [et al.]. *J. Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 35, N 3. P. 565–573.
 52. Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. K. Herholz, S. Westwood, C. Haense, G. Dunn. *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 1218–1226.
 53. Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: A preliminary investigation [E-resource]. M. Irish, B. A. Lawlor, R. F. Coen, S. M. O'Mara. *BMC Neurosci.* 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
 54. Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white matter tracts. R. Grambaite, P. Selnes, I. Reinvang [et al.]. *J. Alzheimer's Dis.* 2000. Vol. 27. P. 453–462.

55. Exercise-Related Changes of Networks in Aging and Mild Cognitive Impairment [E-resource]. P. Huang, R. Fang, B.-Y. Li, S.-D. Chen. *Brain Front. Aging Neurosci.* 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
56. 18F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) [E-resource]. N. Smailagic, M. Vacante, C. Hyde [et al.]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
57. Fuster J. M. Physiology of executive function: the perception-action cycle. *Principles of Frontal Lobe Function*. [ed. by D. T. Stuss, R. T. Knight]. Oxford University Press, 2002. P. 96–109.
58. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. G. B. Karas, P. Scheltens, S. A. Rombouts [et al.]. *Neuroimage*. 2004. Vol. 23, N 2. P. 708–716.
59. Gold D A. An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2012. Vol. 34, N 1. P. 11–34.
60. Golob E. J, Irimajiri R, Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain*. 2007. Vol. 130. P. 740–752.
61. Golob E. J, Johnson J. K, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin. Neurophysiol.* 2002. Vol. 113. P. 151–161.
62. Gooney M, Lynch M. A. Long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat hippocampus is accompanied by brain-derived neurotrophic factor-induced activation of TrkB. *J. Neurochem.* 2001. Vol. 77, N 5. P. 1198–1207.
63. Grey-matter atrophy in Alzheimer's disease is asymmetric but not lateralized. S. Derflinger, C. Sorg, C. Gaser [et al.]. *J. Alzheimers Dis.* 2011. Vol. 25, N 2. P. 347–357.

64. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. C. Pennanen, M. Kivipelto, S. Tuomainen [et al.]. *Neurobiol. Aging*. 2004. Vol. 25. P. 303–310.
65. Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin. Geriatr. Med*. 2014. Vol. 30, N 3. P. 421–442.
66. Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and mild cognitive impairment. F. K. Sudo, G. S. Alves, C. E. Alves, [et al.]. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2010. Vol. 68. P. 179–184.
67. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. M. C. Faria, G. S. Gonçalves, N. P. Rocha [et al.]. *J. Psychiatr. Res*. 2014. Vol. 53. P. 166–172.
68. Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. B. F. O'Donnell, S. F. Faux, R. W. McCarley [et al.]. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. Vol. 52. P. 544–549.
69. Johnson L. A, Hall J. R, O'Bryant S. E. A depressive endophenotype of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [E-resource]. *PLoS One*. 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
70. Langa K. M. Levine D. A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 2014. Vol. 312, N 23. P. 2551–2561.
71. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. K. Steenland, C. Karnes, R. Seals [et al.]. *J. Alzheimers Dis*. 2012. Vol. 31, N 2. P. 265–275.
72. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int. Psychogeriatr*. 1994. Vol. 6. P. 63–68.
73. Lindbergh C. A, Dishman R. K, Miller L. S. Functional Disability in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol. Rev*. 2016. Vol. 26, N 2. P. 129–159.
74. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. The presence of behavioral and psychological symptoms and progression to dementia in the

- cognitively impaired older population. R. M. van der Linde, B. C. Stephan, F. E. Matthews [et al.]. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013. Vol. 28. P. 700–709.
75. Memory and Ageing Study Team. The Sydney Memory and Ageing Study (MAS): methodology and baseline medical and neuropsychiatric characteristics of an elderly epidemiological non-demented cohort of Australians aged 70-90 years. P. S. Sachdev, H. Brodaty, S. Reppermund [et al.]. *Int. Psychogeriatr.* 2010. Vol. 22, N 8. P. 1248–1264.
 76. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. R. C. Petersen, B. Caracciolo, C. Brayne [et al.]. *J. Intern. Med.* 2014. Vol. 275, N 3. P. 214–228.
 77. Mild cognitive impairment after lacunar infarction: voxel-based morphometry and neuropsychological assessment. M. Grau-Olivares, D. Bartrés-Faz, A. Arboix [et al.]. *Cerebrovasc. Dis.* 2007. Vol. 23, N 5-6. P. 353–361.
 78. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review [E-resource]. K. Jekel, M. Damian, C. Wattmo [et al.]. *Alzheimers Res. Ther.* 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
 79. Mild cognitive impairment and its management in older people. S. A. Eshkoor, T. A. Hamid , C. Y. Mun , C. K. Ng. *Clin. Interv. Aging.* 2015. Vol. 10. P. 687–693.
 80. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. B. Winblad, K. Palmer, M. Kivipelto [et al.]. *J. Intern. Med.* – 2004. Vol. 256, N 3. P. 240–246.
 81. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. A. Ward, H. M. Arrighi, S. Michels, J. M. Cedarbaum. *Alzheimers Dement.* 2012. Vol. 8, N 1. P. 14–21.
 82. Mild cognitive impairment, from theory to practical intervention: "Camminando e leggendo... ricordo" (Walking and reading... I remember), an action plan. The Treviso Dementia (TREDem) Registry M. Gallucci,

- M. Mazzetto, P. Spagnolo [et al.]. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2016. Vol. 52, N 2. P. 240–248.
83. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. T. J. Hwang, D. L. Masterman, F. Ortiz [et al.] *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2004. Vol. 18, N 1. P. 17–21.
 84. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. G. B. Frisoni, S. Galluzzi, L. Bresciani [et al.]. *J. Neurol.* 2002. Vol. 249, N 10. P. 1423–1432.
 85. Mild Neurocognitive Disorder: An Old Wine in a New Bottleю. G. B. Stokin, J. K. Roesch, R. C. Petersen, Y. E. Geda. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2015. Vol. 23, N 5. P. 368–376.
 86. Mitchell A. Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009. Vol. 119, N 4. P. 252–265.
 87. Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. J. Verghese, C. Wang, R. B. Lipton, R. Holtzer. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. Vol. 68, N. 4. P. 412–418.
 88. Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment. J. H. Kramer, A. Nelson, J. K. Johnson, [et al.]. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006. Vol. 22. P. 306–311.
 89. Murer M. G, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 2001. Vol. 63, N 1. P. 71–124.
 90. Neuroanatomic changes and their association with cognitive decline in mild cognitive impairment: a meta-analysis. T. N. Jockschat, A. Kleiman, J. B. Schulz [et al.]. *Brain Struct. Funct.* 2012. Vol. 217, N 1. P. 115–125.
 91. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. A. L. Guillozet, S. Weintraub, D. C. Mash, M. M. Mesulam. *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60. P. 729–736.

92. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. F. Stella, M. Radanovic, M. L. Balthazar [et al.]. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2014. Vol. 27, N 3. P. 230–235.
93. Neuropsychological correlates of self-reported depression and self-reported cognition among patients with mild cognitive impairment. J. M. Bruce., R. Bhalla, H. J. Westervelt [et al.]. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2008. Vol. 21. P. 34–40.
94. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies [E-resource]. L. K. Ferreira, B. S. Diniz, O. V. Forlenza [et al.]. *Neurobiol. Aging*. 2009. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
95. Nonepisodic memory deficits in amnesic MCI. A. Economou, S. G. Papageorgiou, C. Karageorgiou, D. Vassilopoulos. *Cogn. Behav. Neurol.* 2007. Vol. 20. P. 99–106.
96. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. M. Kivipelto, T. Ngandu, L. Fratiglioni [et al.]. *Arch. Neurol.* 2005. Vol. 62, N. 10. P. 1556–1560.
97. Oh H, Jagust W. J. Frontotemporal network connectivity during memory encoding is increased with aging and disrupted by beta-amyloid. *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. P. 18425–18437.
98. P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia [E-resource]. M. A. Parra, L. L. Ascencio, H. F. Urquina [et al.]. *Front. Neurol.* 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
99. P300 latency and amplitude in Alzheimer's disease: a systematic review. R. V. Pedroso, F. J. Fraga, D. I. Corazza [et al.]. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2012. Vol. 78, N 4. P. 126–132.
100. P300 potential parameters at the stages of formation of the subcortical vascular dementia in elderly [Article in Russian]. O. A. Levada, A. V. Trailin, A. L. Kvitka, O. V. Stolbinskaia. *Lik. Sprava*. 2014. Vol. 1-2. P. 60–66.

101. Patterns of neuropsychological impairment in MCI patients with small subcortical infarcts or hippocampal atrophy. G. Gainotti, M. Ferraccioli, M. G. Vita, C. Marra. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2008. Vol. 14. P. 611–619.
102. Patterns of Cognitive Decline Prior to Dementia in Persons with Mild Cognitive Impairment. S. Cloutier, H. Chertkow, M. J. Kergoat, S. Gauthier [et al.]. *J. Alzheimers Dis.* 2015. Vol. 47, N 4. P. 901–913.
103. Perl D. P. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt. Sinai. J. Med.* 2010. Vol.77. P. 32–42.
104. Petersen R C. Mild Cognitive Impairment. [E-resource]. Continuum. 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
105. Picton T. W. The P300 wave of the human event-related potential. *J. Clin. Neurophysiol.* 1992. Vol. 9, N 4. P. 456–479.
106. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) [E-resource]. C. Ritchie, N. Smailagic, A. H. Noel-Storr [et al.]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
107. Plasma BDNF levels associate with Pittsburgh compound B binding in the brain. K. S. Hwang, A. S. Lazaris, J. A. Eastman [et al.]. *Alzheimer's Dement.* 2015. Vol. 1, N 2. P. 187–193.
108. Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. K. Yaffe, E. Vittinghoff, K. Lindquist, [et al.]. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. Vol. 67, N 6. P. 608–613.
109. Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnestic and nonamnestic MCI. S. J. Vos, I. A. van Rossum, F. Verhey [et al.]. *Neurology.* 2013. Vol. 80. N 12. P. 1124–1132.
110. Prevalence and associated behavioral symptoms of depression in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease. S. Van der Mussele, K. Bekelaar, Le Bastard. [et al.]. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013. Vol. 28, N 9. P 947–958.

111. Prevalence and cognitive performances of vascular cognitive impairment no dementia in Japan: the Osaki-Tajiri Project. H. Ishii, K. Meguro, S. Yamaguchi [et al.]. *Eur. J. Neurol.* 2007. Vol. 14. P. 609–616.
112. Prevalence of DSM-5 Mild Neurocognitive Disorder in dementia-free older adults – Results of the population-based LIFE-Adult-Study [E-resource]. T. Luck, F. S. Then, M. L. Schroeter [et al.]. *The American journal of psychiatry*. 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
113. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: A cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study [E-resource]. D. Ding, Q. Zhao, Q. Guo [et al.]. *Alzheimers Dement.* 2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
114. Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Its Subtypes among Chinese Older Adults: Role of Vascular Risk Factors. F. Ma, T. Wu, J. Zhao [et al.]. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2016. Vol. 41, N (5–6). P. 261–272.
115. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Mexican population. T. Juarez-Cedillo, R. Sanchez-Arenas, S. Sanchez-Garcia [et al.]. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2012. Vol. 34, N (5–6). P. 271–281.
116. Prevalence of mild cognitive impairment subtypes in patients attending a memory outpatient clinic-comparison of two modes of mild cognitive impairment classification. Results of the Vienna Conversion to Dementia Study. G. Pusswald, D. Moser, A. Gleiss [et al.]. *Alzheimers Dement.* 2013. Vol. 9, N 4. P. 366–376.
117. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms and Their Association with Functional Limitations in Older Adults in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. T. Okura, B. L. Plassman, D. C. Steffens [et al.]. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010. Vol. 58, N 2. P. 330–337.
118. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in CIND and Its Subtypes: The Cache County Study. M. E. Peters, P. Rosenberg, M. Steinberg [et al.]. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2012. Vol. 20, N 5. P. 416–424.

119. Prevalence of psychiatric symptoms and mental disorders detected in primary care in an elderly Spanish population. The PSICOTARD Study: preliminary findings. J. Olivera, S. Benabarre, T. Lorente [et al.]. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008. Vol. 23, N 9. P. 915–921.
120. Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. S. Bombois, S. Debette, X. Delbeuck [et al.]. *Stroke*. 2007. Vol. 38, N 9. P. 2595–2597.
121. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. R. C. Kessler, W. T. Chiu, O. Demler [et al.]. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. Vol. 62, N 6. P. 617–627.
122. Progressive gray matter atrophy in lacunar patients with vascular mild cognitive impairment. M. Grau-Olivares, A. Arboix, C. Junqué [et al.]. *Cerebrovasc. Dis.* 2010. Vol. 30, N 2. P. 157–166.
123. Reddy P. H, McWeeney S. Mapping cellular transcriptomes in autopsied Alzheimer's disease subjects and relevant animal models. *Neurobiol. Aging*. 2006. Vol. 27. P. 1060–1077.
124. Richard E, Reitz C, Honig L. H. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol*. 2013. Vol. 70, N 3. P 374–382.
125. Riedel B. C, Thompson P. M, Brinton R. D. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2016. Vol. 160. P.134–147.
126. Roses A. D. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Med.* 1996. Vol. 47. P. 387–400.
127. Sachs-Ericsson N, Blazer D. G. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging Ment. Health*. 2015. Vol. 19, N 1. P. 2–12.
128. Saunders N. L, Summers M. J. Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 2010. Vol. 32. P. 350–357.

129. Schinder A. F, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. Trends. Neurosci. 2000. Vol. 23, N 12. P. 639–645.
130. Schindowski K, Belarbi K, Buee L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. Genes Brain Behav. 2008. Vol. 7, N 1. P. 43–56.
131. Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. J. Brandt, E. Aretouli, E. Neijstrom, [et al.]. Neuropsychology. 2009. Vol. 23. P. 607–618.
132. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases [E-resource]. M. Ventriglia, R. Zanardini, C. Bonomini [et al.]. Biomed. Res. Int. 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
133. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. S. Todd, S. Barr, M. Roberts [et al.]. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2013. Vol. 28, N 11. P. 1109–1124.
134. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. J. N. Jovanovic. A. J. Czernik, A. A. Fienberg [et al.]. Nat. Neurosci. 2000. Vol. 3, N 4. P. 323–329.
135. T1rho MRI and CSF biomarkers in diagnosis of Alzheimer's disease. M. Haris, S. K. Yadav, A. Rizwan. [et al.]. Neuroimage Clin. 2015. Vol. 7. P. 598–604.
136. Tabatabaei-Jafari H, Shaw M. E, Cherbuin N. Cerebral atrophy in mild cognitive impairment: A systematic review with meta-analysis. Alzheimers Dement. 2015. Vol. 1, N 4. P. 487–504.
137. The association between depressive mood and cognitive performance in an elderly general population – the MEMO Study. B. T. Baune, T. Suslow, A. Engelen [et al.]. Dem. Geriatr. Cog. Dis. 2006. Vol. 22. P. 142–149.
138. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. P. B. Rosenberg, M. M. Mielke, B. S. Appleby [et al.]. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2013. Vol. 21, N 7. P. 685–695.

139. The Gothenburg MCI study: Design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. A. Wallin, A. Nordlund, M. Jonsson [et al.]. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36, N 1. P. 114–131.
140. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 1993. 263 p.
141. The Longitudinal Aging Study Amsterdam: cohort update 2016 and major findings. E. O. Hoogendijk, D. J. Deeg, J. Poppelaars [et al.]. *Eur. J. Epidemiol.* 2016. Vol. 31, N 9. P. 927–945.
142. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. A. Miyake, N. P. Friedman, M. J. Emerson [et al.]. *Cogn. Psychol.* 2000. Vol. 41. P. 49–100.
143. Tomimoto H. Subcortical vascular dementia: significance in the differential diagnosis of dementia. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011. Vol. 51, N 11. P. 940–942.
144. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. C. R. Jack, D. S. Knopman, W. J. Jagust [et al.]. *Lancet Neurol.* 2013. Vol. 12. P. 207–216.
145. United Nations Organization. World population ageing: 1950–2100. New York: U. N. P. o. Ageing, United Nations, 2001. www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502100/. Accessed 29 July 2015.
146. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. T. Frodl, H. Hampel, G. Juckel, [et al.]. *Psychophysiology*. 2001. Vol. 39. P. 175–181.
147. Vasquez B. P, Zakzanis K. K. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *J. Neuropsychol.* 2015. Vol. 9, N 1. P. 109–136.

148. Visual personal familiarity in amnestic mild cognitive impairment [E-resource]. L. Jurjanz, M. Donix, E. C. Amanatidis [et al.]. PLoSOne. 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
149. Wimo A. Winblad B, Jönsson L. An estimate of total worldwide societal costs of dementia in 2005. *Alzheimers Dement*. 2007. Vol. 3, N 2. P. 81–91.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ТА МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

2.1 Дизайн, організація та процедура дослідження

Дизайн дослідження передбачав скринінг (формування вибірки) та два порівняльних етапи: 1) розподіл на клінічні групи і групу контролю та 2) диференціальну діагностику (між клінічними групами).

Клінічна частина дослідження була проведена на базі неврологічного та кардіологічного відділень КЗ «Центральна лікарня Комунарського району» м. Запоріжжя. Додаткові обстеження (КТ / МРТ головного мозку, СВКП, визначення рівня BDNF плазми крові) здійснювали у ліцензованих МОЗ України приватних медичних закладах: ПП «Юнімед», ТОВ Лікувально-діагностичний центр «Діасервіс», ТОВ Лікувально-діагностичний центр «Bioline». Термін виконання дослідження: 2013 – 2016 роки.

Етап дослідження, на якому порівнювали клінічні та параклінічні характеристики пацієнтів з МНКР та осіб БКР, відповідав case-control дизайну [36]. Порівняння динаміки параметрів, що вивчалися, після проведених втручань або без них, проводилося згідно до рекомендацій щодо спостережних досліджень Європейської Директиви з клінічних досліджень [20]. Призначення медикаментозної терапії ґрунтувалося на медичних показах і висновку лікаря-дослідника, але не було поставлене в залежність від рішення включити пацієнта в дослідження.

Дослідження було схвалене комісією з питань етики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Пацієнти давали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дані

заносилися до спеціального протоколу, а цифрова їх частина – до електронних таблиць “STATISTICA 6,0” Windows для статистичної обробки.

2.1.1 Критерії відбору учасників дослідження

Для відбору до груп МНKP хворі мали відповідати загальним критеріям МНKP за DSM-5 [19] (наведені нижче) та ЛKP за МКХ-10 [40].

Загальні критерії МНKP за DSM-5 [19]:

A. Є дані про наявність незначного когнітивного зниження відносно попереднього рівня в одному чи більше когнітивних доменів (уваги, виконавчих функцій, навчання та пам'яті, мови, перцептивно-моторних чи соціальних когніцій), які ґрунтуються на:

1. Скаргах самого пацієнта, даних обізнаного інформанта або клініциста про наявність м'якого зниження когнітивних функцій;
2. Незначному порушенні когнітивних процесів, яке задокументоване за допомогою стандартизованих нейропсихологічних тестів, або у випадку їх відсутності, інших кількісних клінічних досліджень.

B. Когнітивний дефіцит не порушує незалежності у повсякденному житті (наприклад, складні види повсякденної активності, такі як сплата рахунків чи прийом медикаментів збережені, але для їх здійснення необхідно прикладати більше зусиль, застосовувати компенсаторні стратегії або створювати умови).

C. Когнітивний дефіцит не займає місце в структурі делірію.

D. Когнітивний дефіцит не може бути краще пояснений наявністю іншого психічного розладу (такого як великий депресивний епізод, шизофренія).

Для відбору в групу МНKP-XA пацієнти мали відповідати DSM-5 критеріям можливого МНKP-XA.

DSM-5 критерії МНKP-XA [19].

A. Критерії відповідають таким щодо МНKP.

В. Має місце непомітний початок та поступове прогресування порушень в одному чи більше когнітивних доменах.

С. Критерії відповідають таким щодо вірогідної чи можливої ХА.

Вірогідна ХА діагностується якщо є відомості про генетичні мутації, що спричиняють ХА, з сімейного анамнезу або генетичного тестування.

Можлива ХА діагностується якщо немає відомостей про генетичні мутації, що викликають ХА, з сімейного анамнезу або генетичного тестування, та мають місце всі три з перерахованих нижче ознак:

1. Наявність чітких даних про зниження пам'яті, можливостей навчатися.
2. Неухильне прогресування, поступове зниження когніцій без тривалих плато.
3. Немає даних про змішану етіологію (тобто, відсутні інші нейродегенеративні або цереброваскулярні захворювання, чи інші неврологічні, психічні, системні захворювання, здатні викликати когнітивне зниження).

Д. Даний розлад не може бути краще пояснений наявністю цереброваскулярного захворювання, іншого нейродегенеративного захворювання, ефектами психоактивних речовин, або іншого неврологічного, психічного чи системного захворювання.

Для відбору в групу ССМНКР пацієнти мали відповідати DSM-5 критеріям вірогідного, візуалізаційно підтвердженого судинного МНКР та критеріям ЛКР з субкортикальними судинними рисами G. B. Frisoni et al. (2002) [23].

DSM-5 критерії судинного МНКР [19].

А. Критерії відповідають таким щодо МНКР.

В. Наявність клінічних ознак, що відповідають судинній етіології, які підтверджуються всіма нижче перерахованими ознаками:

1. Початок когнітивного дефіциту за часом пов'язаний з однією або більшою кількістю цереброваскулярних подій.

2. Докази про переважні порушення уваги (включаючи швидкість обробки інформації) та фронто-виконавчих функцій.

С. Присутні докази наявності цереброваскулярного захворювання з анамнезу, клінічного дослідження та / або нейровізуалізації, які можна вважати достатніми для пояснення нейрокогнітивного дефіциту.

Д. Наявні симптоми не можуть бути краще пояснені іншим мозковим захворюванням або системним розладом.

Вірогідний судинний МНКР має бути встановлений, якщо наявний один з нижче перерахованих критеріїв; в іншому випадку встановлюється діагноз можливого судинного МНКР:

1. Клінічні критерії підкріплюються даними нейровізуалізації про суттєві паренхіматозні ушкодження, пов'язані з цереброваскулярним захворюванням (нейровізуалізаційно підтверджений діагноз).

2. Нейрокогнітивні синдроми у часі пов'язані з однією або більшою кількістю цереброваскулярних подій.

3. Одночасно є клінічні та генетичні докази наявності цереброваскулярного захворювання (такого як церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією).

Можливий судинний МНКР діагностують у випадку, коли наявні клінічні критерії, але дані нейровізуалізації відсутні, або не встановлено часового зв'язку з однією чи більшою кількістю цереброваскулярних подій.

Критерії ЛКР з субкортикальними судинними рисами G. B. Frisoni et al. (2002) [23].

I. Основні діагностичні критерії.

A. Когнітивні синдроми:

1. Синдром виконавчої дисфункції: порушення здатності до формування та утримання мети, ініціювання, планування, організації, послідовного виконання завдання, зміни порядку його виконання за необхідності, абстрагування;

2. Дефіцит пам'яті (може бути незначним), який представлений порушенням пригадування, нетяжкою забудькуватістю, відносним збереженням впізнавання, покращенням пригадування при наявності підказок;

3. Синдром виконавчої дисфункції та мнестичний дефіцит є суттєвим погіршенням відносно попереднього рівня. В то же час вони не призводять до порушень у комплексних видах повсякденної діяльності та соціальної активності.

В. Цереброваскулярне захворювання.

1. Наявність клінічно значущого цереброваскулярного захворювання за даними нейровізуалізації:

а) поширені перивентрикулярні та субкортикальні вогнища ураження білої речовини мозку: «плямисті» або дифузні симетричні ділянки низької щільності (проміжна щільність між нормальною білою речовиною та щільністю цереброспінальної рідини) з нечіткими межами, що захоплюють семіовальний центр плюс щонайменше один лакунарний інфаркт;

б) відсутність кортикальних та / або кортикально-субкортикальних нелакунарних територіальних інфарктів та інфарктів у зонах суміжного кровопостачання, геморагій, що вказують на ураження великих церебральних судин, ознак нормотензивної гідроцефалії та специфічних причин ураження білої речовини (розсіяний склероз, саркоїдоз, радіаційне ураження головного мозку)

2. Наявність у клінічному статусі або в анамнезі вогнищевої неврологічної симптоматики як прояву судинного ураження головного мозку: геміпарезу, слабкості нижньої м'язової мускулатури, рефлексу Бабінського, сенсорного дефіциту, дизартрії, порушень ходи, екстрапірамідної симптоматики, що відповідають субкортикальним ураженням.

II. Клінічні прояви, що підтверджують діагноз.

A. Епізоди незначних уражень верхнього мотонейрону у вигляді м'язової слабкості, асиметрії рефлексів, незграбності рухів.

В. Поява на ранніх етапах захворювання порушень ходи (хода маленькими кроками, «магнітна» хода, апраксія ходи або паркінсонічна хода).

С. Вказівки в анамнезі на нестійкість та часті неспровоковані падіння.

Д. Поява на ранніх етапах захворювання частого сечовипускання, імперативних позовів до нього, що не можна пояснити урологічними захворюваннями.

Е. Дизартрія, дисфагія, екстра пірамідні прояви (гіпокінезія, ригідність).

Ф. Поведінкові, психологічні симптоми, такі як депресія, зміни особистості, нетримання емоційних реакцій, психомоторна загальмованість.

III. Прояви, що роблять діагноз сумнівним або маловірогідним.

А. Поява на ранніх етапах захворювання порушень пам'яті, прогресуюче зростання порушень пам'яті та інших когнітивних функцій, таких як мова (транскортикальна моторна афазія), моторних навичок (апраксія), перцепції (агнозія), у разі відсутності за даними нейровізуалізації вогнищ, що пояснюють причину цих розладів.

Б. Відсутність клінічно значущих цереброваскулярних порушень за даними комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії.

2.1.2 Критерії не включення в дослідження

Критеріями не включення в дослідження були: 1) розлади свідомості на момент обстеження (делірій та ін.); 2) наявність в анамнезі інших психічних розладів, що можуть спричинити порушення когніцій (шизофренія, депресія); 3) структурні ураження головного мозку (травми, пухлини та ін.); 4) наявність клініко-параклінічних ознак інших дементуючих дегенеративних захворювань (хвороба Паркінсона, хорея Гентінгтона, тощо); 5) вживання будь-яких психоактивних речовин, в тому числі прийом лікарських засобів; 6) системні розлади, що потенційно можуть викликати когнітивні розлади (гіпотиреоз, дефіцит вітаміну В12, фолатів та ін.); 7) декомпенсація

соматичної патології; 8) клініко-параклінічні свідчення про наявність макроангіопатичних уражень речовини головного мозку (вогнищеві пошкодження більші за 1,5 см в діаметрі).

2.2 Клінічний протокол

Комплексне клінічне дослідження включало: 1) анамнестичну частину, 2) нейропсихологічне дослідження, 3) психопатологічне дослідження, 4) вивчення неврологічних розладів, 5) оцінку порушень активності в повсякденному житті.

2.2.1 Анамнестична частина протоколу

Відомості до неї збирали від самого хворого або учасника (у випадку групи контролю) та надійного інформанта. Аналізували: скарги хворого, гендерно-вікові характеристики, рівень освіти учасників, соціальний статус (перебування в шлюбі, самотність, наявність підтримки родичів чи близьких), відомості про тривалість когнітивних порушень, тип їх перебігу, наявність захворювань, що могли бути факторами ураження головного мозку.

2.2.2 Нейропсихологічне дослідження

Для даної частини протоколу застосовували вітчизняні та міжнародні тести і шкали, валідні по відношенню до оцінки кількісних та якісних характеристик когнітивних порушень.

Тяжкість когнітивного дефіциту в групах порівняння (МНКР-ХА, ССМНКР, БКР) оцінювали за допомогою короткої шкали дослідження

психічного статусу (*MMSE*) [21] (додаток А, табл. А.1) та клінічної рейтингової шкали деменції (*CDR*) [26] (додаток А, табл. А.2).

До груп МНКР-ХА та ССМНКР відбирали пацієнтів з показниками виконання шкали *MMSE* від 27 до 24 балів, до групи БКР – від 28 до 30 балів, відповідно до рекомендацій I. Hamrick et al., (2013) [22]. Хворі з більш тяжкими когнітивними порушеннями не включалися в дослідження як такі, що ймовірно мають деменцію [34].

Згідно до сучасних систематичних досліджень шкала *MMSE* має суттєві можливості для виявлення мінімальних субкортикальних судинних когнітивних порушень [35] а також для відокремлення пацієнтів з МНКР від деменцій різної етіології [24].

За *Клінічною рейтинговою шкалою деменції (Clinical dementia rating scale, CDR)* [26] групи МНКР-ХА та ССМНКР мали відповідати показнику 0,5 бали. Даний показник застосовувався у великих популяційних дослідженнях для відокремлення пацієнтів з МНКР [30], [31]. Він характеризується: постійною легкою забудькуватістю; неповним відтворенням подій, повною орієнтацією, за виключенням легкої дезорієнтації у часі; легкими труднощами у вирішенні проблем, узагальненні, визначенні подібностей та відмінностей; незначними порушеннями соціальної діяльності; мінімальними розладами у домашніх справах та інтелектуальних видах діяльності; повним самообслуговуванням. У осіб групи БКР всі вище зазначені показники мали бути повністю збереженими (показник 0 балів за *CDR*).

Параметри уваги вивчали за допомогою субтесту «серія сімок» зі шкали *MMSE* (додаток А, табл. А.1) та *таблиць Шульте* [1]. В останньому тесті обстежуваній особі по черзі пропонували п'ять таблиць, на яких у довільному порядку розташовані числа від 1 до 25. Обстежуваний відшукував, показував та називав числа у порядку їх зростання. Пробу повторювали з п'яти різними таблицями. Вимірювали час (у секундах),

затрачений на кожну таблицю. За допомогою даного тесту обчислювали показник ефективності роботи (EP).

EP обчислювали за формулою:

$$EP = (T_1 + T_2 + T_3 + T_4 + T_5) / 5 \quad (2.1)$$

де T_i – час роботи з i -ю таблицею (у секундах).

Даний параметр показав діагностичну сенситивність у пацієнтів з МНКР [4].

Орієнтацію у часі та просторі оцінювали за відповідним субтестом шкали MMSE (додаток А, табл. А.1).

Дослідження гнозису проводили за тестами А. Р. Лурія та його школи [6], [8]. Згідно зі вказаною концепцією, основними його компонентами є зоровий, сомато-сенсорний та слуховий гнозис.

Зоровий гнозис включає впізнавання предметів, облич, кольорів, зорово-просторовий гнозис, цифровий та буквенний гнозис. Предметний гнозис оцінювали за допомогою проби на впізнавання 10-ти реальних об'єктів, 10-ти контурних зображень та 10-ти перекреслених зображень [8]. Оцінку впізнавання облич проводили, використовуючи портрети п'яти відомих вітчизняних політичних діячів. Здатність диференціювати кольори перевіряли за допомогою карток з основними кольорами. Зорово-просторові порушення виявляли шляхом перевірки право-лівої орієнтації, визначення часу за годинником [8], та копіювання двох п'ятикутників, що перетинаються (шкала MMSE). Цифровий гнозис оцінювали за допомогою проби на впізнавання звичайних цифр, цифр у дзеркальному зображенні, та перекреслених цифр [8]. Аналогічно перевіряли розпізнавання букв.

Для дослідження *сомато-сенсорного гнозису* перевіряли здатність упізнавати пальці на руках та об'єкти на дотик з закритими очима [6], [7]. Проба на перевірку *слухового гнозису* включала ідентифікацію знайомих звуків (п'ять примірників) [6], [7].

Оцінку гнозису в цілому, окремих його складових, а також інших луріївських тестів (розглянуті далі), проводили за ранговою шкалою:

0 балів – відсутність порушень, 1 бал – мінімальні порушення в поодиноких тестах, 2 бали – помірні порушення в кожному тесті, 3 бали – тяжкі порушення всіх тестів, або неможливість їх виконання (рекомендації [4]).

Протокол А. Р. Лурия був використаний для *дослідження мови* [6], [8]. Оцінювали порушення спонтанної, автоматизованої, дезавтоматизованої мови, можливості правильного повторювання, називання предметів, розуміння простих та складних логіко-граматичних конструкцій, та спонтанної розлогої мови.

Спонтанну мову перевіряли, ставлячи пацієнту питання щодо його хвороби та ін. Автоматизовану мову аналізували, даючи завдання називати цифрові ряди від 0 до 10 та місяці року в прямому порядку. Перевірку дезавтоматизованої мови проводили за допомогою тих же завдань, але в зворотному порядку. Повторну мову оцінювали в тестах на повтор окремих звуків (а, о, и, у, б, д, к, с), диз'юнктивних пар звуків (б-н, к-с, м-н), опозиційних фонем (б-п, д-т, с-з), серій звуків (би-ба-бо, бо-би-ба, ба-би-ба), слів (дім, вікно, кішка, слон, полковник, половник, кооператив, кораблетроща), серій слів (дім-ліс, кіт-стіл, дуб-ніч-голка, сад-шафа-день), фраз (хлопчик спить, дівчинка плаче, хлопчик п'є чай), скоромовок («на дворі трава на траві дрова», «з-під тупотіння копит пил по полю летить»).

Для перевірки називання предметів застосовували частини тіла дослідника та картинки. Розуміння мови оцінювали, даючи прості інструкції (закрийте очі, відкрийте рота, покладіть ліву руку в карман). Розуміння логіко-граматичних конструкцій перевіряли за допомогою низки інструкцій (показати олівцем ключ, та навпаки; показати, який предмет більш темний, менш темний; покласти зошит під книгу та навпаки) та з'ясуванням, чи розуміє досліджуваний такі мовні звороти, як мамина дочка, дочина мама, «син Вашого батька ким є для Вас?». Для дослідження спонтанної розлогої мови давали завдання скласти оповідання за малюнком.

Наявність прихованих моторно-афатичних порушень визначали за допомогою *тесту на вербальну швидкість (Verbal fluency)* [14], [15].

Досліджуваного просять називати якомога більше іменників, які починаються з літери А, С та Ф, виключаючи власні імена та різні форми одного й того ж слова. На кожну літеру дається по 1 хвилині. Підраховують загальну кількість слів на три літери. Тест є чутливим навіть до мінімальних уражень премоторної кори домінантної півкулі [27], [16].

Праксис вивчали за методикою А. Р. Лурія [6], [7]. Аналізували кінестетичну, оптико-просторову, кінетичну та регуляторну складову рухового акту. Тести на кінестетичну апраксію включали перевірку глибокої м'язово-суглобової чутливості кистей рук, шкірно-кінестетичного відчуття та можливості переносу пози руки та кисті з однієї руки на іншу при закритих очах. Для перевірки оптико-просторового праксису пацієнту пропонували без зорового контролю копіювати різні пози кисті та пальців дослідника.

Дослідження кінетичного праксису включало проби: на реципрокну координацію обох рук Н. И. Озерського, «кулак-ребро-долоня», «рояль» та графічної проби. У пробі Озерського пацієнту пропонували покласти перед собою руки: одна кисть стиснута в кулак, а друга з розпрямленими пальцями. Далі пропонували одночасно змінювати положення обох кистей, розправляючи одну та стискаючи іншу. Оцінювали плавність, одночасність та симетричність виконання завдання. У пробі «кулак-ребро-долоня» обстежуваний мав послідовно надавати своїй кисті три різних положення: кулака, розправленої кисті, розташованої «ребром», та долоні, що ударяє по столу плазом. Проба проводилася окремо для кожної руки після короткого формування навички. Оцінювали плавність, правильну послідовність та точність поз. В пробі «рояль» пацієнту пропонували покласти кисть на стіл в положенні «гри на роялі» та виконувати послідовно рухи I-II та I-V пальцями. Графічна проба полягала у виконанні завдання намалювати рисунок з двох ланок, які змінюють одна одну. Наприклад, чергування літер «п» та «л». Оцінювали правильність виконання завдань.

Наявність регуляторної апраксії виявляли за допомогою слухово-моторних та зорово-моторних завдань. Слухово-моторний тест полягав у

необхідності піднімати праву руку у відповідь на один стук дослідника по столу, а ліву – у відповідь на два стуки. У зорово-моторному завданні пацієнту пропонували показувати кулак у відповідь на показаний дослідником палець і навпаки – палець на показаний кулак. Оцінювали правильність виконання, самостійні зміни правил пацієнтом, появу ехопраксій.

Формалізоване дослідження пам'яті проводили за допомогою Ten-minute Intermediate Memory Evaluation (TIME-тесту) у відповідності до рекомендацій [41] за українським перекладом та адаптацією [3]. Тест складається з трьох завдань. Перше – запам'ятовування списку слів (list-learning tasks). Пацієнту пропонують (називаючи вголос) три рази п'ять іменників, не пов'язаних між собою за змістом, котрі просять негайно повторити (фаза негайного пригадування). Досліджуваного попереджають про те, що ті ж слова необхідно буде пригадати і пізніше (фаза відстроченого пригадування). Відмічають слова, які правильно запам'яталися під час фази негайного пригадування під час кожного пред'явлення у відповідній клітинці таблиці-протоколу (додаток А, табл. А.3). Підраховують загальну кількість правильно названих слів у трьох спробах.

Далі переходять до семантичного завдання, яке полягає в пред'явленні пацієнту речення з п'яти семантично пов'язаних частин. Речення надають двічі (вголос), пропонуючи обстежуваному повторити його максимально точно зразу ж після пред'явлення, а також запам'ятати для відстроченого відтворення. Правильно відтворені частини речення відмічають у відповідних клітинах протоколу (додаток А, табл. А.3). Підраховують загальну кількість правильно названих частин речення за дві спроби.

Після цього переходять до тестування зорової пам'яті. Для цього пацієнту протягом 10 секунд показують малюнок, що складається з п'яти елементів, пропонуючи запам'ятати та відтворити його негайно, а також запам'ятати для відстроченого впізнавання (додаток А, табл. А.3, рис.). Правильно пригадані деталі при негайному відтворенні відмічають у

відповідній графі протоколу (додаток А, табл. А.3). Підраховують загальну кількість правильно пригаданих частин малюнка.

Після завершення перевірки негайного відтворення матеріалу всіх трьох тестів переходять до відстроченого пригадування. У субтесті «пригадування списку слів» перша частина відстроченого відтворення полягає в довільному пригадуванні слів (правильно названі слова відмічають у протоколі). При неповному довільному пригадуванні слів чи повному невиконанні субтесту переходять до стадії підказок, називаючи спершу семантичну категорію, до якої відноситься те чи інше слово, яке треба пригадати. Далі переходять до стадії впізнавання, пропонуючи пацієнту пари слів, одне з яких пред'являлося для запам'ятовування. Правильні відповіді вносяться до протоколу і підраховуються. Далі оцінюють пригадування семантичного завдання. Стадії підказок, упізнавання та оцінки проводять таким же чином. В кінці обстежуваному пропонують упізнати необхідний малюнок з п'яти. Результати також відмічають у таблиці-протоколі. Правила оцінки даних за субтестами приведені в таблиці (додаток А, табл. А.4).

Дослідження виконавчих функцій здійснювали відповідно до їх складових. Даний нейропсихологічний конструкт наразі включає: розподіл ресурсів уваги, здатність до планування, постановки цілей, антиципацію, виконання багатоетапних операцій, можливість гнучкої зміни когнітивних установок, гальмування та контроль імпульсів, здатність підтримувати діяльність та пригнічувати вплив інтерферуючих стимулів, усвідомлення різних аспектів своєї поведінки та поведінки інших людей [41]. Нижче викладено низку кількісних та якісних методик оцінки виконавчої дисфункції, застосованих у даному дослідженні.

Методики тестування уваги були описані раніше.

Завдання на упорядковані дії включали проби на кінетичний (динамічний) та регуляторний праксис (описані вище) та *тест малювання годинника (Clock face test)* [17], [18]. Останній дає змогу тестувати здатність до планування, постановки цілі, багатоетапні операції, контроль за їх

виконанням, а також оптико-просторові функції. Тест складається з двох частин. У першій, «малювальній», частині пацієнту дається завдання намалювати циферблат годинника зі стрілками, які показують час – 11.10. Завдання повторюють доти доки пацієнт не усвідомить його. Будь-яка допомога хворому заборонена. У другій, «копіювальній» частині, обстежуваний отримує інструкцію скопіювати вже намальований циферблат зі стрілками. Час завдання не лімітують. Виконання обох частин тесту оцінюють за шкалою від 1 до 10 балів. Критерії оцінки: 10 балів – намальоване коло, цифри знаходяться у правильних місцях, стрілки показують заданий час (норма); 9 балів – незначні неточності розміщення стрілок; 8 балів – більш помітні помилки в розміщенні стрілок: одна зі стрілок відхиляється від потрібного часу більш ніж на одну годину; 7 балів – обидві стрілки показують невірний час; 6 балів – стрілки не виконують свою функцію або відсутні (наприклад потрібний час обведений колом, чи написаний пацієнтом у числовому виді); 5 балів – невірне розміщення чисел на циферблаті: вони сліднують у зворотному напрямку (проти часової стрілки) чи відстань між ними неоднакова; 4 бали – втрачена цілісність годинника, частина цифр відсутня чи розміщена поза колом; 3 бали – числа і циферблат не пов'язані між собою; 2 бали – діяльність хворого показує, що він намагається виконати інструкцію, але безуспішно; 1 бал – хворий не робить спроб виконати завдання.

Перше завдання (спонтанне малювання) тесту є переважно виконавчі функції, в той же час як друге (змальовування за зразком) – оптико-просторові.

Тест на категоріальну швидкість (category fluency) переважно оцінює можливості людини користуватися семантичною інформацією та абстрагування [14], [15]. Пацієнта просять називати якомога більше назв тварин за 1 хвилину. Кількість правильних відповідей записують і підраховують.

2.2.3 Психопатологічне дослідження

В основу психопатологічного дослідження були покладені традиційні діагностичні підходи [2], [28], [33], [38], а також формалізований протокол у формі шкали Neuropsychiatric Inventory (NPI) [42] (вітчизняна версія [9]) (додаток Б). NPI було розроблено як засіб оцінювання психопатологічних порушень у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та іншими деменціями. Наразі дана шкала є надійним інструментом для вивчення нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів з МНКР, що доведено в багатьох клінічних та популяційних дослідженнях [30], [31], [32].

В NPI включена оцінка 10 поведінкових і двох нейровегетативних порушень: 1) марення; 2) галюцинацій; 3) ажитації / агресії; 4) депресії / дисфорії; 5) тривоги; 6) ейфорії; 7) апатії; 8) розгальмованості / розбурханості; 9) дратівливості / лабільності настрою; 10) аберантної (неадекватної) рухової поведінки; 11) порушень сну та нічної поведінки; 12) порушень апетиту і харчової поведінки.

Інформацію для NPI отримують від добре інформованої людини, яка здійснює догляд за хворим, та (бажано) мешкає разом з пацієнтом. Важливо також зауважити, що питання шкали відносяться до тих змін у поведінці пацієнта, котрі з'явилися з моменту початку даної хвороби (в нашому випадку – когнітивного страждання). Зазвичай оцінюють психопатологічні порушення за останні чотири тижні.

Частоту зазначених психопатологічних порушень оцінювали наступним чином:

1. Рідко – менше, ніж 1 раз на тиждень.
2. Іноді – 1 раз на тиждень.
3. Часто – частіше, ніж 1 раз на тиждень, але менше ніж кожен день.
4. Дуже часто – 1 або більше ніж 1 раз на день.

Тяжкість психопатологічних та поведінкових симптомів визначали за такою шкалою:

1. Легка – мало турбує пацієнта.

2. Помірна – більш серйозно турбує пацієнта, але може бути скорегована особою, що доглядає.

3. Виразна – дуже турбує пацієнта і не може бути скорегована особою, що доглядає.

Крім того для кожної поведінкової категорії обчислюють загальний бал, який дорівнював добутку: частота $\times$ тяжкість. В даному дослідженні нейропсихіатричні симптоми вважали значущими, коли загальний бал їх був рівним або перевищував 4, згідно до рекомендацій L. Schneider et al. (2001) [27].

Для оцінки дистресу особи, що доглядає за пацієнтом їй пропонують оцінити свої власні страждання, ставлячи наступне питання: «Наскільки Ви зазнаєте емоційного або психологічного страждання, внаслідок догляду за пацієнтом?». Оцінка дається за 5-ти бальною шкалою для кожного з 12 пунктів шкали NPI:

0. Дистрес відсутній

1. Мінімальний дистрес (догляд за пацієнтом майже ніяк не змінює заведеного порядку життя).

2. Легкий дистрес (догляд за пацієнтом викликає невеликі зміни заведеного порядку, котрі потребують незначного часу для відновлення).

3. Помірний дистрес (догляд за пацієнтом порушує заведений порядок і потребує часу, для його відновлення).

4. Тяжкий дистрес (догляд за пацієнтом руйнує заведений порядок; викликає страждання в особи, що доглядає, та інших осіб, що проживають із пацієнтом; потребує значних витрат часу).

5. Надзвичайно тяжкий (догляд дуже сильно руйнує заведений порядок; є джерелом великого страждання для здійснюючого догляд та інших осіб, які проживають із пацієнтом; вимагає значного часу та зусиль).

Таким чином, для кожної психопатологічної та поведінкової категорії є чотири показника оцінки:

- частота;
- тяжкість;
- загальний бал (частота x тяжкість);
- дистрес особи, що доглядає.

Повний загальний бал NPI може бути підрахований шляхом складання показників загальних балів 12 категорій. Підрахунок категорії дистресу не включається в загальний бал NPI. Загальний бал дистресу обчислюють шляхом, складання балів дистресу по кожній з 12 категорій. У даному дослідженні категорія дистресу не вивчалася.

При наявності в обстежуваного ознак депресії за NPI, додатково встановлювали її відповідність критеріям депресивного епізоду за DSM-5.

Критерії великого депресивного епізоду за DSM-5 [19]:

А. П'ять (або більше) з нижче перерахованих симптомів повинні бути присутніми протягом 2-тижневого періоду та представляти собою зміни попереднього стану, (1 – депресивний настрій) або (2 – втрата інтересів чи задоволення) мають бути обов'язково:

1) знижений настрій протягом більшої частини дня, практично кожного дня, про що говорить сам пацієнт (наприклад, відчуття печалі, пустоти, відсутності щастя) або його оточення (наприклад, пацієнт виглядає плаксивим);

2) значно зменшений інтерес чи задоволення від усього, або від більшості речей, протягом більшої частини дня, більшу частину днів (про що говорить сам пацієнт, або це виявляється при спостереженні за ним);

3) суттєва втрата ваги, не внаслідок дієти або збільшення ваги (зміни більше, ніж 5 % ваги тіла за місяць), або збільшення чи зменшення апетиту практично кожного дня;

4) інсомнія або гіперсомнія практично кожного дня;

5) психомоторне збудження або загальмованість практично кожного дня (які виявляються при спостереженні іншими особами, а не лише суб'єктивне відчуття занепокоєння або сповільненості);

- 6) втомлюваність, або нестача енергії практично кожного дня;
- 7) відчуття власної меншовартості, або перебільшені безпідставні ідеї вини (які можуть бути маячними) практично кожного дня (не лише самобичування через хворобу);
- 8) зменшена спроможність до мислення чи концентрації уваги, або прийняття рішень практично кожного дня (про що говорить сам пацієнт, або це виявляється при спостереженні за ним);
- 9) думки про смерть, що повторюються (не тільки страх смерті), суїцидальні наміри, що повторюються, без специфічного плану, або суїцидальні спроби, або специфічний план для здійснення суїциду.

В. Симптоми викликають клінічно значущий дистрес або порушення в соціальній, професійній чи інших важливих сферах діяльності.

С. Симптоми не є наслідком прямих фізіологічних ефектів, або дії речовин (зловживання ліками, лікувальні заходи), або загальних медичних станів.

Д. Прояви даного великого депресивного епізоду не можуть бути краще пояснені наявністю шизоафективного розладу, шизофренії, шизофреноподібного розладу, маячного розладу, або інших уточнених чи не уточнених розладів спектру шизофренії та інших психотичних розладів.

Е. В анамнезі не було епізодів манії або гіпоманії.

Структуру та тяжкість депресивного епізоду оцінювали за шкалою Монтгомері-Асберг (ШМА) [25] (додаток Б, табл. Б.1).

Оцінка тяжкості депресії за ШМА проводилася наступним чином:

0-11 балів – депресія відсутня, 12-23 бали – легка депресія, 24-34 бали – помірна депресія, 35-60 балів – тяжка депресія.

2.2.4 Клініко-неврологічне дослідження

Клініко-неврологічне дослідження проводилося за стандартною схемою [37]. Формалізований протокол запозичено у [4]. Він включав перевірку функцій черепних нервів, наявності та виразності

псевдобульбарного синдрому, пірамідного синдрому (об'єму активних рухів та сили в кінцівках, змін м'язового тону, глибоких рефлексів, патологічних знаків), ходьби, дисфункції екстрапірамідної системи, поверхневої та глибокої чутливості.

Тяжкість псевдобульбарного синдрому класифікували наступним чином: 0 балів – порушень немає, 1 бал – наявні окремі симптоми орального автоматизму (Марінеску, хоботковий та ін.), 2 бали – поєднання симптомів орального автоматизму та дизартрії, 3 бали – поєднання симптомів орального автоматизму, дизартрії та насильницьких емоційних феноменів (сміх та плач).

Оцінку окремих складових пірамідного синдрому (виразність парезу, ступеню підвищення глибоких рефлексів, м'язового тону, патологічних знаків) давали за 4-бальною шкалою: 0 – відсутність порушень, 3 бали – максимально виражені розлади. Тяжкість пірамідного синдрому в цілому визначали наступним чином: 0 балів – жодних порушень не виявлено, 1 бал – наявне лише підвищення глибоких рефлексів та деяких патологічних знаків, 2 бали – глибокі рефлекси підвищені до клонусів, виявляються більшість патологічних знаків, 3 бали – присутні парез, підвищений м'язовий тонус, глибокі рефлекси, патологічні знаки.

Дисфункцію екстрапірамідної системи класифікували так: 0 балів – порушень немає, 1 бал – субклінічні зміни (мінімальні порушення м'язового тону за екстрапірамідним типом), 2 бали – клінічні симптоми підвищення м'язового тону у поєднанні з незначним порушенням рухової активності, 3 бали – чітко окреслений акінетико-ригідний синдром.

Розлади ходьби вивчали наступним чином. За 4-бальною шкалою окремо визначали тяжкість порушень локомоторного компоненту ходьби (дисбазії) та її статичної (астазії). За цією шкалою ходьба 0 балів оцінювалася як нормальна, а дисбазія 3 бали як максимально порушена (неможливість самостійного пересування без засобів допомоги). Повна стійкість у позі

Ромберга оцінювалася як астазія 0 балів, а повна неможливість підтримувати самостійне стояння – як астазія 3 бали.

Більш детально статико-локомоторні функції вивчали за допомогою шкали Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment (POMA), яка спеціально створена для геронтологічного контингенту пацієнтів [43]. POMA складається з двох субшкал: субшкали рівноваги (додаток В, табл. В.1) та субшкали ходьби (додаток В, табл. В.2). За субшкалою рівноваги оцінювали наступні параметри: рівновагу сидячи, можливості вставання без допомоги, кількість спроб для вставання, рівновагу безпосередньо після вставання, рівновагу при тривалому стоянні, рівновагу при підштовхуванні, стояння з закритими очима, поворот на 360° та сідання на стілець. За субшкалою ходьби вивчали: ініціацію ходьби, довжину та висота кроку, симетричність кроків, безперервність кроків, траєкторію ходьби, положення тулуба під час ходьби та базу ходьби. Кожний показник оцінювався за 3-бальною шкалою, де 0 вказує на максимальне порушення функції, що тестується, а показник 2 – на незалежне правильне виконання запропонованого тесту. Бали за кожною субшкалою складаються. Індивідуальний показник складається з трьох оцінок: загальний бал, бал за субшкалами рівноваги та ходьби. Максимальний бал за субшкалою рівноваги складає 16, а за субшкалою ходьби – 12, а загальний – 28 [43].

Порушення поверхневої чутливості градуювали за схемою: 0 балів – норма; 1 бал – легка гіпоестезія: укол відчувається менш гостро, ніж зазвичай; 2 бали – помірна гіпоестезія: укол сприймається як дотик; 3 бали – груба гіпоестезія: при наявності відчуття лише сильних уколів. Відсутність порушень глибокої чутливості – 0 балів; 1 бал – легке зниження: упізнавання рухів у крупних і мілких суглобах; 2 бали – помірне зниження: упізнавання рухів тільки у крупних суглобах; 3 бали – грубі порушення: хворий упізнає тільки різкі рухи у крупних суглобах.

2.2.5 Оцінка порушень активності у повсякденному житті

Можливі порушення повсякденного функціонування в обстежених осіб оцінювали за допомогою Брістольської шкали активності в повсякденному житті (Bristol Activities of Daily Living Scale, BADL) [12] (український переклад та адаптація О. А. Левада 2014). Шкала BADL (додаток Г) дозволяє оцінювати ступінь розладів 20-ти повсякденних видів активності людини і є валідним інструментом для обстеження пацієнтів з когнітивними розладами. За даною шкалою підраховували тяжкість кожної функції та загальний бал порушень активності у повсякденному житті.

2.3 Протокол дослідження нейробіологічних маркерів

Параклінічні дослідження можливих нейробіологічних маркерів включав у себе: 1) вивчення параметрів нейровізуалізації (КТ або МРТ головного мозку); 2) визначення концентрації мозкового нейротрофічного фактора BDNF у плазмі крові; 3) дослідження слухових викликаних когнітивних потенціалів Р300.

2.3.1 Нейровізуалізаційне дослідження

Всім залученим до дослідження особам проводили КТ або МРТ головного мозку для виконання критеріїв включення / не включення до відповідної групи спостереження. У 71 обстеженої особи результати нейровізуалізації (переважно КТ) були доступні на електронних носіях для детального аналізу.

КТ дослідження проводили на комп'ютерному томографі "HiSpeedCT/eDual" фірми General Electric, США (власність ТОВ Лікувально-діагностичний центр «Bioline», ліцензія МОЗ України АВ № 511215 від 03.12.09 до 03.12.14). Основні характеристики детектора: кількість каналів – 720 x 2, кількість проекцій при скануванні – 685 x 2.

MPT дослідження здійснювали на апараті “AIRISMate” фірми “HITACHI MEDICAL Corp.”, Японія (власність ПП «Юнімед», ліцензія МОЗ України АГ № 603688 від 30.09.2011 до 30.09.16). Основні характеристики апарату: постійний магніт 0,2 Т, матриця збору інформації – 512x512, орієнтація зрізів під будь-яким кутом, товщина зрізу – 0,5-100 мм, режими – T1, T2, FLAIR.

Обчислювали кількісні показники нейровізуалізації, які з одного боку показали свою валідність для діагностики пацієнтів з ранніми стадіями субкортикальних судинних когнітивних порушень [4], а з іншого – можуть буди достовірно досліджені на візуалізаційних апаратах вказаного вище класу. До них належали деякі лінійні показники та ступінь лейкоареозу.

Лінійні показники визначали за методикою [10].

1. Індекс передніх рогів бокових шлуночків (ІПР) за формулою:

$$\text{МВЛДПР} : \text{МВВПКЧ} \times 100 \%, \%$$

де МВЛДПР – максимальна відстань між латеральними ділянками передніх рогів, МВВПКЧ – максимальна відстань між внутрішніми пластинками кісток черепа на рівні виміру.

2. Індекс тіл бокових шлуночків (ІТБШ) за формулою:

$$\text{МінВЛСБШ} : \text{МВВПКЧ} \times 100 \%, \%$$

де МінВЛСБШ – мінімальна відстань між латеральними стінками тіл бокових шлуночків, МВВПКЧ – максимальна відстань між внутрішніми пластинками кісток черепа на рівні виміру.

3. Ширина передніх відділів правої сильвієвої борозни (ШСБ-П), мм.
4. Ширина передніх відділів лівої сильвієвої борозни (ШСБ-Л), мм.

Ступінь лейкоареозу, що відображає тяжкість мікроваскулярного ураження речовини мозку оцінювали за методикою F. Fazecas et al. (1993) [29] з доповненнями О. С. Левина (1996) [5] (додаток Д, табл. Д.1). Спочатку підраховували ранговий показник перивентрикулярного лейкоареозу (РППЛА) та субкортикального лейкоареозу (РПСКЛА). Потім ці показники

складали, отримуючи загальний ранговий показник лейкоареозу (ЗРПЛА). Максимально можливі показники РППЛА – 24 бали, РПСКЛА – 24 бали, ЗРПЛА – 48 балів.

2.3.2 Визначення концентрації мозкового нейротрофічного фактора BDNF у плазмі крові

Дослідження рівня BDNF у плазмі крові проводили протягом 2013 року в медичній лабораторії ТОВ Лікувально-діагностичний центр «Діасервіс» (ліцензія МОЗ України АВ № 539780 від 03.06.2010) на імуноферментному фотометрі «Immunochem-2100» (HTI, США) з використанням твердофазного імуноферментного методу (ELISA) та набору реагентів Quantikine®ELISA фірми «R&D Systems» (Англія) згідно з інструкцією виробника.

Кров із вени в кількості 5 мл збирали в стандартну пробірку. Для отримання плазми в матеріал додавали антикоагулянт та центрифугували протягом 15 хв при 3000 хв⁻¹. Далі отриману плазму поміщали у пробірку типу «Епендорф» об'ємом 1,5 мл для заморозки при -20 °С та зберігали до 2-х місяців. Перед проведенням аналізу плазму розморожували до досягнення нею кімнатної температури протягом 30-60 хв.

Твердофазний імуноферментний метод (ELISA) для визначення BDNF використовує принцип «сандвіча». Загальна тривалість аналізу – 18 хв.

Моноклональні антитіла до BDNF, які іммобілізовані на твердій фазі лунки планшету зв'язується з BDNF у зразках пацієнтів, а також у стандартних та контрольних зразках. Перша інкубація. Компоненти, які не прореагували, відмиваються. Далі у лунки вносять інші моноклональні антитіла до BDNF, які кон'юговані з ферментом – пероксидазою хрому. Компоненти, які не прореагували, відмиваються. Друга інкубація. Незв'язані компоненти відмиваються. В лунки додають субстрат пероксидази хрому – перекис водню та хромоген – тетраметілбензидин. Третя інкубація.

Додавання стоп-реагенту. Вимірюють оптичну щільність у лунках планшету на імуноферментному фотометрі «Immunochem-2100 (НТІ, США).

Результати визначаються за допомогою 6-точкової калібрувальної кривої.

Концентрацію BDNF плазми крові вимірювали у пг/мл. Отримані показники порівнювали з нормативними значеннями плазмового рівня BDNF: 6186,0 – 42580,0 пг/мл.

2.3.3 Дослідження слухових викликаних когнітивних потенціалів P300

Дослідження СВКП проводили у 2013 – 2014 роках на електроенцефалографі «Reosom», Харківський авіаційний інститут, Україна (власність ТОВ Лікувально-діагностичний центр «Bioline», ліцензія МОЗ України АВ № 511215 від 03.12.09 до 03.12.14, лікарі-функціональні діагности: Квітка Г.Л., Чебанова О.В.). Для запису СВКП використовували просте дискримінаційне завдання, так звану випадкову парадигму. Застосовували два різні тони з інтервалом у декілька секунд, так щоб цільові стимули презентувалися рідше, ніж нецільові або стандартні стимули. Серія тонів подавалася бінаурально за допомогою підсилювачів звуку (колонок). Сила звукових сигналів складала 70 дБ, тривалість – 50 мс. Звукові стимули подавалися у випадковій послідовності. Цільові стимули, частотою 2000 Гц, займали 20 % всього часу подачі стимулів, а стандартні стимули, частотою 1000 Гц, – 80 %. Темп подачі останніх складав 0,5 Гц [13]. Досліджуваний повинен був вибирати з двох тонів ті, які належать до цільових (шляхом підрахунку їх подумки) [39]. Обстежуваному давали завдання зосереджувати увагу на диференціації тонів, робити підрахунок цільових тонів та повідомляти загальну їх кількість після завершення процедури дослідження.

Електроенцефалограму (ЕЕГ) записували за допомогою електродів, що накладали на скальп відповідно до системи 10/20. Для зменшення опору електродів застосовували спеціальний гель. У якості референтного використовували вушний електрод. Фільтр частот складав 0,1-50 Гц, час

аналізу – 1 с. Артефакти, спричинені рухами очей ($\pm 50 \mu\text{V}$) автоматично відкидалися. Кожен пацієнт тестувався двічі для забезпечення упевненості, що компоненти потенціалу відтворюються. Піки СВКП оцінювалися автоматично програмою.

У даному дослідженні аналізували латентність та амплітуду хвилі P300 з центрального відведення Cz.

2.4 Статистична обробка даних

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою ліцензованих програм Microsoft Office Excel 2010, “STATISTICA 6,0” Windows (Stat Soft. Inc., США) v.6.1 № AXX712D833214SAN5 та SPSS 19,0 Windows.

Для опису дискретних, а також безперервних величин з розподілом, що відрізнявся від нормального, використовували медіану, нижній та верхній квартилі. При порівнянні трьох груп достовірність відмінностей спочатку оцінювали за допомогою аналізу Краскела-Уоліса. Надалі, якщо характеристики груп достовірно відрізнялися, застосовували множинні порівняння. У випадку порівняння двох незалежних вибірок використовували тест Манна-Уїтні, а при порівнянні двох залежних вибірок – критерій Вілкоксона.

Для опису частотних даних застосовували відсотки, а відмінності між групами оцінювалися при допомозі хі-квадрат тесту.

Безперервні нормально розподілені дані виражали середнім значенням та стандартним відхиленням. Для порівняння трьох груп дані спочатку оцінювали за допомогою ANOVA, а далі застосовували post-hoc Scheffe-тест для міжгрупових порівнянь. Для порівняння результатів між двома групами нормально розподілених даних використовували Т-тест.

Наявність зв'язку між непараметричними даними оцінювали при допомозі коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s), а між параметричними даними – коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Відмінності між групами, кореляційна залежність вважалися достовірними при $P < 0,05$. У всіх випадках P були двосторонніми.

Аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз) застосовували для визначення діагностичної акуратності параклінічних тестів та порогових рівнів, при яких вони матимуть найкращі чутливість та специфічність. Вираховували площу під кривою (AUC), її стандартну похибку та 95 % довірчий інтервал. ROC-крива показує рівень чутливості та специфічності для кожного можливого порогового значення і дозволяє відобразити залежність кількості істинно позитивних результатів від хибно позитивних. Чим ближче крива підходить до лівого верхнього кута графіка, тим вище чутливість та специфічність тесту, тобто він є більш акуратним. У ідеального тесту крива проходить через верхній лівий кут, що свідчить про наближення долі істинно позитивних результатів тесту до 100 %.

Для отримання числового визначення клінічної значимості тесту а також для порівняння двох тестів використовується показник AUC. Судити про якість тесту можна за експертною шкалою для значень AUC: 0,9 – 1,0 – відмінна якість моделі; 0,8 – 0,9 – дуже гарна якість; 0,7 – 0,8 – гарна якість; 0,6 – 0,7 – середня якість; 0,5 – 0,6 – незадовільна якість.

Діагностична чутливість (ДЧ) тесту показує відсоток позитивних результатів у групі осіб, що мають дану патологію. Вона розраховувалася за формулою:

$$\text{ДЧ} = a / (a + b),$$

де a – кількість істинно позитивних результатів, а b – кількість хибно негативних результатів.

Діагностична специфічність (ДС) тесту демонструє відсоток негативних результатів у групі осіб, що не мають даної патології. Її розраховували за формулою:

$$ДС = \gamma / (\delta + \gamma),$$

де γ – кількість істинно негативних результатів, а δ – кількість хибно позитивних результатів.

Істинно позитивний результат – це позитивний результат у групі осіб, що мають дану патологію. Хибно негативний результат – це негативний результат у групі осіб, що мають дану патологію. Істинно негативний результат – це негативний результат у групі осіб, що не мають даної патології. Хибно позитивний результат – це позитивний результат у групі осіб, що не мають даної патології.

2.5 Загальна характеристика груп спостереження

Загалом до дослідження було залучено 195 осіб. Обстежувану когорту було поділено на три групи відповідно до застосованих критеріїв відбору. 55 осіб склали групу контролю (без когнітивних розладів – БКР). Середні показники загального когнітивного функціонування у групі були на рівні 29 балів за шкалою MMSE та 0 балів за CDR. 70 пацієнтів увійшли до групи МНКР-ХА. Вони відповідали DSM-5 критеріям можливого МНКР-ХА [19], а показники когнітивного функціонування в групі – 25 балам за MMSE та 0,5 балам за CDR. 70 хворих було відібрано до групи ССМНКР. Вони задовольняли DSM-5 критеріям вірогідного, візуалізаційно підтвердженого судинного МНКР [19] та критеріям ЛКР з субкортикальними судинними рисами G. B. Frisoni et al. (2002) [23]. Середній показник MMSE у групі відповідав 25 балам, а CDR – 0,5 балам.

Основні демографічні, когнітивні, психопатологічні та функціональні параметри груп спостереження наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Основні демографічні, когнітивні, психопатологічні та функціональні параметри груп спостереження

Параметр	Група порівняння			P		
	БКР (n = 55)	МНКР- ХА (n = 70)	ССМНКР (n = 70)	БКР vs МНКР- ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР- ХА vs ССМНКР
Вік, роки	74,36 ±5,42	74,03 ±5,95	74,09 ±5,77	0,95 ^a	0,97 ^a	0,99 ^a
Стать: чоловіки / жінки	19/36	25/45	32/38	0,89 ^b	0,21 ^b	0,23 ^b
Рівень освіти, кількість років навчання	12,72 ± 2,32	12,18 ± 3,10	12,35 ± 2,93	0,58 ^a	0,78 ^a	0,94 ^a
MMSE, загальний бал (0-30)	29 (28-30)	26 (25-26)	25 (25-26)	<0,001	<0,001	0,09
CDR, бал (0-30)	0(0)	0,5(0,5)	0,5(0,5)	<0,001	<0,001	0,09
Пошире- ність психопато- логічних порушень за NPI, п, %	41 (74,55)	68 (97,1)	70 (100)	<0,001 ^b	<0,001 ^b	0,15 ^b
BADL, загальний бал (0-60)	0 (0-0)	1 (0-1)	2 (1-2)	<0,001	<0,001	<0,01

Примітка 1. Дані представлені у вигляді середньої ± стандартне відхилення, медіани (верхній – нижній кuartиль), або у відсотках.

Примітка 2. P: ^a – ANOVA, Post-hoc Scheffe test; ^b – хі-квадрат тест; без позначень – непараметричний ANOVA для множинних порівнянь (тест Краскелла-Волліса).

Досліджувані когорти не відрізнялися за віком, статтю та рівнем освіти, що в подальшому давало можливість урівнювати вплив зазначених показників на клінічні та параклінічні параметри груп порівняння. За віковими характеристиками досліджувані групи відповідали категоріям похилого та старечого віку згідно до дефініцій ВООЗ [11]. У всіх групах порівняння переважали жінки. Середній рівень освіти в осіб БКР та обох груп МНКР дорівнював 12 рокам.

Загальна тяжкість когнітивного дефіциту у хворих з МНКР-ХА та ССМНКР відповідала раніше отриманим показникам для ЛКР / МНКР. Вона була суттєво вищою серед пацієнтів обох груп МНКР у порівнянні з особами БКР. В той же час групи МНКР-ХА та ССМНКР не розрізнялися між собою за даним параметром.

Близько 74 % осіб БКР, 97 % – з МНКР-ХА та 100 % – з ССМНКР мали один або більше психопатологічний розлад за шкалою NPI. Поширеність психопатологічних розладів в обох групах МНКР була достовірно вищою, ніж у людей зі збереженими когніціями. Пацієнти з МНКР-ХА та ССМНКР не відрізнялися за показником поширеності психопатологічних порушень.

У цілому, всі хворі з МНКР мали мінімальні розлади повсякденного функціонування (збільшення загального балу шкали BADL), які достовірно відрізняли їх від осіб БКР, у яких повсякденна активність була збережена. Більш того, пацієнти з ССМНКР мали більш виразні функціональні порушення в порівнянні з групою МНКР-ХА.

Аналіз факторів ризику когнітивних порушень (табл. 2.2) виявив деякі закономірності. Гіпертонічна хвороба була виявлена у всіх пацієнтів з ССМНКР. За даним показником група ССМНКР достовірно відрізнялася від хворих з МНКР-ХА та осіб БКР, менше третини яких мали даний фактор ризику. Групи МНКР-ХА та БКР не відрізнялися за кількістю осіб, що страждали на гіпертонічну хворобу. Атеросклеротичні стенози сонних артерій достовірно частіше спостерігалися в обох групах МНКР у порівнянні з контролем. Однак пацієнти з МНКР-ХА та ССМНКР за даною ознакою не

відрізнялися. Цукровий діабет не зустрічався в осіб БКР та МНКР-ХА та рідко діагностувався у хворих з ССМНКР. За частотою даного фактора ризику групи спостереження не відрізнялися. Чверть пацієнтів з ССМНКР мали ішемічну хворобу серця, що достовірно відрізняло їх від хворих з МНКР-ХА та групи контролю, у яких зазначений фактор ризику майже не зустрічався. Ожиріння рідко зустрічалось у всіх групах спостереження. За даною ознакою лише пацієнти з ССМНКР відрізнялися від контролю. Тютюнопаління також відносилось до рідких факторів ризику для всіх груп спостереження. Більш того, за даною ознакою досліджувані когорти не відрізнялися.

Таблиця 2.2 – Фактори ризику МНКР у групах порівняння

Фактор ризику	Група порівняння			Р		
	БКР (n= 55)	МНКР- ХА (n= 70)	ССМНКР (n = 70)	БКР vs МНКР- ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР- ХА vs ССМНКР
Гіпертонічна хвороба, n (%)	11 (20,0)	17 (24,3)	70 (100)	0,57	<0,0001	<0,0001
Атеросклеротичні стенози сонних артерій, n (%)	18 (32,7)	38 (54,3)	36 (51,4)	0,016	0,036	0,81
Цукровий діабет, n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (5,7)	-	0,072	0,15
Ішемічна хвороба серця, n(%)	1 (1,8)	2 (2,9)	18 (25,7)	0,71	<0,0001	0,006
Ожиріння, n (%)	2 (3,6)	7 (10,0)	14 (20,0)	0,17	0,007	0,26
Паління тютюну, n (%)	4 (7,3)	5 (7,1)	11 (15,7)	0,59	0,15	0,48

Примітка. Р: за хі-квадрат тестом.

Таким чином, встановлено, що гіпертонічна хвороба є фактором ризику, який має найбільше диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб БКР. Жоден з досліджуваних чинників не мав значення для диференційної діагностики пацієнтів з МНКР-ХА.

У групах МНКР були вивчені типи перебігу захворювання. 100 % пацієнтів з МНКР-ХА мали повільно прогресуючий тип. Він характеризувався непомітним початком, повільним прогресуванням когнітивних розладів та відсутністю даних про наявність в анамнезі епізодів різкого погіршення когнітивних функцій. Даний тип перебігу захворювання достовірно ($P < 0,0001$) відрізняв групу МНКР-ХА від ССМНКР, у якій лише у 18 (25,7 %) випадків відмічали даний перебіг.

Навпаки, для пацієнтів з ССМНКР були характерними ступінчастий тип перебігу (30 (42,9 %) пацієнтів) та перебіг з гострими порушеннями мозкового кровотоку (22 (31,4 %)). Ступінчастий тип перебігу характеризувався непомітним або більш гострим початком. Головною відмінністю даного типу перебігу захворювання була наявність клінічно визначених епізодів погіршення когнітивного функціонування, пов'язаних з різними цереброваскулярними подіями або загостренням будь-якої соматичної патології. Однак, клініко-параклінічних доказів перенесених гострих порушень мозкового кровотоку в таких пацієнтів не було. Тип перебігу з гострими порушеннями мозкового кровотоку характеризувався наявністю в анамнезі хворих транзиторних ішемічних атак та / або інсультів (в тому числі лакунарних) з минучим неврологічним дефіцитом та часовим зв'язком між перенесеним порушенням мозкового кровотоку та виникненням когнітивних порушень.

Резюмуючи дані представлені в даному розділі, слід зазначити наступне. 1. Дизайн дослідження (case-control та спостережний етап) відповідав поставленим завданням вивчення клінічних та біомаркерних відмінностей пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР, а також їх динаміки на тлі

проведених втручань. 2. Для відбору в групи порівняння були застосовані сучасні критерії діагностики та валідні методики дослідження. 3. Відсутність вікових, гендерних та освітніх відмінностей між групами порівняння дозволяло зрівняти вплив даних факторів на досліджувані клініко-параклінічні характеристики. 4. Відмінності загального когнітивного функціонування та психопатологічних проявів груп МНКР по відношенню до осіб БКР дозволили зробити висновок про необхідність поглибленого їх вивчення на наступних етапах дослідження для встановлення можливих диференційно-діагностичних параметрів. 5. Повільно прогресуючий тип перебігу має достовірне диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з МНКР-ХА, а ступінчастий тип та перебіг з гострими порушеннями мозкового кровотоку – для хворих з ССМНКР. 6. Гіпертонічна хвороба є фактором ризику, який має найбільше диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб БКР.

Список використаних джерел

1. Бизюк А. П. Компендиум методов нейропсихологического исследования : методическое пособие. СПб. : Речь, 2005. 400 с.
2. Гельдер М. Оксфордское руководство по психиатрии : в 2 т. М. Гельдер, Д. Гет, Р. Мейо ; пер. с англ. Т. Кучинская, Н. Полищук. К. : Сфера, 1999. Т. 1. 1999. – 300 с.
3. Левада О. А. Особенности дисмнестических нарушений на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции по данным ТІМЕ-теста. Медицинская психология. 2013. Т. 8, № 2 (30). С. 44–51.
4. Левада О. А. Субкортикальна судинна деменція у пацієнтів похилого та старечого віку: клінічна структура захворювання на етапах розвитку, нейробіологічні маркери прогресування та ефективності терапії : дис. доктора мед. наук : спец. 14.01.16 «Психіатрія». К., 2014. 315 с.
5. Левин О. С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Нервные болезни». О. С. Левин. М., 1996. 24 с.
6. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М. : Изд-во МГУ, 1962. 432 с.
7. Нейропсихологическая диагностика : [схема нейропсихологического исследования высших психических функций и эмоционально-личностной сферы. Часть I. ред. Е. Д. Хомская]. М. : Институт Общегуманитарных Исследований, 2007. 64 с.
8. Нейропсихологическая диагностика : [атлас. Часть II ред. Е. Д. Хомская]. М. : Институт Общегуманитарных Исследований, 2007. 48 с.
9. Пінчук І. Я, Левада О. А, Чередніченко Н. В. Шкала Neuropsychiatric Inventory (NPI) як валідний механізм оцінювання психопатологічних порушень при деменціях та інших органічних ураженнях мозку:

- українська адаптована версія та досвід застосування. Архів психіатрії. 2013. Т. 19, № 3 (74). С. 63–68.
10. Терновой С. К., Дамулин И. В. Количественная оценка компьютерно-томографических характеристик головного мозга при нейрогериатрических заболеваниях. Медицинская радиология. 1991. № 7. С. 21–26.
 11. Age standardization of rates: a new standard. O. B. Ahmad, C. Boschi-Pinto, A. D. Lopez [et al.]. World Health Organization. 2001. 14 p.
 12. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. R. S. Bucks, D. L. Ashworth, G. K. Wilcock [et al.]. Age Ageing. 1996. Vol. 25, N 2. P. 113–120.
 13. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease in relation to cognitive ability. Z. Katsarou, S. Bostantjopoulou, V. Kimiskidis [et al.]. Percept. Mot. Skills. 2004. Vol. 98. P. 1441–1448.
 14. Benton A. L. Differential behavioural effects in frontal lobe disease. Neuropsychology. 1968. Vol. 6. P. 53–60.
 15. Borkowski J. G., Benton A. L., Spreen O. Word fluency and brain damage. Neuropsychology. 1967. Vol. 5. P. 135–140.
 16. Brazilian Normative Data on Letter and Category Fluency Tasks: Effects of Gender, Age, and Geopolitical Region [E-resource]. I. Hazin, G. Leite, R. M. Oliveira [et al.]. Front. Psychol. 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27242598>.
 17. Characteristics of clock drawing test (CDT) errors by the dementia type: quantitative and qualitative analyses. A. Y. Lee, J. S. Kim, B. H. Choi [et al.]. Arch. Gerontol. Geriatr. 2009. Vol. 48, N 1. P. 58–60.
 18. Clock drawing as an assessment tool for dementia. D. J. Libon, R. A. Swenson, E. J. Barnoski [et al.]. Arc. Clin. Neuropsychol. 1993. Vol. 8, N 5. P. 405–415.
 19. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. [Fifth ed.]. Washington : DC, American Psychiatric Publishing, 2013. 970 p.

20. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Med. EtikaBioet.* 2002. Vol. 9, N 1–2. P. 12–19.
21. Folstein M. F, Folstein S. E, McHugh P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975. Vol. 12, N 3. P. 189–198.
22. Hamrick I, Hafiz R, Cummings D. M. Use of days of the week in a modified mini-mental state exam (M-MMSE) for detecting geriatric cognitive impairment. *J. Am. Board Fam. Med.* 2013. Vol. 26, N 4. P. 429–435.
23. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. G. B. Frisoni, S. Galluzzi, L. Bresciani [et al.]. *J. Neurol.* 2002. Vol. 249, N 10. P. 1423–1432.
24. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) [E-resource]. I. Arevalo-Rodriguez, N. Smailagic, I. Roqué [et al.]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
25. Montgomery S. A, Asberg M. A. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry.* 1979. Vol. 134. P. 382–389.
26. Morris J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993. Vol. 43. P. 2413–2414.
27. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. L. S. Schneider, P. N. Tariot, C. G. Lyketsos [et al.]. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2001. Vol. 9, N 4. P. 346–360.
28. New Oxford Textbook of Psychiatry : in 2 vol. / [ed. M. Gelder, J. Geddes, J. J. Lopez-Ibor]. – [2nd ed.]. – Oxford University Press, 2009. – 1952 p.

29. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. F. Fazekas, R. Kleinert, H. Offenbacher, [et al.]. *Neurology*. 1993. Vol. 43, N. 9. P. 1683–1689.
30. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms and Their Association with Functional Limitations in Older Adults in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. T. Okura, B. L. Plassman, D. C. Steffens [et al.]. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010. Vol. 58, N 2. P. 330–337.
31. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in CIND and Its Subtypes: The Cache County Study. M. E. Peters, P. Rosenberg, M. Steinberg [et al.]. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2012. Vol. 20, N 5. P. 416–424.
32. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. Y. E. Geda, R. O. Roberts, D. S. Knopman [et al.]. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65, N 10. P. 1193–1198.
33. *Psychiatry* : in 2 vol. / [ed. A. Tasman, J. Kay, J. A. Lieberman et al.]. – [3rd ed.]. – Wiley-Blackwell, 2008. – 2880 p.
34. Screening for dementia in an Irish community sample using MMSE: a comparison of norm-adjusted versus fixed cut-points. B. Cullen, S. Fahy, C. J. Cunningham [et al.]. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005. Vol. 20, N 4. P. 371–376.
35. Screening for very mild subcortical vascular dementia patients aged 75 and above using the montreal cognitive assessment and mini-mental state examination in a community: the kurihara project. M. Kasai, K. Meguro, K. Nakamura [et al.]. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*. 2012. Vol. 2, N 1. P. 503–515.
36. Song J. W, Chung K. C. *Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies*. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010. Vol. 126, N 6. P. 2234–2242.
37. *Textbook of Clinical Neurology*. [ed. C. G. Goetz]. [3d ed.]. Philadelphia : Pa: Saunders Elsevier, 2007. 567 p.

38. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry [ed. R. E. Hales, S. C. Yudofsky, L. W. Roberts]. [6th ed.]. Washington : D C, London : England, 2014. 1473 p.
39. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. K. C. Squires, C. Wickens, N. K. Squires [et al.]. Science. 1976. Vol. 193. P. 1142–1146.
40. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. World Health Organization. Geneva :World Health Organization, 1993. 263 p.
41. The little black book of neuropsychology: A syndrome-based approach [ed. M. R. Schoenberg, J. G. Scott]. Springer Science+Business Media, LLC, 2011. 988p.
42. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. J. L. Cummings, M. Mega, K. Gray [et al.]. Neurology. 1994. Vol. 44. P. 2308–2314.
43. Tinetti M. E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. J. Am. Geriatr. Soc. 1986. Vol. 34, N 2. P. 119–126.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА СТРУКТУРА ОСНОВНИХ ТИПІВ М'ЯКИХ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ: ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АСПЕКТ

Даний розділ дослідження був присвячений перевірці наступних гіпотез: 1) чи мають пацієнти з МНКР-ХА та ССМНКР особливості клінічної структури когнітивного дефіциту, психопатологічних розладів та неврологічних порушень, які мали би диференціально-діагностичне значення для відокремлення даних груп пацієнтів одна від одної та від осіб старших вікових груп БКР; 2) чи мають вказані клінічні параметри патогенетичні зв'язки між собою та чи формують вони характерні фенотипи, які можна з високою вірогідністю застосовувати для диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР.

3.1 Когнітивні порушення в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів в аспекті диференціальної діагностики

У попередньому розділі (табл. 2.1) було продемонстровано, що загальна тяжкість когнітивного дефіциту за шкалами MMSE [6] та CDR [8] у групах МНКР-ХА та ССМНКР була співставною та достовірно відрізняла їх від групи вікового контролю БКР. Даний факт спонукав до подальшого дослідження структурних компонентів когнітивного дефіциту даних груп МНКР з метою дослідження їх диференціально-діагностичної значущості.

3.1.1 Розлади орієнтації

Кількісна оцінка орієнтації в часі та просторі за відповідним субтестом шкали MMSE виявила наступне. В осіб БКР вказані види орієнтацій не були

порушені – середній загальний бал субтесту – 10 (10-10). У той же час, 28 (40 %) пацієнтів з МНКР-ХА мали легкі порушення орієнтації в часі. Переважним розладом була неможливість правильно вказати дату або день тижня. 13 (18,6 %) представників даної групи мали легкі розлади орієнтації в просторі: пацієнти плутали поверх, на якому знаходяться або номер палати. Медіана загального балу субтесту орієнтації MMSE у хворих з МНКР-ХА – 9 (9-10) – достовірно відрізняла їх як від осіб БКР ($P < 0,0001$), так і від хворих з ССМНКР ($P < 0,001$). Серед останніх лише 5 (7,1 %) мали мінімальні розлади в часі, та 3 (4,3 %) – у просторі, а медіана загального балу субтесту орієнтації за MMSE встановила 10 (10-10). Таким чином, легкі розлади орієнтації в часі та просторі є специфічними для диференціальної діагностики МНКР-ХА від осіб БКР та ССМНКР.

3.1.2 Розлади гнозису

Дослідження зорового, оптико-просторового, сомато-сенсорного та слухового гнозису в групах порівняння за протоколом А. Р. Лурія (див. пункт 2.2.2) не виявило суттєвих порушень. Це може свідчити, як про збереженість вказаних когнітивних доменів у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР, так і про малу сенситивність застосованих методик для виявлення мінімальних агнозій.

3.1.3 Розлади мови

Результати дослідження мовних розладів за лурієвським протоколом представлені в таблиці 3.1. В обох групах МНКР та в літніх осіб БКР не було виявлено проявів сенсорної, акустико-мнестичної, оптико-мнестичної, семантичної, аферентної моторної та динамічної афазії. Невелика кількість представників усіх груп спостереження мала мінімальні труднощі при виконанні завдань на розуміння складних граматичних конструкцій (проби на семантичну афазію за А. Р. Лурія). Однак такі порушення легко коригувалися при зосередженні уваги пацієнта, тобто не були власне

розладами афатичними. Специфічним мовним порушенням, яке достовірно відрізняло пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб БКР, були мінімальні прояви еферентної моторної афазії, які виявлялися лише в спеціальних пробах на переключення з артикульоми на артикульому.

Таблиця 3.1 – Показники мовних порушень у групах спостереження

Параметр	Група порівняння			Р		
	БКР (n = 55)	МНКР- ХА (n = 70)	ССМНКР (n = 70)	БКР vs МНКР- ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР- ХА vs ССМНКР
Тяжкість сенсорної афазії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-
Тяжкість акустико-мнестичної афазії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-
Тяжкість оптико-мнестичної афазії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-
Тяжкість семантичної афазії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-
Тяжкість аферентної моторної афазії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-
Тяжкість еферентної моторної афазії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-1)	1 (1-1)	0,09	<0,00001	<0,0001
Тяжкість динамічної афазії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-
Вербальна швидкість, кількість слів за 3 хв.	23 (22-26)	23 (16-24)	15 (13-17)	0,056	<0,00001	<0,0001

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль).

Примітка 2. Р: непараметричний ANOVA для множинних порівнянь.

Згідно із західними нейропсихологічними класифікаціями лурієвському конструкту еферентної моторної афазії відповідає транскортикальна моторна афазія (Transcortical Motor Aphasia) або афазія з порушенням плавності мови та збереженими розумінням та повторюванням (Nonfluent aphasia with intact comprehension and repetition) [10]. Приховані її прояви виявляють у тесті на зниження вербальної швидкості. Нами продемонстровано достовірне зниження даного показника в пацієнтів ССМНКР, порівняно з групами МНКР-ХА та БКР. Отже, мінімальні прояви еферентної моторної (транскортикальної) афазії є специфічними для диференціальної діагностики ССМНКР від осіб БКР та МНКР-ХА.

3.1.4 Розлади пам'яті

Аналіз порушень пам'яті за формалізованим протоколом ТІМЕ-тесту [1], [10] (табл.3.2) дозволив виявити суттєві закономірності. Виконання деяких завдань в обох групах МНКР не відрізнялася від вікового контролю. До них відносилися тести на негайне та відстрочене упізнавання зорової інформації. Низка результатів тестів в групах МНКР-ХА та ССМНКР була достовірно гіршою у порівнянні з особами БКР, але показники виконання все ж не виходили за рамки нормативних, запропонованих авторами тесту (див. табл. 3.2). Серед них були негайне відтворення списку іменників (семантично неорганізована вербальна інформація), а також негайне, відстрочене відтворення та впізнавання семантичного завдання (речення). Зазначені параметри ТІМЕ-тесту були визначені як такі, що не мають диференціально-діагностичного значення для відокремлення пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР.

Завданнями ТІМЕ-тесту, які зазнали достовірних змін у пацієнтів груп МНКР у порівнянні з особами БКР, були відстрочене активне пригадування та впізнавання списку іменників, не пов'язаних один з одним за змістом. Так, активне пригадування списку іменників у хворих МНКР-ХА та ССМНКР було достовірно гіршим, ніж в групі вікового контролю та

відповідало параметрам легких порушень. У той же час, упізнавання списку іменників було достовірно гіршим у хворих з МНКР-ХА не лише по відношенню до осіб БКР, але й до хворих з ССМНКР.

Таким чином, диференціально-діагностичною особливістю розладів пам'яті в пацієнтів з МНКР-ХА були порушення активного відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації. Для хворих з ССМНКР були характерними порушення активного відтворення інформації цієї ж модальності при відносно збереженому її впізнаванні.

Таблиця 3.2 – Зміни параметрів ТІМЕ-тесту в групах спостереження

Параметр (1)	Група порівняння			Р		
	БКР (n = 55) (2)	МНКР-ХА (n = 70) (3)	ССМНКР (n = 70) (4)	БКР vs МНКР-ХА (5)	БКР vs ССМНКР (6)	МНКР-ХА vs ССМНКР (7)
Негайне відтворення списку з 5 іменників, кількість слів за 3 спроби	14 (14-15) НП	12 (11-13) НП	12 (11-13) НП	<0,0001	<0,0001	1,0
Відстрочене пригадування списку з 5 іменників, кількість слів	5 (4-5) НП	3 (2-3) ЛП	2 (2-3) ЛП	<0,01	<0,01	0,036
Упізнавання списку іменників, кількість слів за 2 спроби	10 (9-10) НП	6 (5-7) ПП	8 (7-8) ЛП	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Негайне відтворення семантичного завдання, кількість пунктів за 2 спроби	10 (9-10) НП	9 (8-9) НП	9 (8-9) НП	0,0002	<0,0001	1,0

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7
Відстрочене пригадування семантичного завдання, кількість пунктів	5 (5-5) НП	4 (3-4) НП	3 (3-4) НП	<0,0001	<0,0001	0,19
Упізнавання семантичного завдання, кількість пунктів за 2 спроби	10 (10-10) НП	8 (8-9) НП	9 (8-9) НП	<0,0001	<0,0001	1,0
Негайне відтворення тесту на зорову пам'ять, кількість опцій	5 (5-5) НП	5 (4-5) НП	5 (4-5) НП	0,06	0,67	0,39
Відстрочене впізнавання тесту на зорову пам'ять, кількість опцій	5 (5-5) НП	5 (5-5) НП	5 (5-5) НП	1,0	1,0	1,0

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль).

Примітка 2 Р: непараметричний ANOVA для множинних порівнянь.

Примітка 3 НП – нормальні показники, ЛП – легкі порушення, ПП – помірні порушення.

3.1.5 Розлади праксису

Результати дослідження праксису за протоколом А. Р. Лурия представлені в таблиці 3.3. Продемонстровано збереженість кінестетичної складової рухового акту у всіх групах спостереження. В той же час, у пацієнтів з МНКР-ХА виявляли легкі прояви оптико-просторової апраксії. Вона проявлялася лише у спеціальних пробах на копіювання різних поз кисті та пальців дослідника без зорового контролю, а також у порушенні змальовування п'ятикутників (тест MMSE) та неточностями копіювання годинника (2-а частина тесту малювання годинника). За даним клінічним параметром група МНКР-ХА достовірно відрізнялася від груп ССМНКР та осіб БКР, в яких не було зареєстровано проявів оптико-просторової апраксії.

Таблиця 3.3 – Розлади праксису в групах спостереження

Вид апраксії за А. Р. Лурія	Група порівняння			Р		
	БКР (n =55)	МНКР-ХА (n = 70)	ССМНКР (n = 70)	БКР vs МНКР-ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР-ХА vs ССМНКР
Тяжкість кінестетичної апраксії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-
Тяжкість оптико-просторової апраксії, бали (0-3)	0 (0-0)	1 (0-1)	0 (0-0)	0,0004	0,75	0,0002
Тяжкість кінетичної апраксії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	2 (2-3)	1,0	<0,0001	<0,0001
Тяжкість регуляторної апраксії, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0-1)	1,0	<0,0001	<0,0001

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль).

Примітка 2. Р: непараметричний ANOVA для множинних порівнянь.

Пацієнти з ССМНКР достовірно відрізнялися від осіб з МНКР-ХА та БКР наявністю помірної кінетичної та легкої регуляторної апраксії. Порушення кінетичного праксису проявлялися розладами серійних рухів кистей та часової організації рухового акту (проби «кулак-ребро-долоня», «кулак-кільце», «гра на роялі», Н. И. Озерецького, на графічне зображення узору з двох змінних ланок). У частини хворих відмічалися рухові perseverації у вигляді безконтрольного продовження початого раніше руху. Мінімальна регуляторна апраксія проявлялася в ослабленні мовної регуляції рухового акту: сповільненим входженням у виконання тестів, втратою

програми при виконанні серійних рухів, появою моторних шаблонів та стереотипів замість цілеспрямованих рухів, суттєвими утрудненнями виконання рухів у конфліктних ситуаціях (слухово-моторний і зорово-моторний тест).

Отже, диференціально-діагностичною ознакою в пацієнтів з МНКР-ХА була наявність легкої оптико-просторової апраксії, а хворих з ССМНКР – помірної кінетичної та мінімальної регуляторної апраксії.

3.1.6 Порухення виконавчих функцій

Кількісну оцінку виконавчих функцій давали відповідно до їх структури. До них відносили: ресурси уваги, здатність до планування, постановки цілей, виконання багатоетапних операцій та абстрагування. Результати представлені в таблиці 3.4.

Продемонстровано, що кількісні характеристики уваги за показником середнього часу, затраченого на таблицю Шульте (EP), а також кількість балів, набраних у пробі «віднімання сімок» (субтест MMSE) в групах МНКР були суттєво гіршими ніж в осіб БКР. Крім того, пацієнти з ССМНКР мали достовірно найгірші показники уваги за зазначеними тестами серед усіх груп порівняння, що свідчить про високу цінність вказаних тестів для відокремлення пацієнтів з ССМНКР.

Здатність до планування, постановки цілей, підтримки діяльності оцінювали за виконанням першої частини тесту малювання годинника. Продемонстровано, що пацієнти з МНКР гірше виконували дане завдання в порівнянні з групою вікового контролю. Дане погіршення у хворих з МНКР-ХА у порівнянні з особами БКР було не достовірним. Лише в пацієнтів з ССМНКР спостерігали суттєве погіршення малювання годинника відносно до двох інших груп спостереження.

Таблиця 3.4 – Кількісні характеристики виконавчої дисфункції в групах спостереження

Тест для виявлення виконавчої дисфункції	Група порівняння			Р		
	БКР (n = 55)	МНКР- ХА (n = 70)	ССМНКР (n = 70)	БКР vs МНКР- ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР- ХА vs ССМНКР
Ефективність роботи (ЕР), таблиці Шульте, сек	55 (50-58)	63 (59-69)	84 (73-91)	0,00032	<0,00001	<0,00001
Субтест «віднімання сімок», MMSE, бали (0-5)	5 (4-5)	4 (3-5)	3 (2-4)	0,00018	<0,00001	0,00026
Тест малювання годинника, 1 частина, бали (0-10)	10 (9-10)	9 (9-10)	7 (7-8)	0,09	<0,0001	<0,0001
Категоріальна швидкість, кількість слів за 1 хв	11 (10-13)	10 (9-12)	8 (7-9)	0,125	<0,0001	<0,0001

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль).

Примітка 2. Р: непараметричний ANOVA для множинних порівнянь.

Виконання багатоетапних операцій оцінювали за лурієвськими тестами на кінетичну апраксію. Кінетичний праксис достовірно погіршувався лише у пацієнтів з ССМНКР (див. підрозділ 3.1.5).

Здатність до абстрагування кількісно оцінювали за тестом на категоріальну швидкість. Встановлено, що група ССМНКР мала найгірший показник даного тесту, за яким її представників можна було достовірно диференціювати від осіб БКР та хворих з МНКР-ХА.

Таким чином, було встановлено що прояви виконавчої дисфункції є характерною клінічною ознакою пацієнтів з ССМНКР. Мінімальні виконавчі розлади притаманні також і хворим з МНКР-ХА, але вони не мають достовірної клінічної виразності. Найбільшу диференціально-діагностичну цінність для діагностики ССМНКР мають тести малювання годинника (перша частина), проби на кінетичну апраксію та тест на категоріальну швидкість.

3.1.7 Когнітивні синдромокомплекси пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом

У результаті проведених нейропсихологічних досліджень вдалося виділити специфічні когнітивні порушення, які мали диференціально-діагностичне значення для розмежування груп МНКР-ХА та ССМНКР одна від одної та від осіб старших вікових груп БКР. Для пацієнтів з МНКР-ХА це були: порушення відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації (за відповідними опціями ТІМЕ-тесту), розлади орієнтації в часі та просторі (субтест MMSE), оптико-просторова апраксія (за лурієвськими тестами). Група ССМНКР мала наступні диференціально-діагностичні розлади когніцій: мінімальна еферентна моторна (транскортикальна) афазія (за класифікацією А. Р. Лурія та тестом на вербальну швидкість), виконавча дисфункція (кінетична та регуляторна апраксія за А. Р. Лурія, тести на планування, постановку цілей та підтримку діяльності (перша частина тесту малювання годинника), порушення абстрагування (зниження категоріальної швидкості за відповідним тестом)).

Для встановлення можливих патогенетичних зв'язків між патогномонічними когнітивними розладами в групах МНКР-ХА та ССМНКР було проведено кореляційний аналіз (табл. 3.5 та 3.6).

Таблиця 3.5 – Коефіцієнти кореляції Спірмена для специфічних когнітивних показників групи МНКР-ХА

Когнітивний показник	Загальний бал MMSE	Порушення відстроченого пригадування списку іменників	Порушення впізнавання списку іменників	Субтест MMSE «Орієнтація»	Оптико-просторова апраксія
Загальний бал MMSE	-	0,76	0,82	0,57	-0,49
Порушення відстроченого пригадування списку слів	0,76	-	0,92	0,48	-0,54
Порушення упізнавання списку слів	0,82	0,92	-	0,52	-0,54
Субтест MMSE «Орієнтація»	0,57	0,48	0,52	-	-0,43
Ступінь оптико-просторової апраксії	-0,49	-0,54	-0,54	-0,43	-

Примітка. $P < 0,05$ для всіх показників коефіцієнта кореляції Спірмена.

Встановлено, що в пацієнтів з МНКР-ХА всі діагностично значущі когнітивні порушення мали достовірні кореляції між собою (табл. 3.5). Так, ступінь погіршення загального когнітивного функціонування (зменшення загального балу MMSE) найбільше корелював з розладами пам'яті (сильні кореляційні зв'язки), тяжкістю порушень орієнтації в часі та просторі (помірні кореляційні зв'язки) та наростанням оптико-просторової апраксії (помірні кореляційні зв'язки). Показники розладів пам'яті найбільше корелювали поміж собою та дещо менше з розладами орієнтації і апрактичним синдромом. Отримані результати можуть свідчити, що у хворих з МНКР-ХА формується синдромокомплекс когнітивних порушень з

пов'язаною внутрішньою структурою. Базисом інтеграції цього синдромокомплексу є розлади пам'яті.

Таблиця 3.6 – Коефіцієнти кореляції Спірмена для специфічних когнітивних показників групи ССМНКР

Когнітивний показник	Загальний бал MMSE	Ступінь еферентної моторної афазії	Виразність кінетичної апраксії	Виразність регуляторної апраксії	Порушення абстрагування	Тест малювання годинника, 1-а частина
Загальний бал MMSE	-	0,77	-0,88	-0,64	0,63	0,83
Ступінь еферентної моторної афазії	0,77	-	-0,75	-0,61	0,61	0,67
Виразність кінетичної апраксії	-0,88	-0,75	-	0,75	-0,65	-0,81
Виразність регуляторної апраксії	-0,64	-0,61	0,75	-	-0,46	-0,59
Порушення абстрагування	0,63	0,61	-0,65	-0,46	-	0,59
Тест малювання годинника, 1-а частина	0,83	0,67	-0,81	-0,59	0,59	-

Примітка. $P < 0,05$ для всіх показників коефіцієнта кореляції Спірмена.

У групі ССМНКР всі патогномонічні когнітивні порушення мали достовірні кореляційні зв'язки один з одним (табл. 3.6). На відміну від групи МНКР-ХА, тяжкість загального когнітивного зниження за MMSE найбільше корелювала з різними показниками виконавчої дисфункції: тяжкістю

розладів кінетичного та регуляторного праксису, ступенем еферентної моторної афазії, розладами планування, послідовного виконання та підтримки діяльності, а також – з порушеннями здатності до абстрагування (всі кореляції достовірно високі). Окремі структурні компоненти виконавчих порушень також високо достовірно корелювали між собою. Виявлені закономірності можуть свідчити про спільні патогенетичні механізми формування когнітивного синдрому комплексу виконавчої дисфункції при ССМНКР.

3.2 Психопатологічні та поведінкові розлади в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів в аспекті диференціальної діагностики

Формалізовану оцінку психопатологічних та поведінкових розладів у групах порівняння проводили за допомогою шкали NPI [11]. Згідно до авторських рекомендацій, за допомогою даного діагностичного інструменту оцінюють лише ті порушення, які мають часовий зв'язок з органічним ураженням мозку, тобто можуть бути поєднані спільними патогенетичними механізмами.

3.2.1 Поширеність психопатологічних та поведінкових порушень у групах порівняння

Таблиця 3.7 демонструє частоту психопатологічних та поведінкових розладів в осіб БКР та пацієнтів з МНКР. Встановлено, що близько 74 % осіб БКР, 97 % пацієнтів з МНКР-ХА та 100 % – з ССМНКР мали одне або більше психопатологічне та поведінкове порушення. Поширеність психопатологічних порушень в обох групах МНКР була суттєво вищою в порівнянні з групою вікового контролю. В той же час, не було різниці в показниках розповсюдженості психопатологічних розладів між хворими з МНКР-ХА та ССМНКР.

Найбільш поширеними психопатологічними порушеннями в пацієнтів з МНКР-ХА були тривога (81,43 %), дратівливість (67,14 %) а також розлади сну та нічної поведінки (67,14 %). Частота їх в групі МНКР-ХА була достовірно більшою, ніж у осіб БКР та ССМНКР.

Таблиця 3.7 – Частота психопатологічних та поведінкових порушень у групах спостереження

Показник NPI (1)	Група порівняння			P		
	БКР (n = 55) (2)	МНКР- ХА (n = 70) (3)	ССМНКР (n = 70) (4)	БКР vs МНКР- ХА (5)	БКР vs ССМНКР (6)	МНКР- ХА vs ССМНКР (7)
Загальний бал NPI (0-144)	6 (3-9)	17 (12-21)	19 (14-23)	<0,001 ^a	<0,001 ^a	0,97 ^a
Загальна поширеність порушень (бал NPI ≥ 4) (n, %)	41 (74,55)	68 (97,1)	70 (100)	<0,001	<0,001	0,15
Ажитація (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Маячня (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Галюцинації (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Депресія (n, %)	8 (14,55)	20 (28,57)	57 (81,43)	0,062	<0,001	<0,001
Тривога (n, %)	27 (49,10)	57 (81,43)	21 (30,0)	<0,001	0,03	<0,001
Ейфорія (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (1,43)	-	0,37	0,32
Апатія (n, %)	0(0)	0(0)	33 (47,14)	-	<0,001	<0,001
Розгальмова- ність (n, %)	0(0)	0(0)	9 (12,87)	-	0,006	0,002

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7
Дратівли- вість(п, %)	8 (14,55)	47 (67,14)	22 (31,43)	<0,001	0,03	<0,001
Порушення рухової поведінки (п,%)	0(0)	0(0)	4 (5,71)	-	0,07	0,04
Порушення сну та нічної поведінки (п,%)	12 (21,82)	47 (67,14)	22 (31,43)	<0,001	0,30	<0,001
Зміни харчової поведінки (п,%)	0 (0)	3 (4,29)	5 (7,14)	0,12	0,04	0,47

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль), або у абсолютних величинах та відсотках.

Примітка 2. P: ^a – за непараметричним ANOVA для множинних порівнянь, без позначки – за хі-квадрат тестом.

Тривожні розлади в групі МНКР-ХА проявлялися переважно занепокоєнням з приводу запланованих подій (75,7 %), дискомфортом при перебування на самоті (72,9 %), відчуттям постійної напруги та неможливістю розслабитися (70,0 %), нападами серцебиття або дискомфорту у животі (31,4 %), униканням ситуацій «утрудненого виходу» (30,0 %). Зрідка спостерігалися напади утрудненого дихання (5,7 %).

Для синдрому дратівливості у хворих з МНКР-ХА характерними були часта зміна настрою (68,6 %), нетерплячість (65,7 %), суперечки з оточуючими (15,7 %) та часті спалахи гніву (12,8 %). Розлади сну та нічної поведінки у зазначеній групі проявлялися частими пробудженнями серед ночі (68,6 %), труднощами засинання (62,9 %), ранніми пробудженнями (44,3 %), бажанням будити оточуючих (22,9 %) та денною сонливістю (18,6 %).

Частота депресії (28,57 %) у пацієнтів з МНКР-ХА була суттєво нижчою в порівнянні з групою ССМНКР та не дозволяла достовірно відрізняти хворих з МНКР-ХА від осіб БКР. Тому депресивні розлади не були віднесені до патогномонічних психопатологічних порушень МНКР-ХА.

Найбільш характерними психопатологічними розладами в групі ССМНКР були депресія (81,43 %) та апатія (47,14 %). Вони зустрічалися достовірно частіше по відношенню як до осіб вікового контролю, так до пацієнтів з МНКР-ХА. Розлади сну та нічної поведінки були відносно частими (31,43 %), однак їх частота була суттєво нижчою, ніж в групі МНКР-ХА та не відрізнялася від частоти в осіб БКР. Тому дані розлади не були віднесені нами до патогномонічних проявів ССМНКР.

У клінічній структурі депресивних розладів пацієнтів з ССМНКР переважали відчуття печалі (70,0 %), песимізм (57,1 %), плаксивість (52,9 %) та думки про те, що хворий є тягарем для своєї родини (44,3 %). Більш рідко відмічалися низька самооцінка (21,4 %) та думки про смерть (12,9 %). Для апатичних розладів у пацієнтів з ССМНКР були характерними дефіцит емоцій (64,3 %), зниження активності (61,4 %), втрата інтересів до членів родини (52,9 %) та до себе особисто (51,4 %), та зниження активності в домашніх справах (51,4 %).

Рідкісним розладом у групі ССМНКР була розгальмованість. Її поширеність (12,78 %) була достовірно більш частою, ніж в осіб БКР та МНКР-ХА, у яких дане порушення не реєструвалося зовсім. До дуже рідкісних психопатологічних розладів, які зустрічалися лише в групах МНКР та були відсутніми в осіб групи вікового контролю, відносилися ейфорія, порушена рухова поведінка, розлади апетиту та споживання їжі. Ажитация, маячні ідеї та галюцинації зовсім не реєструвалися в групах спостереження. Зважаючи на малу поширеність, дані психопатологічні розлади були виключені з подальшого аналізу.

3.2.2 Специфічні психопатологічні синдромокомплекси основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів

Подальшим етапом дослідження було встановлення за допомогою кореляційного аналізу можливих патогенетичних зв'язків між виявленими в групах МНКР диференціально значущими психопатологічними розладами (табл. 3.8). В обох групах МНКР були виявлені статистично достовірні ($P < 0,05$) позитивні помірні кореляції між патогномічними психопатологічними розладами та сильні позитивні кореляції між ними і загальним балом за шкалою NPI. Це давало можливість припускати спільні патогенетичні механізми формування психопатологічних синдромокомплексів для кожної з досліджуваних груп МНКР.

Таблиця 3.8 – Коефіцієнти кореляції Спірмена для специфічних психопатологічних розладів в групах МНКР-ХА та ССМНКР

Психо-патологічний параметр	Коефіцієнт кореляції Спірмена						
	Група МНКР-ХА				Група ССМНКР		
	Тривога, бал NPI	Дратівливість, бал NPI	Розлади сну, бал NPI	NPI загальний бал	Депресія, бал NPI	Апатія, бал NPI	NPI загальний бал
NPI загальний бал	0,81	0,71	0,70	-	0,81	0,54	-
Тривога, бал NPI	-	0,51	0,51	0,81	-	-	-
Дратівливість, бал NPI	0,51	-	0,44	0,71	-	-	-
Розлади сну, бал NPI	0,51	0,44	-	0,70	-	-	-
Депресія, бал NPI	-	-	-	-	-	0,60	0,81
Апатія, бал NPI	-	-	-	-	0,60	-	0,54

Примітка. $P < 0,05$ для всіх показників коефіцієнта кореляції Спірмена.

3.2.3 Клінічні особливості органічного депресивного розладу в пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом

Зважаючи на провідне місце депресивного розладу в структурі психопатологічних розладів у хворих з ССМНКР, а також досить значні показники його поширеності у хворих з МНКР-ХА, було поставлено задачу вивчити можливі диференціально-діагностичні особливості депресивних розладів у даних когортах пацієнтів. Для цього всі пацієнти, які за шкалою NPI мали суттєві депресивні розлади були більш детально обстежені на відповідність критеріям великого депресивного епізоду за DSM-5. Всіх хворих, які відповідали зазначеним критеріям, детально оцінювали за допомогою ШМА [7].

У результаті у 20 пацієнтів з МНКР-ХА та 39 хворих з ССМНКР був виявлений великий депресивний епізод. Середні показники його тяжкості та клінічна структура за ШМА представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Структура та виразність депресивного розладу за ШМА у групах МНКР-ХА та ССМНКР

Клінічний показник депресивного синдрому (1)	Група порівняння		
	МНКР-ХА (n=20) (2)	ССМНКР (n=39) (3)	P (4)
Тяжкість за ШМА, загальний бал (0-60)	16 (16-17)	18 (17-19)	<0,0001
Ознаки смутку, що спостерігаються, бали (0-6)	3 (2-4)	2 (2-3)	0,017
Ознаки смутку, що висловлюються хворим, бали (0-6)	3 (3-4)	2 (2-3)	0,03

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4
Внутрішня напруга, бали (0-6)	3 (2-4)	1 (1-3)	0,005
Розлади сну, бали (0-6)	2 (1,5-2)	1 (1-2)	0,018
Порушення апетиту, бали (0-6)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,42
Розлади концентрації, бали (0-6)	2 (2-2)	3 (3-3)	<0,0001
Втомлюваність, бали (0-6)	1,5 (1-2)	2 (2-3)	0,0004
Втрата здатності відчувати, бали (0-6)	1 (0-1)	2 (2-3)	<0,0001
Песимістичні думки, бали (0-6)	1 (0-1,5)	2 (2-2)	<0,0001
Суїцидальні думки, бали (0-6)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,0

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль).

Примітка 2. P за статистикою Манна-Уїтні.

Встановлено, що тяжкість депресивного епізоду хоч і була достовірно вищою у хворих з ССМНКР, показники тяжкості депресії в обох групах відповідали її легкому ступеню. Однак, за клінічною структурою депресивні епізоди в групах МНКР відрізнялися. Так, об'єктивні та суб'єктивні ознаки пригніченості, смутку, зниженого настрою, відчуття внутрішньої напруги та розлади сну були виражені більше у пацієнтів з МНКР-ХА. Дані розлади у групі МНКР-ХА досягали помірного ступеню вираженості, на відміну від пацієнтів з ССМНКР, у яких вказані прояви були мінімальними. В той же час хворі з ССМНКР мали переважну вираженість ангедонії, розладів концентрації уваги, симптомів астенічного спектру та негативних самооцінок. В обох групах МНКР майже не зустрічалися розлади апетиту та суїцидальні прояви.

Таким чином, в результаті проведеного аналізу вдалося виявити диференціально-діагностичні особливості депресивного розладу при

основних етіологічних типах МНКР. Для депресії при МНКР-ХА найбільш характерними були прояви гіпотимії, тривожні розлади та інсомнія. Депресивний епізод при ССМНКР переважно характеризувався ангедонією, розладами концентрації уваги, симптомами астеничного спектру та негативною самооцінкою. Для обох груп МНКР були характерні легкий ступінь депресії та відсутність суїцидальних тенденцій.

3.3 Неврологічні порушення в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів в аспекті диференціальної діагностики

Аналіз частоти та тяжкості (табл. 3.10) неврологічних порушень у групах порівняння виявив низку закономірностей. У жодній з обстежених груп не було виявлено суттєвих проявів синдрому паркінсонізму, мозочкового, вестибулярного синдромів, а також розладів чутливості. Було встановлено, що група ССМНКР достовірно відрізнялася за параметрами поширеності та виразності псевдобульбарного, пірамідного синдромів та РХВР від пацієнтів з МНКР-ХА та осіб БКР.

Таблиця 3.10 – Тяжкість основних неврологічних показників груп порівняння

Параметр (1)	Група порівняння			Р		
	БКР (n= 55) (2)	МНКР- ХА (n= 70) (3)	ССМНКР (n= 70) (4)	БКР vs МНКР- ХА (5)	БКР vs ССМНКР (6)	МНКР- ХА vs ССМНКР (7)
Тяжкість псевдо- бульбарного синдрому, бали (0-3)	0 (0)	0 (0)	1 (1-1)	1,0	<0,01	<0,01

Продовження таблиці 3.10

1	2	3	4	5	6	7
Тяжкість пірамідного синдрому, бали (0-3)	0 (0)	0 (0)	1 (1-1)	1,0	<0,01	<0,01
Тяжкість лобної дісбазії, бал (0-3)	0 (0)	0 (0)	2 (2-2)	1,0	<0,01	<0,01
Тяжкість лобної астазії, бал (0-3)	0 (0)	0 (0)	1 (1-2)	1,0	<0,01	<0,01
«Стійкість» за РОМА, бал (0-16)	16 (16-16)	15 (15-16)	10 (8-12)	0,19	<0,01	<0,01
«Ходьба» за РОМА, бал (0-12)	12 (12-12)	11 (11-12)	9 (7-10)	0,09	<0,01	<0,01
Загальний бал за РОМА (0-28)	28 (27-28)	27 (26-28)	19 (16-21)	0,05	<0,01	<0,01

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль).

Примітка 2. P: непараметричний ANOVA для множинних порівнянь.

Так, псевдобульбарний синдром виявляли у переважної кількості пацієнтів ССМНКР (97,1 %). Його частота була достовірно вищою, ніж у хворих з МНКР-ХА (20 %) ті осіб БКР (14,5 %) ($P_{\text{ССМНКР-МНКР-ХА}} < 0,0001$, $P_{\text{ССМНКР-БКР}} < 0,0001$). Даний синдром був легким і проявлявся переважно симптомами орального автоматизму без проявів дизартрії та насильницьких емоційних феноменів.

Пірамідний синдром зустрічався лише в групах МНКР. Його розповсюдженість була не рівнозначною. У групі ССМНКР він реєструвався у 87,1 % випадків, а в групі МНКР-ХА – у 10 % ($P_{\text{ССМНКР-МНКР-ХА}} < 0,0001$, $P_{\text{ССМНКР-БКР}} < 0,0001$). Ступінь тяжкості синдрому був легким. Особливістю пірамідного синдрому в пацієнтів з ССМНКР була відсутність парезів та спастичності при наявності інших ознак ураження центрального

мотонейрону: підвищення глибоких рефлексів, розширення зон їх викликання, наявність патологічних знаків з кінцівок (Бабінського, Штрюмпеля, Россолімо та ін.). Пірамідні симптоми були симетричними та виявлялися з однаковою виразністю з обох сторін переважно в нижніх кінцівках (нижній пірамідний парасиндром).

Суттєві розлади ходьби зустрічалися у всіх хворих (100 %) з ССМНКР, що достовірно відрізняло пацієнтів цієї групи від контролю та хворих з МНКР-ХА. Клінічні особливості порушень статички та локомоції дозволяли відносити їх до РХВР [4]. Пацієнти, що страждали ССМНКР, найчастіше мали легку або помірну дисбазію та легку астазію. Дисбазія легкого ступеню проявлялася незначним укороченням довжини кроку та мінімальним збільшенням його бази. У переважної кількості хворих мали місце порушення ініціації ходьби, легкі відхилення її траєкторії, мінімальні порушення швидкості пересування. Фенотипічними ознаками помірної дисбазії були суттєве скорочення довжини кроку та збільшення його бази. На даній стадії РХВР їх величини зазвичай зрівнювалися. Ініціація ходьби страждала у всіх пацієнтів. Часто стопи не відривалися від підлоги. Траєкторія ходьби серйозно порушувалася. Під час ходьби хворі часто «балансували» при допомозі рук, однак пересувалися без опори. Легка астазія проявлялася переважно порушеннями стояння в ускладнених умовах (з закритими очима, при максимально приведених стопах, при штовханні в груди), а також – при поворотах навколо своєї осі.

Усі значущі неврологічні показники у пацієнтів з ССМНКР достовірно корелювали між собою: РХВР з пірамідним ($r_s = -0,39$, $P < 0,05$) та псевдобульбарним ($r_s = -0,38$, $P < 0,05$) синдромами, а пірамідний з псевдобульбарним ($r_s = 0,53$, $P < 0,05$). Це могло свідчити про можливі патогенетичні зв'язки неврологічних синдромів при ССМНКР.

Ступінь неврологічних порушень також достовірно корелював з показниками когнітивного дефіциту в групі ССМНКР, що відображали його тяжкість та специфіку. Так, тяжкість РХВР (загальний бал за шкалою Тінетті)

мали найбільш тісні зв'язки з вираженістю когнітивного дефіциту в цілому, та проявами виконавчої дисфункції: загальним балом MMSE ($r_s = 0,53$, $P < 0,01$), ступенем кінетичної ($r_s = -0,5$, $P < 0,01$) та регуляторної апраксії ($r_s = -0,52$, $P < 0,01$), зниженням вербальної швидкості ($r_s = 0,51$, $P < 0,01$), тестом малювання годинника, першою частиною ($r_s = -0,41$, $P < 0,01$).

Тяжкість пірамідного синдрому мала достовірні кореляційні зв'язки лише з вираженістю регуляторної апраксії ($r_s = 0,53$, $P < 0,01$) і кінетичної апраксії ($r_s = 0,24$, $P < 0,05$).

Вираженість псевдобульбарного синдрому та патогномонічних когнітивних показників корелювали наступним чином: з регуляторною апраксією ($r_s = 0,46$, $P < 0,01$), з вербальною швидкістю ($r_s = -0,31$, $P < 0,05$). Тобто, результати кореляційного аналізу вказували також на можливі спільні патогенетичні механізми для неврологічних та когнітивних порушень у пацієнтів з ССМНКР.

Таким чином було встановлено неврологічні синдроми, які достовірно відрізняють пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб вікового контролю: легкі або помірні РХВР, легкий псевдобульбарний та пірамідний синдроми. Особливістю пацієнтів з МНКР-ХА є відсутність неврологічних порушень.

3.4 Специфічні поєднання когнітивних та психопатологічних синдромів у пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів: когнітивно-психопатологічні фенотипи

Наступним етапом дослідження була перевірка припущення, що патогномонічні когнітивні та психопатологічні порушення в групах МНКР мають патогенетичні зв'язки між собою та формують характерні фенотипи, які можна застосовувати для диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР. Результати кореляційного аналізу для вказаних клінічних параметрів наведені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11 – Коефіцієнти кореляції Спірмена для релевантних когнітивних та психопатологічних параметрів в групах МНКР-ХА та ССМНКР

Клінічний параметр (1)	Коефіцієнт кореляції Спірмена						
	Група МНКР-ХА				Група ССМНКР		
	Тривога, бал NPI (2)	Дратівливість, бал NPI (3)	Розлади сну, бал NPI (4)	NPI загальний бал (5)	Депресія, бал NPI (6)	Апатія, бал NPI (7)	NPI загальний бал (8)
MMSE, загальний бал	-0,53	-0,52	-0,49	-0,68	-0,71	-0,70	-0,73
Відстрочене пригадування семантичного завдання, TIMEtest	-0,36	-0,33	-0,36	-0,52	-	-	-
Тест малювання годинника, 1 частина, бал	-	-	-	-	-0,69	-0,65	-0,65
Вербальна швидкість, кількість слів	-	-	-	-	-0,56	-0,54	-0,52
Кінетична апраксія за Лурія, бал	-	-	-	-	0,75	0,69	0,72
Оптико-просторова апраксія за Лурія, бал	0,23	0,24	0,18	0,30	-	-	-

Примітка. $P < 0,05$ для всіх показників коефіцієнта кореляції Спірмена.

Встановлено, що в групі МНКР-ХА мали місце достовірні помірні негативні кореляції між загальним балом шкали NPI а також всіма характерними психопатологічними симптомами (тривога, дратівливість) та ступенем загального когнітивного зниження і ступенем порушень пам'яті. Достовірно слабкими були кореляційні зв'язки психопатологічних порушень та виразністю оптико-просторової апраксії. Отримані суттєві кореляції між

тривожними розладами / дратівливістю та порушеннями пам'яті дозволили ідентифікувати амнестично-тривожно-дратівливий синдром як основний клінічний фенотип у пацієнтів з МНКР-ХА.

У групі ССМНКР достовірні сильні або помірні кореляції зареєстровані для всіх патогномонічних психопатологічних показників (депресія, апатія, загальний бал NPI) та ступенем порушень когнітивного функціонування в цілому і тяжкістю більшості показників виконавчої дисфункції. Таким чином, високі кореляції депресії / апатії та показників порушень виконавчих функцій вказували на те, що виконавчо-депресивно-апатичний синдром був найбільш частою клінічною маніфестацією у пацієнтів з ССМНКР.

3.5 Порушення повсякденного функціонування в пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів в аспекті диференціальної діагностики

Метою даної частини дослідження було встановити можливі особливості порушень повсякденного функціонування в пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР для можливого їх використання для диференціальної діагностики. Для цього всім залученим до дослідження учасникам провели стандартизоване вивчення 20 видів повсякденної активності за шкалою BADL [5].

У першу чергу слід зазначити, що особи БКР зовсім не мали порушень повсякденного функціонування. Більшість параметрів повсякденної активності були також збереженими і в групах МНКР. До них належали: приготування / вживання їжі та напоїв, одягання, всі види догляду за собою, пересування, комунікація, участь в іграх, заняття хобі та користування транспортом. Показники порушень повсякденного функціонування за BADL, які відрізнялися від нормальних демонструє таблиця 3.12.

Насамперед слід зазначити, що в групах МНКР спостерігалися лише мінімальні порушення деяких параметрів повсякденного функціонування. Це

призводило до збільшення загального показника BADL, за яким пацієнти обох груп МНКР достовірно відрізнялися від вікового контролю. Крім того, хворі з ССМНКР мали більш виразні порушення повсякденної активності у порівнянні з пацієнтами з МНКР-ХА. Не зважаючи на це, всі пацієнти груп МНКР зберігали функціональну незалежність і не потребували стороннього догляду.

До параметрів повсякденного функціонування, що були порушені в пацієнтів з МНКР-ХА на відміну від осіб БКР та ССМНКР, були орієнтація в часі та просторі. Диференціально діагностичне значення для групи ССМНКР мали порушення ходьби, користування телефоном, домашня робота та розпоряджання фінансами. Таким чином, вище зазначені особливості порушень повсякденної активності мають найбільше діагностичне значення для встановлення діагнозу МНКР-ХА та ССМНКР.

Таблиця 3.12 – Структура та виразність порушень повсякденного функціонування в групах порівняння

Показник BADL (1)	Група порівняння			Р		
	БКР (n= 55) (2)	МНКР- ХА (n= 70) (3)	ССМНКР (n= 70) (4)	БКР vs МНКР- ХА (5)	БКР vs ССМНКР (6)	МНКР- ХА vs ССМНКР (7)
Загальний бал (0-60)	0 (0-0)	1 (0-1)	2 (1-2)	<0,0001	<0,0001	<0,002
Ходьба, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	1,0	<0,01	<0,01
Орієнтація у часі, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	<0,005	1,0	<0,002
Орієнтація у місці, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	<0,0002	1,0	<0,0007
Користування телефоном, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	1,0	<0,04	<0,03

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4	5	6	7
Робота по дому / саду, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0-1)	1,0	<0,0001	<0,0001
Здатність робити покупки, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	<0,001	<0,02	1,0
Розпорядження фінансами, бали (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,3	<0,03	0,9

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль).

Примітка 2. Р: непараметричний ANOVA для множинних порівнянь.

Для вивчення впливу патогномонічних когнітивних, психопатологічних та неврологічних порушень в групах МНКР-ХА та ССМНКР, визначених на попередніх етапах дослідження, на загальну тяжкість порушень повсякденного функціонування та окремі значущі його параметри було проведено кореляційний аналіз (табл. 3.13, 3.14).

Продемонстровано (табл. 3.13), що загальна тяжкість порушень повсякденної активності в групі МНКР-ХА мала достовірні сильні кореляції зі зниженням загального когнітивного функціонування (підсумковий бал MMSE) і порушеннями пам'яті, та помірні – з тяжкістю оптико-просторової апраксії. Слабкі достовірні кореляції загальний бал NPI мав зі ступенем психопатологічних порушень. Окремі показники значущих функціональних розладів за BADL мали достовірні помірні кореляції з патогномонічними когнітивними показниками та слабкі – з психопатологічними. Таким чином можна констатувати, що найбільший вплив на повсякденну активність у хворих з МНКР-ХА мали когнітивні порушення, особливо розлади пам'яті.

Таблиця 3.13 – Коефіцієнти кореляції Спірмена для тяжкості специфічних показників повсякденного функціонування та патогномонічних клінічних параметрів у групі МНКР-ХА

Показник BADL	Патогномонічні клінічні параметри					
	Загальний бал MMSE	Порушення відстроченого пригадування списку слів	Порушення упізнавання списку слів	Виразність оптико-просторової апраксії	Тривога, бал по NPI	Дратівливість, бал по NPI
Загальний бал	-0,66*	-0,73*	-0,76*	0,52*	0,33*	0,29*
Орієнтація у часі	-0,41*	-0,34*	-0,40*	0,29*	0,20*	0,17
Орієнтація у місці	-0,45*	-0,48*	-0,43*	0,38*	0,27*	0,24*

Примітка. * – $P < 0,05$.

Загальна тяжкість функціональних розладів у пацієнтів з ССМНКР (табл. 3.14) мала високі кореляційні показники з тяжкістю загального когнітивного зниження, всіма патогномонічними показниками виконавчої дисфункції а також з апатією, депресією та РХВР. Окремі ж диференціально-діагностичні параметри BADL мали помірні кореляції з зазначеними когнітивними показниками та помірні або слабкі кореляційні зв'язки з психопатологічними та неврологічними розладами.

Таблиця 3.14 – Коефіцієнти кореляції Спірмена для тяжкості специфічних показників повсякденного функціонування та патогномонічних клінічних параметрів у групі ССМНКР

Показник BADL	Патогномонічні клінічні параметри							
	Загальний бал MMSE	Еферентна моторна афазія	Кінетична апраксія	Абстрагування	Тест малювання годинника, 1-а частина	Депресія, бал по NPI	Апатія, бал по NPI	PXBP, загальний бал за шкалою Тінетті
Загальний бал	-0,88*	-0,69*	0,87*	-0,61*	-0,81*	0,61*	0,75*	-0,88*
Ходьба	-0,39*	-0,32*	0,42*	-0,35*	-0,41*	0,34*	0,35*	-0,39*
Користування телефоном	-0,40*	-0,29*	0,40*	-0,26*	-0,35*	0,29*	0,39*	-0,37*
Робота по дому / саду	-0,67*	-0,55*	0,66*	-0,43*	-0,64*	0,44*	0,46*	-0,68*
Розпорядженн я фінансами	-0,31*	-0,34*	0,37*	-0,21*	-0,31*	0,22*	0,33*	-0,34*

Примітка. * – $P < 0,05$.

Отже, найбільший негативний вплив на функціональну активність пацієнтів з ССМНКР чинили загальне когнітивне зниження, виконавча дисфункція, депресія, апатія та розлади ходьби.

Висновок

Резюмуючи результати даного розділу дослідження, можна зробити наступні висновки. Групи пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР мають специфічні когнітивні, психопатологічні та неврологічні порушення, що достовірно відрізняють їх одна від одної а також осіб старших вікових груп БКР та можуть бути використані з метою диференціальної діагностики.

Значущими когнітивними розладами в пацієнтів з МНКР-ХА є легкі порушення відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації, мінімальні розлади орієнтації в часі та просторі та легка оптико-просторова апраксія. Характерними когнітивними порушеннями в пацієнтів ССМНКР є виконавча дисфункція (помірна кінетична та легка регуляторна апраксія, розлади планування, постановки цілей та підтримки діяльності, порушення абстрагування) та мінімальна еферентна моторна (транскортикальна) афазія. Тісні кореляційні зв'язки між значущими нейропсихологічними порушеннями в групах МНКР-ХА ($r_s = 0,43-0,92$, $P < 0,05$) та ССМНКР ($r_s = 0,46-0,88$, $P < 0,05$) свідчать про формування патогномонічних когнітивних синдромокомплексів з пов'язаною внутрішньою структурою та спільним патогенезом. У пацієнтів з МНКР-ХА базисом інтеграції когнітивного синдромокомплексу є розлади пам'яті, а у хворих з ССМНКР – виконавча дисфункція.

Поширеність психопатологічних порушень в обох групах МНКР-ХА (97,1 %) та ССМНКР (100 %) є достовірно вищою в порівнянні з особами БКР (74,6 %). Частота деяких психопатологічних розладів у групах МНКР-ХА та ССМНКР має достовірну різницю, що можна застосовувати з метою диференціальної діагностики. Для пацієнтів з МНКР-ХА специфічними є тривога (81,43 %), дратівливість (67,14 %) та розлади сну і нічної поведінки (67,14 %), а для хворих з ССМНКР – депресія (81,43 %) та апатія (47,14 %). Тісні кореляційні зв'язки зазначених синдромів між собою свідчать про формування патогномонічних психопатологічних синдромокомплексів: тривожно-дратівливого у пацієнтів з МНКР-ХА та депресивно-апатичного у хворих з ССМНКР.

Особливостями депресивного епізоду при ССМНКР є легкий ступінь вираженості, переважання ангедонії, розладів концентрації уваги, симптомів астеничного спектру та негативної самооцінки. Для депресії при МНКР-ХА найбільш характерними були прояви гіпотимії, тривожні розлади та інсомнія.

Патогномонічні когнітивні та психопатологічні порушення в групах МНКР мають суттєві кореляційні зв'язки та формують характерні когнітивно-психопатологічні фенотипи: амнестично-тривожно-дратівливий у пацієнтів з МНКР-ХА та виконавчо-депресивно-апатичний у хворих з ССМНКР. Дані клінічні фенотипи можна застосовувати для диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР.

Частота низки неврологічних синдромів дозволяє достовірно диференціювати пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб вікового контролю. До них відносяться легкі або помірні РХВР (100 %), легкий псевдобульбарний (97,1 %) та пірамідний (87,1 %) синдроми. Особливістю пацієнтів з МНКР-ХА та осіб БКР є відсутність неврологічних порушень.

Для обох груп МНКР характерні мінімальні розлади повсякденного функціонування при повному збереженні незалежності пацієнта. У пацієнтів з МНКР-ХА найбільш характерними порушеннями повсякденної активності є дезорієнтація в часі та просторі, а у хворих з ССМНКР – порушення ходьби, користування телефоном, домашня робота та розпоряджання фінансами. Найбільший негативний вплив на функціональну активність пацієнтів з МНКР-ХА чинять когнітивні порушення, особливо розлади пам'яті, а у хворих з ССМНКР – загальне когнітивне зниження, виконавча дисфункція, депресія, апатія та розлади ходьби.

Викладені в даному розділі результати досліджень були в повному обсязі опубліковані нами у низці публікацій [2], [3], [9].

Список використаних джерел

1. Левада О. А. Особенности дисмнестических нарушений на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции по данным ТІМЕ-теста. Медицинская психология. 2013. Т. 8, № 2 (30). С. 44–51.
2. Левада О. А, Чередниченко Н. В. Когнітивно-психопатологічні фенотипи основних етіологічних варіантів м'яких нейрокогнітивних розладів. Архів психіатрії. 2016. Т. 22, N 3 (86). С. 45–51.
3. Чередниченко Н. В. Особливості неврологічних порушень у літніх пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів. Медична психологія. 2016. Т. 11, № 2 (42). С. 83–88.
4. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. R. Liston, J. Mickelborough, J. Bene [et al.]. Age Ageing. 2003. Vol. 32. P. 252–258.
5. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. R. S. Bucks, D. L. Ashworth, G. K. Wilcock [et al.]. Age Ageing. 1996. Vol. 25, N 2. P. 113–120.
6. Folstein M. F, Folstein S. E, McHugh P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12, N 3. P. 189–198.
7. Montgomery S. A, Asberg M. A. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br. J. Psychiatry. 1979. Vol. 134. P. 382–389.
8. Morris J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology. 1993. Vol. 43. P. 2413–2414.
9. Neuropsychiatric Symptoms in Patients with the Main etiological Types of Mild neurocognitive Disorders: a hospital-Based case-control study. [E-resource]. O. A. Levada, N. V. Cherednichenko, A. V. Trailin, A. S. Troyan. Front. Psychiatry 8:75. doi: 10.3389/fpsy.2017.00075.

10. The little black book of neuropsychology: A syndrome-based approach [ed. M. R. Schoenberg, J. G. Scott]. Springer Science+Business Media, LLC, 2011. 988p.
11. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. J. L. Cummings, M. Mega, K. Gray [et al.]. Neurology. 1994. Vol. 44. P. 2308–2314.

РОЗДІЛ 4

НЕЙРОБІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПРИ ОСНОВНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ТИПАХ М'ЯКИХ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ: ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АСПЕКТ

У даному розділі було проведено дослідження низки нейробіологічних маркерів для встановлення їх диференціально-діагностичної значущості по відношенню до МНКР-ХА та ССМНКР, а також можливого висвітлення важливих ланок патогенезу вказаних типів МНКР.

Морфологічні макроструктурні зміни речовини головного мозку вивчали за допомогою нейровізуалізації (КТ або МРТ). Зміни церебральних нейротрофічних процесів досліджували за рівнем їх маркерної молекули – BDNF – у плазмі крові. Функціональні кореляти когнітивних процесів визначали за параметрами СВКП Р300.

4.1 Нейровізуалізаційні дослідження при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів: диференціально-діагностичний аспект

Було проведено детальне вивчення протоколів нейровізуалізаційних (переважно КТ) досліджень у 71 особи із загальної когорти: 32 – у пацієнтів групи МНКР-ХА, 20 – у хворих з ССМНКР та 19 – у осіб вікового контролю. За основними клініко-демографічними та клінічними показниками відібрані учасники не відрізнялися ($P > 0,05$) від загальної вибірки. Порівняльний аналіз досліджуваних параметрів представлений у таблиці 4.1.

Встановлено, що обрані лінійні параметри КТ, які відображають збільшення шлуночкової системи головного мозку в цілому (індекс тіл бокових шлуночків (ІТБШ)) та регіонарні атрофічні процеси лобно-субкортикальних регіонів (індекс передніх рогів бокових шлуночків (ІПР)), достовірно збільшувалися лише у пацієнтів з ССМНКР. За даним показником

група ССМНКР суттєво відрізнялася як від пацієнтів з МНКР-ХА так і від осіб БКР. В той же час, показники ІТБШ та ІПР в групах МНКР-ХА та БКР статистично не різнилися. Всі групи спостереження статистично не відрізнялися за показником ширини сільвієвих борозен (ШСБ), що відображає виразність конвексимальної атрофії скроневих часток.

Таблиця 4.1 – Основні показники нейровізуалізації груп спостереження

Параметр	Група порівняння			Р		
	БКР (n=19)	МНКР- ХА (n = 32)	ССМНКР (n = 20)	БКР vs МНКР- ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР- ХА vs ССМНКР
ІПР, %	22,3 (21,4- 24,8)	23,2 (21,5- 24,9)	28,9 (27,9- 30,9)	1,0	0,0001	<0,0001
ІТБШ, %	20,6 (18,6- 22,8)	20,0 (19,0- 20,8)	24,5 (23,1- 25,3)	0,92	0,0003	0,00014
ШСБ-П, мм	4 (4-5)	5 (4-5)	4,5 (4-5)	0,38	0,87	1,0
ШСБ-Л, мм	4 (3-5)	5 (4-5)	5 (4-5)	0,39	0,90	1,0
РППВЛА, бали (0-24)	5 (4-6)	5 (4-6)	8 (6-8)	1,0	0,0005	0,0007
РПСКЛА, бали (0-24)	1 (1-2)	1 (1-2)	7 (6-7)	1,0	<0,0001	0,0001
ЗРПЛА, бали (0-48)	6 (5-7)	6 (5-8)	15 (12-16)	1,0	<0,0001	<0,0001

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль).

Примітка 2. Р: непараметричний ANOVA для множинних порівнянь.

Ступінь мікровакулярного ішемічного ураження головного мозку, який оцінювали за рейтинговим показником лейкоареозу (перивентрикулярного (РППВЛА), субкортикального (РПСКЛА) та загального (ЗРПЛА)) достовірно збільшувався лише у пацієнтів з ССМНКР. Група МНКР-ХА характеризувалася мінімальною тяжкістю лейкоареозу, що не відрізнялася від групи вікового контролю.

Значущі візуалізаційні маркери ССМНКР мали достовірні взаємні кореляції, що може свідчити про їх спільний патогенез. Так, коефіцієнт кореляції Спірмена для ЗРПЛА та ІПР становив 0,66 ($P < 0,05$), для ЗРПЛА та ІТБШ – 0,71 ($P < 0,05$), а для ІПР та ІТБШ – 0,29 ($P < 0,05$).

Таким чином, було продемонстровано, що візуалізаційні параметри субкортикальної атрофії (ІПР та ІТБШ), а також ступінь мікровакулярного ураження церебральної речовини (ЗРПЛА) достовірно відрізняють хворих з ССМНКР від осіб з МНКР-ХА та БКР. Для встановлення, які нейровізуалізаційні маркери спричиняють найбільший вплив на загальну виразність когнітивних порушень та окремих їх складових у пацієнтів з ССМНКР, провели кореляційний аналіз (табл. 4.2).

Аналіз показав, що всі значущі показники нейровізуалізації в цілому мають тісні зв'язки з патогномонічними клінічними проявами ССМНКР. В той же час показники лейкоареозу мали значно сильніші кореляційні взаємини з клінічними характеристиками ССМНКР у порівнянні з параметрами субкортикальної атрофії. Тому ЗРПЛА був вибраний у якості диференціально-діагностичного візуалізаційного маркера ССМНКР, для якого у подальшому слід було визначити сенситивність та специфічність.

Таблиця 4.2 – Коефіцієнти кореляції Спірмена для значущих параметрів нейровізуалізації та патогномонічних клінічних порушень пацієнтів з ССМНКР

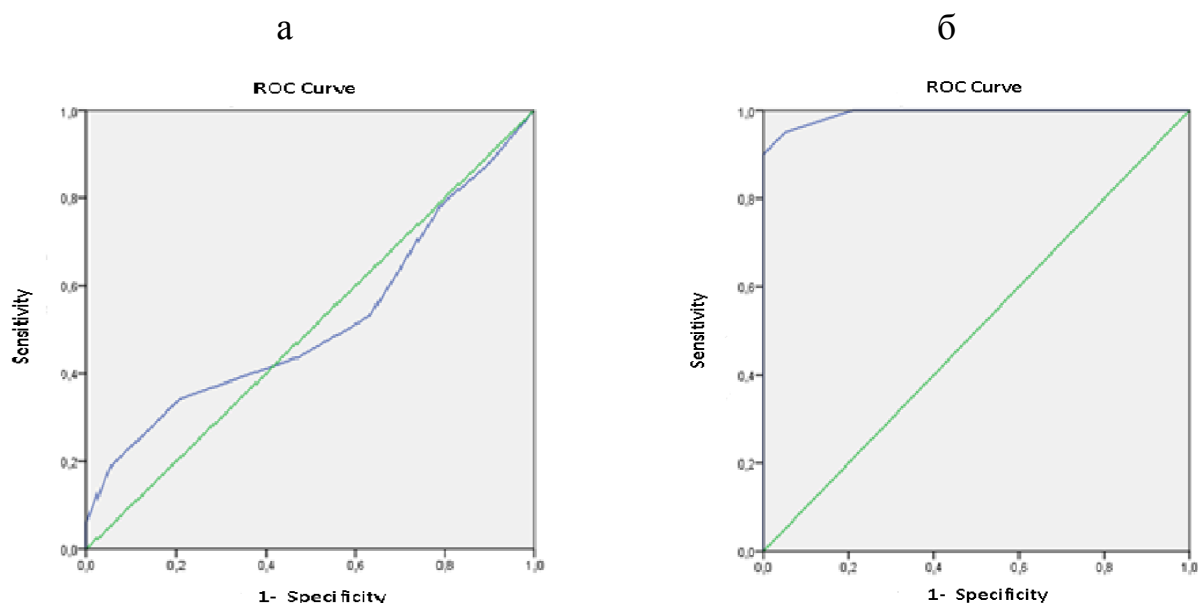
Параметр нейро- візуаліза- ції	Патогномонічні клінічні показники							
	Загальний бал MMSE	Еферентна моторна (транскортикальна) афазія, бали	Кінетична апраксія, бали	Категоріальна швидкість, кількість слів	Тест малювання годинника, 1-а частина, бали	Депресія, бал за шкалою NPI	Апатія, бал за шкалою NPI	РХВР (загальний бал за шкалою ROMA)
ЗРПЛА, бали	-0,74*	-0,55*	0,77*	-0,59*	-0,61*	0,37*	0,78*	-0,72*
ПВЛА, бали	-0,62*	-0,48*	0,65*	-0,49*	-0,49*	0,16	0,72*	-0,62*
СКЛА, бали	-0,76*	-0,55*	0,81*	-0,58*	-0,63*	0,43*	0,77*	-0,72*
ІПР, %	-0,62*	-0,49*	0,63*	-0,55*	-0,68*	0,68*	0,47*	-0,64*
ІТБШ, %	-0,39*	-0,19	0,45*	-0,21	-0,34*	-0,01	0,51*	-0,42*

Примітка. * – $P < 0,05$.

З метою визначення діагностичних можливостей параметру ЗРПЛА для диференціації осіб БКР від хворих МНКР-ХА та ССМНКР був проведений ROC-аналіз.

Площа під кривою для МНКР-ХА (рис. 4.1 а) склала $0,517 \pm 0,082$ (95 % ДІ: 0,357-0,678). Це свідчить про незадовільну якість моделі, що не дозволило визначити діагностичну чутливість ЗРПЛА для діагностики МНКР-ХА.

Площа під кривою для ССМНКР (рис. 4.1 б) склала $0,992 \pm 0,009$ (95 % ДІ: 0,974-1,000). Це свідчить про відмінну якість моделі ($P < 0,0001$). За допомогою ROC-кривої знайшли пороговий рівень ЗРПЛА, якому була притаманна найвища діагностична чутливість для дискримінації пацієнтів з ССМНКР від осіб БКР. Даний рівень склав $>8,5$ балів. Він забезпечував можливість з чутливістю 95 % диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР.



а – для діагностики МНКР-ХА, б – для діагностики ССМНКР.

Рисунок 4.1 – Результати ROC-аналізу для ЗРПЛА

Далі ROC-аналіз був застосований для груп МНКР-ХА та ССМНКР з метою визначення диференційно-діагностичної цінності ЗРПЛА. Площа під ROC-кривою (рис. 4.2) склала $0,978 \pm 0,017$ (95 % ДІ: 0,945-1,000). Це свідчить про відмінну якість моделі ($P < 0,0001$). За допомогою ROC-кривої знайшли пороговий рівень ЗРПЛА, якому була притаманна найвища діагностична специфічність. Даний рівень склав $>10,5$ балів. Він дозволяв зі специфічністю 97 % відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА.

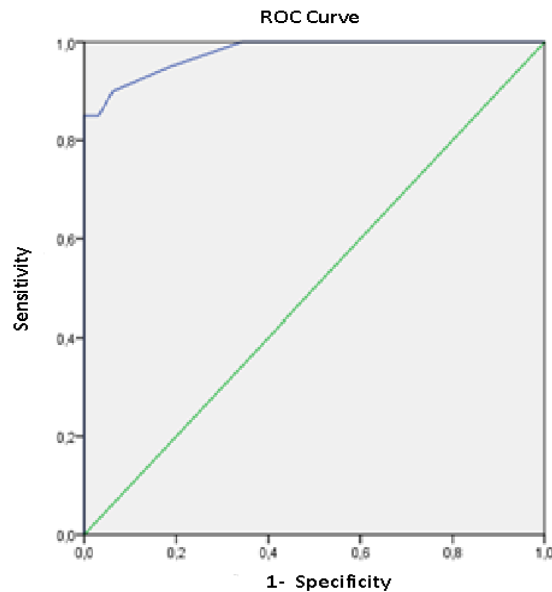


Рисунок 4.2 – Результати ROC-аналізу для ЗРПЛА у диференціальній діагностиці МНКР-ХА та ССМНКР

4.2 Рівень мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми крові при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів: диференціально-діагностичний аспект та маркерне значення для визначення ефективності терапії

Для дослідження BDNF плазми крові було відібрано 59 учасників із загальної когорти: 21 – з діагнозом МНКР-ХА, 22 пацієнта з ССМНКР та 16 осіб БКР. Основні клініко-демографічні та клінічні параметри відібраних учасників відповідали загальній вибірці ($P > 0,05$).

Дані про концентрацію BDNF плазми у групах порівняння представлені в таблиці 4.3. Продемонстровано, що даний показник в цілому знижувався в групах МНКР. Однак, лише у групі МНКР-ХА зниження BDNF досягало високо достовірного рівня відносно групи контролю.

Таблиця 4.3 – Концентрація BDNF плазми крові у групах порівняння, пг/мл

Група порівняння			P		
БКР (n=16)	МНКР-ХА (n=21)	ССМНКР (n=22)	БКР vs МНКР-ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР-ХА vs ССМНКР
31581,50 ± 8092,29	19950,67 ± 9678,80	25939,55 ± 10410,46	0,0025	0,21	0,13

Примітка 1. Дані представлені у вигляді середньої ± стандартне відхилення.

Примітка 2. P за post-hoc Scheffe тестом.

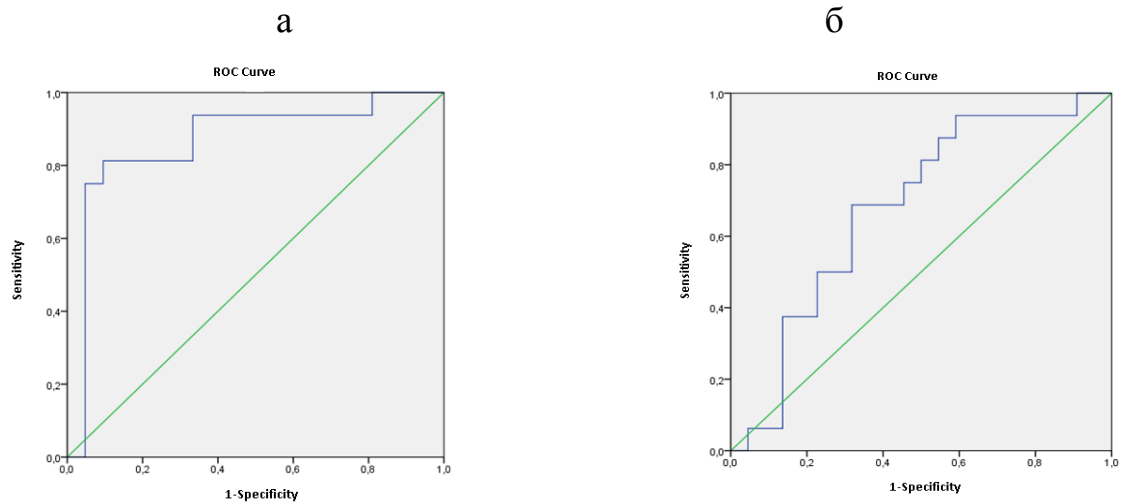
З метою визначення діагностичних можливостей параметру BDNF для диференціації осіб БКР від хворих МНКР-ХА та ССМНКР були побудовані ROC-криві та проведений ROC-аналіз.

Площа під кривою для МНКР-ХА (рис. 4.3 а) склала $0,866 \pm 0,068$ (95 % ДІ: 0,733-0,999). Це свідчить про дуже гарну якість моделі ($P < 0,0001$). За допомогою ROC-кривих знайшли порогові рівні BDNF, яким були притаманна найвища діагностична чутливість для дискримінації пацієнтів з МНКР-ХА від осіб БКР. Даний рівень для моделі БКР – МНКР-ХА склав < 21160 пг/мл. Він забезпечував можливість з чутливістю 94 % диференціювати хворих з МНКР-ХА від осіб БКР.

Площа під кривою для ССМНКР (рис. 4.3 б) склала $0,679 \pm 0,088$ (95 % ДІ: 0,506-0,852). Це свідчить про незадовільну якість моделі ($P = 0,063$). Якість моделі БКР – ССМНКР не дозволила визначити діагностичну чутливість BDNF для діагностики ССМНКР.

Далі ROC-аналіз був застосований для груп МНКР-ХА та ССМНКР з метою визначення диференційно-діагностичної цінності BDNF. Площа під ROC- кривою (рис. 4.4) склала $0,713 \pm 0,080$ (95 % ДІ: 0,556-0,871). Це свідчить про задовільну якість моделі ($P = 0,017$). За допомогою ROC-кривої знайшли пороговий рівень BDNF, якому була притаманна найвища діагностична специфічність. Даний рівень склав < 28466 пг/мл. Він дозволяв

зі специфічністю 95 % відокремлювати хворих з МНКР-ХА від пацієнтів з ССМНКР.



а – для діагностики МНКР-ХА, б – для діагностики ССМНКР.

Рисунок 4.3 – Результати ROC-аналізу для BDNF

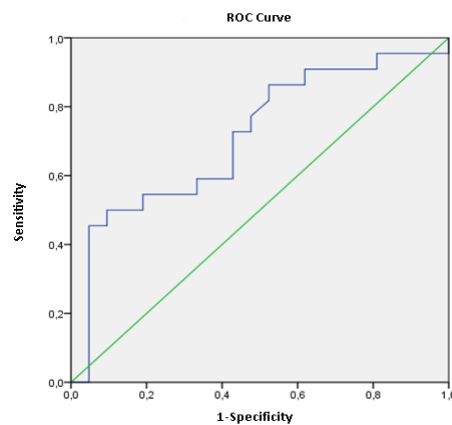


Рисунок 4.4 – Результати ROC-аналізу для BDNF у диференційній діагностиці МНКР-ХА та ССМНКР.

Наступним етапом аналізу було встановлення можливих патогенетичних взаємин плазмової концентрації BDNF з клінічними показниками, які відображають тяжкість та специфіку МНКР-ХА та ССМНКР. Результати продемонстровані у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Коефіцієнти кореляції Спірмена для плазмової концентрації BDNF та патогномонічних клінічних показників груп МНКР-ХА та ССМНКР

Клінічний показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	
	Група МНКР-ХА	Група ССМНКР
MMSE, загальний бал	0,49*	0,18
TIME test: відстрочене пригадування списку іменників, кількість слів	0,72*	0,41*
Тест малювання годинника, 1 частина, бали	0,21	0,21
Вербальна швидкість, кількість слів	0,32	0,09
Виразність кінетичної апраксії, бали	-0,16	-0,35*
Виразність оптико-просторової апраксії, бали	-0,34*	-0,33
NPI, загальний бал	-0,22	-0,12
NPI, виразність депресії, бали	-0,17	-0,22
NPI, виразність апатії, бали	-0,17	-0,28
NPI, виразність тривоги, бали	-0,05	-0,19
NPI, виразність дратівливості, бали	-0,21	-0,18
РOMA, загальний бал	0,39	0,28
BADL, загальний бал	-0,58*	-0,25

Примітка. * – $P < 0,05$.

У групі МНКР-ХА отримана пряма висока достовірна кореляційна залежність між плазмовим рівнем BDNF та збереженістю відстроченого

пригадування не пов'язаних за змістом іменників (TIME-тест), а також помірна – з рівнем загального когнітивного функціонування (MMSE). У даній групі пацієнтів зниження рівня негативно впливало на показники оптико-просторового праксису (наростання апраксії) (слабка кореляція) та погіршення повсякденного функціонування (збільшення загального балу BADL) (помірна кореляція).

У пацієнтів ССМНКР достовірні кореляції концентрації BDNF плазми отримані лише з розладами довільного пригадування та кінетичного праксису. На відміну від групи МНКР-ХА ці зв'язки були менш тісними. В жодній з досліджуваних груп не отримано достовірних кореляцій для концентрацій BDNF загальної тяжкості та виразності патогномонічних психопатологічних порушень за NPI та розладів ходьби (за РОМА). Таким чином, зниження рівня BDNF переважно впливає на тяжкість амнестичного синдрому у пацієнтів МНКР-ХА, та як наслідок, на загальну виразність когнітивних порушень і повсякденну активність.

4.2.1 Динаміка концентрації BDNF плазми крові у пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом на тлі лікування есциталопрамом

20 пацієнтам (по 10 учасників з кожної групи МНКР) було проведено повторне клінічне обстеження та визначення плазмового рівня BDNF через 2 місяці на тлі терапії есциталопрамом. Вибір препарату був зумовлений наявністю доказів про стимуляцію експресії BDNF після його призначення [6], переважанням розладів депресивного та тривожного спектру у групах МНКР та пріоритетами ефективності і безпеки в даній клінічній ситуації. Результати демонструє таблиця 4.5.

Таблиця 4.5 – Динаміка плазмового рівня BDNF та основних клінічних показників у групах МНКР на тлі терапії есциталопрамом

Показник	Група МНКР-ХА (n = 10)			Група ССМНКР (n = 10)		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Плазмовий рівень BDNF, пг/мл	20660,40 ± 12774,63	26356,00 ± 8309,11	0,15*	26652,40 ± 12435,72	30066,00 ± 10796,43	0,27*
MMSE, бали	26,5 (26-27)	28 (28-29)	0,005	25 (24-26)	27 (26-28)	0,005
Відстрочене пригадування 5-ти іменників, кількість слів (0-5)	2 (1-2)	3,5 (3-5)	0,02	2,5 (2-3)	3 (1-4)	0,83
Вербальна швидкість, кількість слів за 3 хв.	19,5 (15-25)	17,5 (12-24)	0,62	13 (10-17)	17 (10-19)	0,20
Тест малювання годинника, 1 частина, бали (0-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	0,55	7 (7-8)	7,5 (6-9)	0,23
Кінетична апраксія, бали (0-3)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,22	2 (1-3)	2 (1-2)	0,48
NPI, загальний бал (0-144)	11,5 (9-14)	6,5 (6-8)	0,007	16,5 (9-18)	10,5 (7-13)	0,011
Розлади ходьби, бал за РОМА (0-28)	25 (24-26)	25 (24-26)	1,0	15,5 (13-21)	16 (15-21)	0,043
BADL, бали (0-60)	1 (1-1)	1 (0-1)	0,11	2 (1-2)	2 (1-2)	0,98

Примітка 1. Дані представлені у вигляді середньої $\pm$ стандартне відхилення / медіани (нижній – верхній кuartиль).

Примітка 2. Р відповідно: * – за даними Т-тесту, без позначень – за критерієм Вілкоксона.

Прийом есциталопрама приводив до однонаправленого покращення низки клінічних показників у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР: достовірного підвищення загального рівня когнітивного функціонування (MMSE), достовірного зменшення частоти та виразності психопатологічних порушень (загальний бал NPI), зниження на рівні тенденції загального балу функціональних порушень у повсякденному житті (за BADL).

Стосовно динаміки специфічних компонентів когнітивного дефіциту в групах порівняння, було виявлено деякі суттєві відмінності. У групі МНКР-ХА достовірне покращення когнітивного функціонування відбувалося переважно в домені пам'яті, зокрема відстроченого пригадування вербальної інформації. В той же час, в групі ССМНКР переважно покращувалися показники, які відображають виконавчу дисфункцію (вербальна швидкість, тест малювання годинника, кінетичний праксис). При цьому позитивна динаміка не досягала рівня статистичної значущості.

З представленого аналізу можна зробити висновок, що застосування есциталопраму приводило до підвищення плазмової концентрації BDNF в обох групах МНКР. У той же час, ступінь підвищення досліджуваного нейротрофіна не досягала статистичної значущості.

4.3 Параметри слухових викликаних когнітивних потенціалів Р300 при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів: диференціально-діагностичний аспект

Для дослідження СВКП були відібрані 90 учасників із загальної когорти. 32 пацієнти склали групу МНКР-ХА, 33 – ССМНКР, 25 – БКР. За

основними клініко-демографічними та клінічними показниками відібрані особи не відрізнялися ($P < 0,05$) від загальної вибірки.

Аналіз змін латентності та амплітуди хвилі P300 у досліджуваних групах представлений у таблиці 4.6. Показано, що латентність P300 збільшувалася в обох групах МНКР. В той же час, ступінь збільшення латентності у пацієнтів з МНКР-ХА був не достовірним у порівнянні до осіб вікового контролю БКР. Суттєве збільшення латентності P300 спостерігали у хворих з ССМНКР. За даним показником вони достовірно відрізнялися як від осіб БКР, так і від хворих з МНКР-ХА. Показники амплітуди демонстрували достовірне зниження лише в групі ССМНКР порівняно до пацієнтів з МНКР-ХА, але не до вікового контролю. Тому показник латентності P300 був визначений як такий, що має диференціально-діагностичне значення по відокремленню пацієнтів з ССМНКР від осіб з МНКР-ХА та БКР.

Таблиця 4.6 – Латентність та амплітуда хвилі P300 у групах порівняння

Параметр хвилі P300	Група порівняння			P		
	БКР (n=25)	МНКР-ХА (n=32)	ССМНКР (n=33)	БКР vs МНКР-ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР-ХА vs ССМНКР
Латентність мс	326,88 ± 103,64	378,86 ± 99,94	507,89 ± 203,63	0,29	0,00005	0,0007
Амплітуда, мкВ	11,62 ± 6,84	13,21 ± 8,51	8,55 ± 6,15	0,28	0,71	0,039

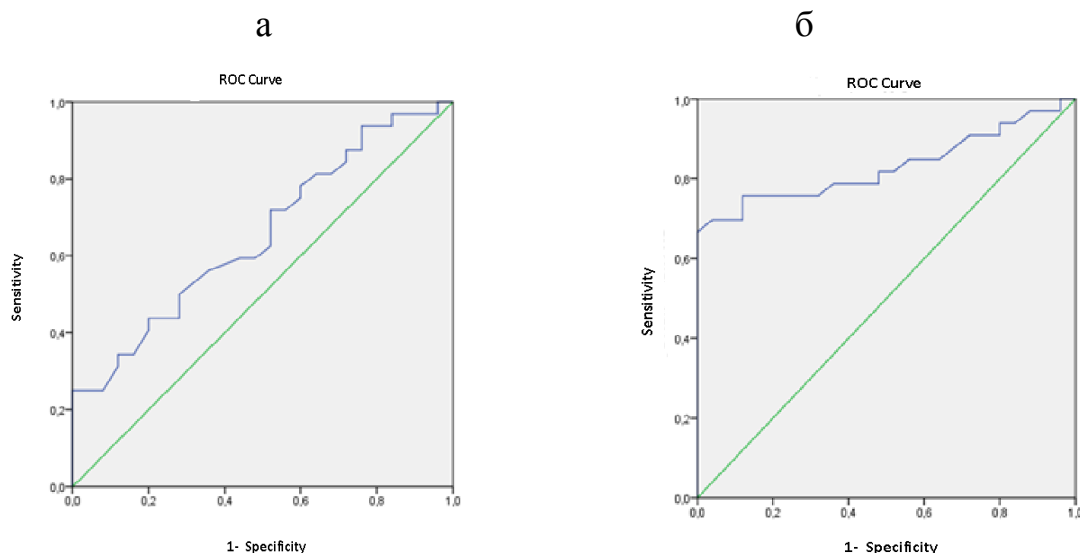
Примітка 1. Дані представлені у вигляді середньої ± стандартне відхилення.

Примітка 2. P – за post-hoc Scheffe тестом.

З метою визначення діагностичних можливостей параметру латентності P300 для диференціації осіб БКР від хворих МНКР-ХА та ССМНКР був проведений ROC-аналіз.

Площа під кривою для моделі БКР – МНКР-ХА (рис. 4.5 а) склала $0,654 \pm 0,072$ (95 % ДІ: 0,513-0,795). Це свідчить про незадовільну якість моделі ($P=0,05$), що не дозволило визначити діагностичну чутливість Р300 для діагностики МНКР-ХА.

Площа під кривою для моделі БКР – ССМНКР (рис. 4.5 б) склала $0,830 \pm 0,056$ (95 % ДІ: 0,721-0,939). Це свідчить про дуже гарну якість моделі ($P<0,0001$). За допомогою ROC-кривої знайшли пороговий рівень латентності Р300, якому була притаманна найвища діагностична чутливість для дискримінації пацієнтів ССМНКР від осіб БКР. Даний рівень моделі БКР – ССМНКР склав >414 мс. Він забезпечував можливість з чутливістю 76 % диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР.



а – при діагностиці МНКР-ХА, б – при діагностиці ССМНКР.

Рисунок 4.5 – Результати ROC-аналізу для показника латентності хвилі Р300

Далі ROC-аналіз був застосований для груп МНКР-ХА та ССМНКР з метою визначення диференційно-діагностичної цінності параметру латентності Р300. Площа під ROC-кривою (рис. 4.6) склала $0,747 \pm 0,064$ (95 % ДІ: 0,621-0,872). Це свідчить про задовільну якість моделі ($P<0,01$). За допомогою ROC-кривої знайшли пороговий рівень латентності Р300, якому

була притаманна найвища діагностична специфічність. Даний рівень склав >536 мс. Він дозволяв зі специфічністю 97 % відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА.

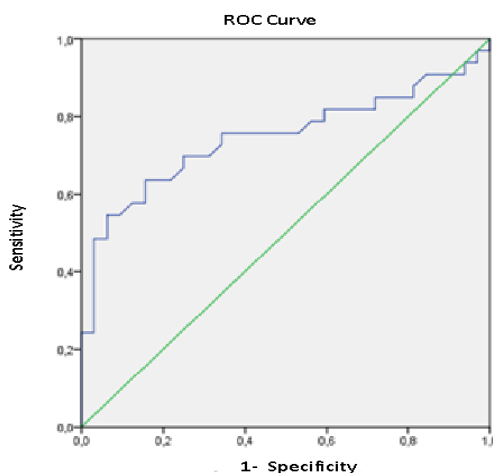


Рисунок 4.6 – Результати ROC-аналізу для показника латентності хвилі P300 у диференційній діагностиці МНКР-ХА та ССМНКР.

На наступному етапі аналізу встановлювали можливі патогенетичні взаємини латентності та амплітуди P300 з клінічними показниками, які характеризують тяжкість та специфіку МНКР-ХА та ССМНКР. За для даної мети проводили кореляційний аналіз. Результати наведені в таблиці 4.7.

У групі МНКР-ХА латентність P300 достовірно не корелювала з жодним з патогномонічних клінічних показників. Навпаки, у пацієнтів з ССМНКР латентність P300 мала достовірну помірну негативну кореляцію з показником загального когнітивного функціонування за MMSE, а також переважно помірні достовірні кореляції з виконанням тестів, що характеризують специфіку когнітивного дефіциту у даної категорії хворих, а саме з дисмнестичними порушеннями (активне пригадування списку іменників) та показниками виконавчих функцій (1 частина тесту малювання годинника, категоріальна швидкість, показники уваги). Слабка достовірна негативна кореляція характеризувала взаємозв'язок латентності P300 і

виразності депресії, а слабка позитивна кореляція – взаємини даного параметра та виразності тривожних порушень.

Амплітуда Р300 у групі МНКР-ХА, як і латентність, достовірно не корелювала з патогномонічними клінічними показниками. У групі ССМНКР амплітуда Р300 мала слабкі достовірні позитивні кореляції з загальним рівнем когнітивного функціонування та показником категоріальної швидкості, а також слабку негативну кореляцію з виразністю депресії.

Таблиця 4.7 – Коефіцієнти кореляції Спірмена / Пірсона для латентності / амплітуди Р300 та патогномонічних клінічних параметрів груп МНКР-ХА та ССМНКР

Клінічний показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена / Пірсона			
	Латентність Р300		Амплітуда Р300	
	МНКР-ХА	ССМНКР	МНКР-ХА	ССМНКР
Вік, роки	-0,04	0,03	-0,01	-0,26
MMSE, загальний бал	-0,16	-0,58*	-0,11	0,32*
TIME test: відстрочене пригадування списку іменників, кількість слів	-0,19	-0,43*	-0,09	0,25
Тест малювання годинника, 1 частина, бали	-0,07	-0,53*	-0,22	0,19
Увага, ЕР за таблицями Шульте, с	-0,01	0,38*	-0,07	-0,23
Категоріальна швидкість, кількість слів	-0,13	-0,42*	0,05	0,35*
NPI, виразність депресії, бали	0,12	0,30*	-0,19	-0,29*
NPI, виразність тривоги, бали	-0,18	-0,31*	-0,08	-0,01

Примітка. * – $P < 0,05$.

Висновок

Підсумовуючи результати даного розділу дослідження можна зробити наступні висновки. Вивчені нейробиологічні маркери мають суттєве диференціально-діагностичне значення у відокремленні пацієнтів з

МНКР-ХА та ССМНКР між собою та від осіб вікового контролю БКР, а деякі можуть слугувати в якості маркерів ефективності терапії, що проводиться.

Ступінь мікроваскулярного ураження головного мозку за нейровізуалізаційним параметром ЗРПЛА достовірно збільшується виключно в пацієнтів з ССМНКР. Показник ЗРПЛА $> 8,5$ балів з чутливістю 95 % забезпечує можливість диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР, а показник $> 10,5$ балів дозволяє зі специфічністю 97 % відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА. Виразність церебральної мікроваскулопатії є основним патогенетичним чинником тяжкості загального когнітивного зниження при ССМНКР, а також його патогномонічних клінічних проявів: виконавчої дисфункції, депресії, апатії та РХВР. Виразність субкортикальної атрофії (показники ІТШБ та ІПР) має додаткове патогенетичне та диференційно-діагностичне значення для ССМНКР.

Для пацієнтів з основними типами МНКР характерне зниження плазмової концентрації BDNF, але лише у хворих з МНКР-ХА воно досягає диференціально-діагностичної значущості. Плазмовий рівень BDNF < 21160 пг/мл забезпечує можливість з чутливістю 94 % диференціювати хворих з МНКР-ХА від осіб БКР, а концентрація BDNF < 28466 пг/мл – зі специфічністю 95 % відокремлювати хворих з МНКР-ХА від пацієнтів з ССМНКР. Зменшення експресії BDNF переважно асоціюється з виразністю амнестичного синдрому. Застосування есциталопраму у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР приводить до збільшення концентрації BDNF плазми та паралельному покращенню когнітивного функціонування та зменшенню психопатологічних порушень депресивного та тривожного спектру.

Пацієнтам з основними етіологічними типами МНКР характерне збільшення латентності хвилі P300 СВКП, але лише у хворих з ССМНКР воно досягає диференціально-діагностичної значущості. Показник латентності P300 > 414 мс забезпечує можливість з чутливістю 76 % диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР. Зростання латентності P300

більше 536 мс дозволяє зі специфічністю 97 % відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА. Збільшення латентності Р300 переважно асоціюється зі ступенем тяжкості ССМНКР та його специфічних характеристик – виконавчої дисфункції та депресії.

Викладені в даному розділі результати досліджень були в повному обсязі опубліковані нами у низці публікацій [1], [2], [3], [4], [5], [7], [8].

Список використаних джерел

1. Левада О. А, Чередниченко Н. В. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови как маркер основных типов легких когнитивных нарушений и эффективности терапии. Украинский неврологический журнал. 2014. № 3–4 (32–33). С. 63–69.
2. Чередніченко Н. В. Ефективність терапії есциталопрамом при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : І міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 березня 2017 р., Харків : збірник матеріалів в 2-х т., Т.2. Х. : НФаУ, 2017. С. 352–353.
3. Чередниченко Н. В. Мозговой нейротрофический фактор BDNF плазмы у пациентов с субкортикальным сосудистым легким когнитивным расстройством: маркерное значение для диагностики и оценки эффективности терапии. Международный медицинский журнал. 2015. Т. 21, № 1 (81). С. 71–77.
4. Чередниченко Н. В, Левада О. А. Нарушения BDNF-зависимых механизмов нейропластичности при психических и неврологических заболеваниях, и их коррекция эсциталопрамом. Украинский неврологический журнал. 2015. № 1 (34). С. 109–114.
5. Cherednichenko N. V, Levada O. A, Litvinenko O. N. Marker value of neuroimaging parameter of leukoaraiosis for differential diagnosis of the main etiological types of mild neurocognitive disorders. Innowacyjne technologie w medycynie: doświadczenia Polski i Ukrainy : Międzynarodowa konferencja naukowo-praktyczna, 28–29 kwiecień, 2017, Lublin, Polska : Lublin Science and Technology Park S.A., 2017 p. 140–144.
6. Effects of escitalopram on serum BDNF levels in elderly patients with depression: a preliminary report. A. Martocchia, M. Curto, S. Scaccianoce [et al.]. Aging Clin. Exp. Res. 2014. Vol. 26, N 4. P. 461–464.

7. Levada O. A, Cherednichenko N. V, Gorbachev S. V. Parameters of the P300 Potential in Mild Neurocognitive Disorders of Different Etiologies [E-resource]. *Neurophysiology*. 2016. Vol. 48, N. 6, P. 414–420. doi:10.1007/s11062-017-9618-x.
8. Plasma Brain Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker for the Main Types of Mild Neurocognitive Disorders and Treatment Efficacy: A Preliminary Study [E-resource]. O. A. Levada, N. V. Cherednichenko, A. V. Trailin, A. S. Troyan. *Disease Markers*. 2016. doi: 10.1155/2016/4095723 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

РОЗДІЛ 5

АЛГОРИТМ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОСНОВНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ТИПІВ М'ЯКИХ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ: ІНТЕГРАТИВНИЙ ПІДХІД

Проведений комплексний аналіз когнітивної, психопатологічної, неврологічної та функціональної складової МНКР-ХА та ССМНКР, а також низки нейробиологічних маркерів (розділи 2 – 4) дозволив виявити якісні та кількісні характеристики даних етіологічних типів МНКР, які з високою чутливістю відрізняють їх від осіб вікового контролю БКР та з високою специфічністю один від одного. Це забезпечило можливість розробити алгоритм диференційної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР, заснований на інтеграції вказаних методологічних підходів, та запропонувати панель валідних клініко-параклінічних тестів.

5.1 Алгоритм диференційної діагностики м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу

На основі аналізу літературних джерел та результатів проведених досліджень ми пропонуємо наступний алгоритм диференційної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР.

I. Розлад має відповідати критеріям DSM-5 для МНКР. Для цього потрібно зібрати наступні клініко-анамнестичні відомості.

A. Дані про наявність незначного когнітивного зниження відносно попереднього рівня в одному чи більше когнітивних доменів (пам'яті, уваги, виконавчих функцій, перцептивно-моторних чи соціальних когніцій), які ґрунтуються на:

1. Скаргах самого пацієнта, даних обізнаного інформанта або клініциста про наявність м'якого зниження когнітивних функцій;

2. Незначному порушенні когнітивних процесів, яке задокументоване за допомогою стандартизованих нейропсихологічних тестів, або у випадку їх відсутності, інших кількісних клінічних досліджень.

В. Когнітивний дефіцит не порушує незалежності в повсякденному житті (наприклад, складні види повсякденної активності, такі як сплата рахунків чи прийом медикаментів збережені, але для їх здійснення необхідно прикладати більше зусиль, застосовувати компенсаторні стратегії або створювати умови).

С. Когнітивний дефіцит має місце не лише в структурі делірію.

Д. Когнітивний дефіцит не може бути краще пояснений наявністю іншого психічного розладу (такого як великий депресивний епізод, шизофренія).

Даний пункт є загальним для обох етіологічних типів МНКР.

II. Зібрати анамнестичні дані про початок та перебіг когнітивних порушень:

А. Для пацієнтів з МНКР-ХА характерний непомітний початок та поступове прогресування порушень переважно в домені вербальної пам'яті та оптико-просторових розладів.

В. Хворим з ССМНКР притаманний ступінчастий тип перебігу або перебіг з епізодами гострих порушень мозкового кровотоку. Початок та прогресування когнітивного дефіциту у переважній більшості випадків пов'язані із загостренням цереброваскулярного захворювання. Для пацієнтів з ССМНКР характерна наявність тривалої гіпертонічної хвороби. Прогресування когнітивного дефіциту відбувається переважно в домені виконавчих функцій.

III. Встановити загальний рівень когнітивних порушень за допомогою MMSE та CDR. Норматив – 24-27 балів за MMSE та 0,5 бали за CDR.

Даний пункт є загальним для обох етіологічних типів МНКР.

IV. Дослідити специфіку когнітивного дефіциту за допомогою валідних нейропсихологічних тестів.

А. У пацієнтів з МНКР-ХА значущими когнітивними розладами є легкі порушення відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації, мінімальні розлади орієнтації у часі та просторі, а також легка оптико-просторова апраксія.

В. Характерними когнітивними порушеннями в пацієнтів ССМНКР є виконавча дисфункція (помірна кінетична та легка регуляторна апраксія, розлади планування, постановки цілей та підтримки діяльності, порушення абстрагування) та мінімальна еферентна моторна (транскортикальна) афазія.

V. Дослідити особливості психопатологічних порушень за допомогою NPI.

А. Для пацієнтів з МНКР-ХА патогномонічними є тривога, дратівливість та розлади сну і нічної поведінки. Вони поєднуються з характерним когнітивними розладами МНКР-ХА та формують амнестично-тривожно-дратівливий клінічний фенотип.

В. Для пацієнтів з ССМНКР патогномонічними є депресія та апатія. У поєднанні з характерними когнітивним розладами ССМНКР вони формують виконавчо-депресивно-апатичний фенотип.

VI. Дослідити особливості неврологічних порушень за допомогою стандартного неврологічного огляду та додатково – РХВР за РОМА.

А. Для пацієнтів з МНКР-ХА характерна відсутність неврологічних порушень.

В. У пацієнтів з ССМНКР іманентними є легкі або помірні РХВР, легкий псевдобульбарний та пірамідний синдроми.

VII. Вивчити вплив когнітивного дефіциту на повсякденне функціонування пацієнта за шкалою BADL. Для обох етіологічних типів МНКР характерне збереження незалежності у повсякденному житті, але для здійснення складних видів повсякденної активності необхідно прикладати

більше зусиль, застосовувати компенсаторні стратегії або створювати умови (див. пункт ІВ алгоритму).

А. У пацієнтів з МНКР-ХА найбільш характерними порушеннями повсякденної активності є дезорієнтація в часі та просторі.

В. У хворих з ССМНКР мінімально страждають ходьба, користування телефоном, домашня робота та розпорядження фінансами.

VIII. При можливості провести дослідження низки нейробіологічних маркерів (МРТ / КТ головного мозку, визначення концентрації BDNF плазми крові, визначення латентності хвилі P300 СВКП) для об'єктивізації етіологічного типу МНКР, та ефективності терапії.

А. Ступінь мікровазкулярного ураження головного мозку за нейровізуалізаційним параметром ЗРПЛА достовірно збільшується виключно у пацієнтів з ССМНКР. Показник ЗРПЛА $> 8,5$ балів з чутливістю 95 % забезпечує можливість диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР, а показник $> 10,5$ балів дозволяє зі специфічністю 97 % відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА.

В. Для пацієнтів з основними типами МНКР характерне зниження плазмової концентрації BDNF, але лише у хворих з МНКР-ХА воно досягає диференціально-діагностичної значущості. Плазмовий рівень BDNF < 21160 пг/мл забезпечує можливість з чутливістю 94 % диференціювати хворих з МНКР-ХА від осіб БКР, а концентрація BDNF < 28466 пг/мл – зі специфічністю 95 % відокремлювати хворих з МНКР-ХА від пацієнтів з ССМНКР.

С. Латентність хвилі P300 СВКП збільшується у пацієнтів обох типів МНКР у порівнянні з особами вікового контролю БКР, але ступінь її збільшення є достовірним лише у хворих з ССМНКР. Показник латентності P300 > 414 мс забезпечує можливість з чутливістю 76 % диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР, а латентність P300 > 536 мс – зі специфічністю 97 % відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА.

5.2 Валідні діагностичні тести для диференціальної діагностики м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу

Виявлені на різних етапах дослідження якісні та кількісні характеристики клінічної структури МНКР-ХА та ССМНКР а також специфічні біологічні маркери дозволили рекомендувати панель високочутливих та специфічних клінічних і параклінічних тестів для їх диференціальної діагностики (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Панель високочутливих та специфічних тестів для диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР

Функція / параметр, що тестується (1)	Специфічний тест (2)	Показник тесту		
		БКР (3)	МНКР-ХА (4)	ССМНКР (5)
Когнітивні тести				
Загальна оцінка когнітивного функціонуван- ня	MMSE, бали (0-30)	30-28	27-24*	27-24*
	CDR, бали (0-3)	0	0,5*	0,5*
Порушення вербальної пам'яті	Упізнавання списку з 5 іменників, кількість слів за TIME-test	10 (9-10)	6* (5-7)	8* (7-8)

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Виконавча дисфункція	Тест малювання годинника 1-а частина, бали (0-10)	10 (9-10)	9 (9-10)	7*§ (7-8)
	Тяжкість кінетичної апраксії за А.Р. Лурія, бали (0-3). Тести («кулак-ребро-долоня», Н. И. Озерського та ін.)	0 (0-0)	0 (0-0)	2*§ (2-3)
	Тест на категоріальну швидкість, кількість слів за 1 хв	11 (10-13)	10 (9-12)	8*§ (7-9)
Еферентна моторна (транскорти-кальна) афазія	Вербальна швидкість, кількість слів за 3 хв	23 (22-26)	23 (16-24)	15*§ (13-17)
Оптико-просторові розлади	Тяжкість оптико-просторової апраксії за А. Р. Лурія, бали (0-3).	0 (0-0)	1*§ (0-1)	0 (0-0)
<i>Психопатологічні тести</i>				
Депресія	Поширеність за NPI, %	14,55	28,57	81,43*§
Тривога	Поширеність за NPI, %	49,10	81,43*§	30,0
Апатія	Поширеність за NPI, %	0	0	47,14*§
Дратівливість	Поширеність за NPI, %	14,55	67,14*§	31,43*
Порушення сну та нічної поведінки	Поширеність за NPI, %	21,82	67,14*§	31,43
Провідний психопатологічний фенотип	За NPI	-	Тривожно-дратівливо-інсомнічний	Депресивно-апатичний
Провідний когнітивно-психопатологічний фенотип		-	Амнестично-тривожно-дратівливий	Виконавчо-депресивно-апатичний

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
<i>Неврологічні тести</i>				
Порушення ходьби	Ступінь РХВР за РОМА (0-28)	28 (27-28)	27 (26-28)	19*§ (16-21)
Псевдо-бульбарний синдром	Виразність симптомів орального автоматизму, дизартрії, насильницького сміху / плачу, бали (0-3)	0 (0)	0 (0)	1*§ (1-1)
Пірамідний синдром	Виразність центральних парезів, порушень м'язового тону, гіперрефлексії глибоких рефлексів, патологічних знаків, бали (0-3)	0 (0)	0 (0)	1*§ (1-1)
<i>Функціональні порушення</i>				
Порушення повсякденного функціонування	Загальний бал за BADL, (0-60)	0 (0-0)	1* (0-1)	2*§ (1-2)
	Специфічні якісні характеристики	-	Дезорієнтація у часі та просторі	Порушення ходьби, користування телефоном, домашня робота, розпорядження фінансами
<i>Зміни нейробіологічних маркерів</i>				
КТ / МРТ маркери мікровакулярного ураження мозку	Збільшення параметру ЗРПЛА (О. С. Левин (1996)), бали (0-48)	6 (5-7)	6 (5-8)	15*§ (12-16)
		- ЗРПЛА > 8,5 балів з чутливістю 95 % дозволяє диференціювати ССМНКР від БКР - ЗРПЛА > 10,5 балів дозволяє зі специфічністю 97 % диференціювати ССМНКР від МНКР-ХА		

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Порушення нейротрофічних процесів головного мозку	Ступінь зниження рівня BDNF плазми крові, пг/мл	31581,50 ± 8092,29	19950,67* ± 9678,80	25939,55 ± 10410,46
		- Рівень BDNF < 21160 пг/мл дозволяє з чутливістю 94 % диференціювати МНКР-ХА від осіб БКР - Рівень < 28466 пг/мл зі специфічністю 95 % диференціювати МНКР-ХА від ССМНКР		
	Підвищення рівня BDNF плазми можна застосовувати у якості маркера ефективності терапії МНКР-ХА та ССМНКР			
Нейрофізіологічні кореляти когнітивної дисфункції	Збільшення латентності хвилі P300 СВКП, мс	326,88 ±103,64	378,86 ±99,94	507,89*§ ±203,63
		- Латентність > 414 мс з чутливістю 91 % дозволяє диференціювати ССМНКР від БКР - Латентність P300 > 536 мс дозволяє зі специфічністю 97 % відокремлювати ССМНКР від МНКР-ХА		

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль), середньої ± стандартне відхилення, у відсотках, або як пороговий рівень за даними ROC-аналізу.

Примітка 2. * – різниця достовірна між групою МНКР-ХА або ССМНКР та особами вікового контролю БКР, § – різниця достовірна між групами МНКР-ХА та ССМНКР.

Висновок

Розроблена диференціально-діагностична концепція основних етіологічних типів МНКР має суттєві переваги відносно існуючих нині.

1. Діагностичний конструкт МНКР-ХА та ССМНКР представлений як поєднання декількох патогенетично пов'язаних складових: власне когнітивного дефіциту, психопатологічних порушень, неврологічних розладів, порушень повсякденного функціонування та низки нейробіологічних маркерів. У кожному з досліджуваних клінічних доменів та серед параклінічних параметрів знайдено суттєві особливості, які дозволяють достовірно диференціювати пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР між собою та від осіб БКР.

2. Диференціальний діагноз МНКР-ХА та ССМНКР поєднує якісні (категоріальні) та кількісні (дименсійовані) підходи. Категоріальні підходи реалізовані у виявлених якісних клініко-параклінічних характеристиках МНКР-ХА та ССМНКР, які дозволяють відносити їх до відповідних диференціально-діагностичних категорій. До них відносяться особливості когнітивного дефіциту, патогномонічні психопатологічні та неврологічні синдроми, порушення повсякденного функціонування та наявність ознак мікроангіопатичного процесу за даними нейровізуалізації. До кількісних характеристик належать числовий вираз тяжкості клінічних синдромів за валідними шкалами та тестами, а також рівні нейробіологічних параметрів. Вони дозволяють об'єктивізувати виразність МНКР-ХА та ССМНКР, їх окремих структурних компонентів; а також можливих біологічних механізмів, які лежать в їх основі.

3. Диференціально-діагностичні підходи згруповані в систему послідовних кроків (алгоритм), що має оптимізувати їх застосування та полегшити впровадження в практику охорони здоров'я.

4. Запропонована панель диференціально-діагностичних тестів, а також їх кількісні показники, дозволяють диференціювати пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР, оптимізувати лікувальні стратегії та контролювати ефективність терапії, що проводиться.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

МНКР-ХА та ССМНКР є основними етіологічними типами МНКР [50], [51], [60], [65]. Високий ризик трансформації МНКР-ХА в ХА та ССМНКР у субкортикальну судинну деменцію [42] спонукає до пошуку валідних, високо специфічних та чутливих способів діагностики та диференціальної діагностики вказаних типів МНКР.

Аналіз літературних джерел довів, що діагностика основних етіологічних типів МНКР потребує суттєвого вдосконалення, а низка епідеміологічних, когнітивних, психопатологічних, неврологічних, функціональних та параклінічних аспектів МНКР-ХА та ССМНКР потребує свого вивчення.

Важливо було з'ясувати епідеміологічні дані про поширеність основних етіологічних типів МНКР у популяції серед осіб похилого та старечого віку та визначити основні фактори ризику і протективні чинники МНКР-ХА та ССМНКР. Підлягала уточненню клінічна структура когнітивного дефіциту при основних етіологічних типах МНКР на предмет диференціально-діагностичної значущості. Потребувало свого визначення розповсюдженість та порівняльна характеристика психопатологічних порушень, а також їх взаємозв'язки з іншими клінічними проявами при вказаних типах МНКР. Планувалося вивчити особливості неврологічних порушень з метою встановлення їх значення для диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР. Необхідно було дослідити специфіку порушень повсякденного функціонування при основних етіологічних типах МНКР в диференціально-діагностичному аспекті.

Потребувала вивчення низка біологічних маркерів, які б з одного боку мали диференціально-діагностичну цінність, а з іншого вказували на важливі патогенетичні аспекти МНКР-ХА та ССМНКР.

Планувалося уточнити нейровізуалізаційні критерії атрофічного процесу та мікроvasкулопатії кількісними характеристиками з використанням вітчизняних оціночних підходів, що давало би можливість застосовувати дані параметри в широкій клінічній практиці для диференціальної діагностики вказаних розладів.

Важливим було дослідження рівня плазмової концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF щодо визначення його маркерної функції при МНКР-ХА та ССМНКР.

За результатами дослідження латентності і амплітуди хвилі P300 СВКП ставили на меті оцінити наявність закономірних змін даних нейрофізіологічних параметрів стосовно специфіки когнітивного дефіциту при основних етіологічних типах МНКР.

У результаті розв'язання зазначених проблем планувалося розробити алгоритм диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР та запропонувати високо чутливі та специфічні тести, засновані на поєднанні методологій нейропсихологічного, психопатологічного, неврологічного дослідження та вивчення біологічних маркерів.

Для досягнення поставлених задач у період з 2013 по 2016 роки в неврологічному та кардіологічному відділеннях КУ «Центральна лікарня Комунарського району» м. Запоріжжя було обстежено 195 осіб похилого та старечого віку. Протокол обстеження (докладно див. розділ 2) включав валідні діагностичні підходи щодо виявлення когнітивних, психопатологічних, неврологічних і функціональних порушень у даній вікової категорії осіб. Параклінічні дослідження включали в себе нейровізуалізацію (КТ або МРТ головного мозку), результати протоколів УЗДС екстра- та інтракраніальних артерій, СВКП P300, визначення плазмового рівня мозкового нейротрофічного фактору BDNF.

55 осіб із загальної когорти досліджених склали групу БКР. Загальний показник когнітивного функціонування у них відповідав 29 (28-30) балам за шкалою MMSE та 0 балам за CDR, що характерно для вікової норми. 70

пацієнтів відповідали DSM-5 критеріям можливого МНКР-ХА [20]. Загальний показник когніцій у них складав 26 (25-26) балів за MMSE та 0,5 балів за CDR. 70 пацієнтів склали групу ССМНКР. Вони відповідали критеріями вірогідного візуалізаційно підтвердженого судинного МНКР за DSM-5 [20] та критеріям ЛКР з субкортикальними судинними рисами G. B. Frisoni et al. (2002) [40]. Загальний показник когніцій у них складав 25 (25-26) балів за MMSE та 0,5 балів за CDR.

Показники виразності когнітивних порушень у групах МНКР не відрізнялися між собою та були достовірно гіршими, ніж у групі контролю (див. табл. 2.1). Загальна тяжкість когнітивного дефіциту у хворих з МНКР-ХА та ССМНКР відповідала раніше отриманим показникам для ЛКР / МНКР [28].

Аналіз низки соціо-демографічних та клініко-анамнестичних даних виявив певні закономірності. Порівнювані когорти не відрізнялися за віком, статтю та рівнем освіти. Це дозволяло виключити вплив даних чинників на клініко-параклінічні характеристики обстежених. Кожна з обстежених груп складалась з осіб похилого та старечого віку. Серед них переважали жінки. Середній рівень освіти в осіб БКР та обох груп МНКР дорівнював 12 рокам. Таким чином, ми не змогли проаналізувати роль віку та статті, як факторів ризику МНКР. Також не вдалось довести роль освіти в якості протективного чинника МНКР. У той же час більшість дослідників [37], [41] відносять похилий вік та чоловічу стать до імовірних факторів ризику МНКР, незалежно від їх нозологічної приналежності. Високий рівень освіти навпаки є протективним фактором розвитку МНКР в осіб похилого та старечого віку [37], [41], [2]. У нашому дослідженні, за цим показником обстежені групи достовірно не відрізнялись, що не дозволило стверджувати цей факт напевно.

Основними етіологічними чинникам МНКР за нашими даними були гіпертонічна хвороба та атеросклероз церебральних артерій. Саме гіпертонічна хвороба виявила диференціальне-діагностичне значення для

відокремлення пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб БКР у нашому дослідженні.

Провідна роль гіпертонічної хвороби в патогенезі ССМНКР доведена даними сучасних досліджень і полягає у формуванні артеріосклерозу дрібних артерій головного мозку [27], [32], [12]. Мікрovasкулярне ішемічне ураження субкортикальних структур [27], [32], [33] є морфологічним субстратом для когнітивних, психопатологічних та неврологічних синдромів при ССМНКР [5].

Значення атеросклерозу церебральних артерій на формування окремого типу МНКР в диференціально-діагностичному аспекті нами доведено не було. Пацієнти обох груп МНКР, за наявності стенозів БЦА, відрізнялись від осіб БКР, але не мали достовірної різниці між собою.

Лише невелика частка пацієнтів ССМНКР страждали на ішемічну хворобу серця та ожиріння, що не дозволило зробити висновок, щодо достовірної значущості даних факторів для розвитку ССМНКР.

Наше дослідження дозволило зробити висновки відносно типів перебігу основних етіологічних типів МНКР. Для МНКР-ХА характерним є повільно-прогресуючий тип перебігу, а для ССМНКР – ступінчастий та з епізодами гострих порушень мозкового кровотоку.

Повільно прогресуючий тип характеризувався непомітним початком, повільним прогресуванням когнітивних розладів та відсутністю епізодів різкого погіршення когніцій або тривалих плато в анамнезі. При ступінчастому типі перебігу початок міг бути як непомітним, так і більш гострим. Даному типу була притаманна наявність клінічно означених епізодів наростання когнітивного дефіциту, пов'язаних з різними цереброваскулярними подіями. У той же час, клініко-параклінічних доказів перенесених гострих цереброваскулярних подій у таких пацієнтів не було. Тип перебігу з гострими порушеннями мозкового кровотоку характеризувався наявністю в анамнезі транзиторних ішемічних нападів або лакунарних інсультів зі зворотним неврологічним дефіцитом та часовим

зв'язком між перенесеним судинним нападом і виникненням когнітивних порушень.

За DSM-5 повільно прогресуючий тип перебігу є одним з діагностичних критеріїв можливого МНКР-ХА, а перебіг з гострими судинними церебральними епізодами, та ступінчатий перебіг – для вірогідного судинного МНКР. Нами встановлена диференціально-діагностична значущість вказаних типів розвитку захворювання для МНКР-ХА та ССМНКР.

У результаті проведеного дослідження вдалося розширити уяви про специфіку нейропсихологічних порушень при основних етіологічних типах МНКР, що має диференціально-діагностичне значення. Нами встановлено, що при МНКР-ХА та ССМНКР формуються специфічні патогномонічні когнітивні синдромокомплекси.

Нами було продемонстровано, що до ушкоджених доменів когнітивного процесу при МНКР-ХА відносяться: помірні мнестичні порушення, незначні розлади орієнтації у часі та просторі, мінімальна оптико-просторова апраксія.

Мнестичні порушення при МНКР-ХА мають певні закономірності, що стосуються нерівномірності погіршення показників пам'яті, як процесу, а також її модальної специфічності. Притаманним було збереження негайного відтворення стимулів будь-якої модальності, які пропонували запам'ятати. Так, при МНКР-ХА характерним було збереження негайного відтворення списку іменників (семантично неорганізована вербальна інформація), семантичного завдання (речення), а також малюнку (зорова інформація). За цими параметрами пацієнти з МНКР-ХА не відрізнялися від хворих з ССМНКР та осіб контрольної групи.

Параметрами, які зазнали достовірних змін у пацієнтів групи МНКР-ХА були відстрочене активне пригадування та впізнавання списку іменників, не пов'язаних один з одним за змістом. За показником відстроченого активного пригадування пацієнти групи МНКР-ХА достовірно

відрізнялися від групи контролю. У той же час показник упізнавання списку іменників при МНКР-ХА був достовірно гіршим як у порівнянні з контролем так і з пацієнтами з ССМНКР. Тобто за ознакою модальної специфічності, у хворих з МНКР-ХА спостерігалось переважне порушення вербальної пам'яті.

Таким чином, диференціально-діагностичною особливістю розладів пам'яті у пацієнтів з МНКР-ХА були порушення активного відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації. З позицій сучасної нейропсихології, дані порушення відносять до розладів епізодичної (декларативної) пам'яті [21], які є одним з критеріїв діагностики МНКР-ХА за DSM-5. Анатоомо-функціональною основою даного мнестичного дефекту є дисфункція мережі скронево-гіпокампальних структур [10], а саме – порушення процесу консолідації, тобто переходу нової інформації з короткочасної пам'яті до довгострокової. Це проявляється неможливістю засвоєння нової інформації і як наслідок – погіршенням запам'ятовування, пригадування та впізнавання [21].

За результатами проведеного нами дослідження було розширено діагностичний конструкт когнітивних порушень МНКР-ХА за рахунок незначних розладів орієнтації в часі та просторі та легких проявів оптико-просторової апраксії.

Розлади орієнтації в часі та просторі в групі МНКР-ХА виявлялися лише за відповідним субтестом шкали MMSE (неможливість правильно вказати дату або день тижня, а також поверх, на якому знаходяться, або номер палати). За цими параметрами пацієнти МНКР-ХА достовірно відрізнялися від хворих ССМНКР та групи БКР, що також вказує на специфічність даних синдромів для диференціальної діагностики. На наш погляд дані розлади обумовлені наявним амнестичним синдромом у даного контингенту хворих і є вторинними по відношенню до нього, на відміну від виявленої оптико-просторової апраксії.

Даний вид порушень праксису проявлявся переважно у спеціальних пробах на копіювання різних поз кисті та пальців дослідника без зорового

контролю, а також у порушенні змальовування геометричних фігур (тест MMSE) та помилками копіювання в тесті малювання годинника. За цим клінічним параметром група МНКР-ХА достовірно відрізнялася від груп ССМНКР та осіб БКР, в яких не було зареєстровано жодних проявів оптико-просторової апраксії, що дозволяє розглядати її як диференціально-діагностичну ознаку МНКР-ХА.

У структурно-функціональному аспекті формування оптико-просторової апраксії зумовлено порушенням асоціативних зон тім'яно-потиличного переходу. За А. Р. Лурія ураження вказаних ділянок мозку викликає порушення оптико-просторового гнозису та праксису, що базується на ньому [6]. Сучасні дослідження також вказують на зацікавленість ділянок гіпокампу, які пов'язані переважно з тім'яними корковими ділянками, та відповідають за просторові аспекти гностичних процесів [10]. Дисфункція гіпокампально-тім'яних мереж була доведена в пацієнтів з анамнестичним варіантом ЛКР за допомогою функціональної МРТ [21], [44]. Вказані факти пояснюють виявлені мінімальні оптико-просторові розлади у даного контингенту хворих в нашому дослідженні. Однак в наявних діагностичних критеріях можливого МНКР-ХА за DSM-5 не має даних про оптико-просторові розлади. Нами вперше було представлено диференціально-діагностичне значення даного когнітивного синдрому при МНКР-ХА.

Диференціально-діагностичними ознаками когнітивних порушень у пацієнтів з ССМНКР, що відрізняли їх від хворих груп МНКР-ХА та контролю, були синдром виконавчої дисфункції та еферентна моторна (транскортикальна) афазія. Виконавча дисфункція характеризувалася: помірною кінетичною та мінімальною регуляторною апраксією за А. Р. Лурія, порушеннями розподілу ресурсів уваги, розладами планування, постановки цілей та підтримки діяльності, порушеннями абстрагування.

Кінетична апраксія проявлялася розладами серійних рухів кистей та часової організації рухового акту. У деяких випадках відмічалися моторні персеверації у вигляді повторів початого раніше руху. Регуляторна апраксія

характеризувалася уповільненим початком виконання завдань, дезорганізацією серійних рухів, появою моторних стереотипів, суттєвими утрудненнями виконання тестів у конфліктних ситуаціях (слухово-моторний і зорово-моторний тест).

Параметри уваги, оцінені за показником середнього часу, затраченого на таблицю Шульте (EP), а також за кількістю балів, набраних у пробі «віднімання сімок» (субтест MMSE), в групі ССМНКР були достовірно гіршими у порівнянні з особами БКР та пацієнтами з МНКР-ХА.

Здатність до планування, постановки цілей, підтримки діяльності за виконанням першої частини тесту малювання годинника суттєво страждала лише у хворих з ССМНКР відносно до двох інших груп спостереження. Це стосувалося також виконання багатоетапних операцій, які оцінювали за луріївськими тестами на кінетичну апраксію.

Здатність до абстрагування кількісно оцінювали за тестом на категоріальну швидкість. Встановлено, що група ССМНКР мала найгірший показник даного тесту, за яким її представників можна було достовірно диференціювати від осіб БКР та хворих з МНКР-ХА.

Таким чином, було встановлено що прояви виконавчої дисфункції є специфічною клінічною ознакою пацієнтів з ССМНКР. Найбільшу диференціально-діагностичну цінність для діагностики ССМНКР у нашому дослідженні показали тести малювання годинника (перша частина), проби на кінетичну апраксію та тест на категоріальну швидкість (абстрагування).

Отримані нами результати узгоджуються з сучасними діагностичними критеріями вірогідного судинного МНКР за DSM-5 [20], а також дослідницькими критеріями ЛКР з субкортикальними судинними рисами G. B. Frisoni et al. (2002) [40], згідно яких, саме синдром виконавчої дисфункції у поєднанні з комплексним порушенням уваги є патогномонічною клінічною ознакою даного типу МНКР. Структурно-анатомічною основою даного синдромукомплексу у даного контингенту хворих є порушення зв'язків між префронтальною корою та

субкортикальними структурами, а саме базальними ядрами [22] внаслідок мікроваскулярного ураження [49].

Специфічним мовним порушенням, виявленим у нашому дослідженні, яке достовірно відрізняло пацієнтів з ССМНКР, були мінімальні прояви еферентної моторної (транскортикальної) афазії. Її наявність проявляється лише в спеціальних пробах на переключення з артикульоми на артикульому та зниженням вербальної швидкості. Нами продемонстровано достовірне погіршення даного показника в пацієнтів ССМНКР, порівняно з групами МНКР-ХА та БКР. Отже, мінімальні прояви еферентної моторної (транскортикальної) афазії є специфічними для диференціальної діагностики ССМНКР. Сучасні діагностичні критерії ССМНКР не містять даного виду мовних порушень. Однак поодинокі дослідження демонструють їх наявність на ранніх стадіях субкортикальної судинної деменції [5]. З точки зору морфо-функціонального субстрату даний мовний розлад формується при ураженні субкортикальних відділів лобної долі [7], [16], [61].

Таким чином, в рамках нейропсихологічного методу нам вдалося виявити превалюючий морфо-функціональний субстрат ССМНКР – ураження префронтально-субкортикальних відділів головного мозку. Його проявами є виконавча дисфункція та еферентна моторна (транскортикальна) афазія. Також відібрані валідні та високо чутливі тести для їх діагностики.

Базуючись на результатах нейропсихологічного аналізу можна рекомендувати наступні синдроми та методики їх виявлення для диференційної діагностики основних етіологічних типів МНКР. МНКР-ХА відрізняють специфічний амнестичний синдром (порушення відстроченого пригадування та упізнавання вербальної семантично не пов'язаної за змістом інформації) та мінімальна оптико-просторова апраксія. ССМНКР характеризується синдромом виконавчої дисфункції та легкою еферентною моторною (транскортикальною) афазією.

Нами вперше було досліджено поширеність психопатологічних синдромів у пацієнтів похилого віку з МНКР-ХА та ССМНКР, а також

встановлені їх закономірні поєднання з нейропсихологічними порушеннями в характерні когнітивно-психопатологічні фенотипи. 74,6 % осіб БКР, 97,1 % – з МНКР-ХА та 100 % – з ССМНКР мали один або більше психопатологічний синдром. Їх частота в обох групах МНКР була достовірно вищою, ніж в осіб вікового контролю. Наші дані підтверджують високу розповсюдженість психопатологічних синдромів серед пацієнтів з МНКР, отримані в попередніх популяційних та госпітальних дослідженнях. Так, у систематичному огляді R. Monastero et al. [9] середня поширеність психопатологічних синдромів при МНКР (ЛКР) становила від 35 % до 85 %. Широкий діапазон даного показника пояснюється специфікою когорт пацієнтів, що вивчалися. Встановлено, що дослідження в госпітальних вибірках пацієнтів з МНКР виявляють більшу частоту психопатологічних синдромів [18], [39], ніж популяційні спостереження [11], [9], [55]. Доступні госпітальні дослідження [18], [39] проводилися на гетерогенних вибірках пацієнтів, тому ми не можемо провести прямі порівняння одержаних нами результатів про частоту психопатологічних синдромів з цими даними. Крім того, зазвичай стаціонарні когорти мають систематичні зміщення, пов'язані зі специфікою направлених пацієнтів. Зважаючи на це, наші дані неможливо зіставити з результатами популяційних досліджень [11], [55], [36], [53], [62].

У нашому дослідженні були виявлені специфічні психопатологічні синдроми, що мають достовірне диференціально-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з МНКР-ХА від ССМНКР, а також хворих з МНКР від осіб БКР. Найбільш поширеними та діагностично значущими психопатологічними синдромами в пацієнтів з МНКР-ХА були тривога (81,43 %), дратівливість (67,14 %) та розлади сну (67,14 %). Патогномонічними психопатологічними синдромами в групі ССМНКР були депресія (81,43 %) та апатія (47,14 %). У трьох попередніх популяційних дослідженнях [55], [54], [53], які в якості діагностичного інструмента використовували NPI, депресія, апатія, дратівливість та розлади апетиту виявилися найбільш значущими психопатологічними синдромами для

диференціації осіб похилого віку БКР та пацієнтів з МНКР, незалежно від їх етіології. У дослідженні Mayo Clinic Study of Aging [55] було встановлено, що апатія, ажитація та дратівливість дещо частіше спостерігалися при амнестичних МНКР (ЛКР), тоді як депресія, тривога, маячні ідеї та розгальмованість були більш характерними для неамнестичних МНКР. На відміну від цих даних, у the Cache County Study [54] автори не виявили різниці в поширеності різних психопатологічних синдромів серед пацієнтів з амнестичними та іншими клінічними типами МНКР. Наші результати вказують на те, що при МНКР-ХА (який за клінічними характеристиками найбільш близький до амнестичного ЛКР) переважають тривога, дратівливість та розлади сну. У той же час, депресія та апатія найбільш характерні для хворих з ССМНКР. Беручи до уваги, що ССМНКР з клінічної точки зору може бути кваліфікований як багатодомений амнестичний ЛКР, деякі розбіжності між нашим дослідженням та результатами попередніх можуть бути частково пояснені.

Зважаючи на провідне місце депресивного розладу в структурі психопатологічних розладів у хворих з ССМНКР, а також досить значні показники його поширеності у хворих з МНКР-ХА (28,57 %), окремо було поставлено задачу вивчити можливі диференціально-діагностичні особливості депресивних розладів у даних когортах пацієнтів.

Для депресії при МНКР-ХА найбільш характерними були прояви гіпотимії, тривожні розлади та інсомнія. Депресивний епізод при ССМНКР переважно характеризувався ангедонією, розладами концентрації уваги, симптомами астеничного спектру та негативною самооцінкою. Для обох груп МНКР були характерні легкий ступінь депресії та відсутність суїцидальних тенденцій. Таким чином, нами вперше проаналізована структура депресивного розладу при основних етіологічних типах МНКР на предмет диференціально-діагностичної значимості.

У нашому дослідженні також продемонстровано наявність достовірних взаємин між значущими психопатологічними синдромами та іншими

диференціальними ознаками в пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР. Отримані суттєві кореляції між тривогою / дратівливістю та розладами пам'яті дозволили ідентифікувати амнестично-тривожно-дратівливий синдромокомплекс як основний клінічний фенотип хворих з МНКР-ХА. Високі кореляційні зв'язки депресії / апатії та виконавчої дисфункції свідчать про те, що виконавчо-депресивно-апатичний синдромокомплекс може вважатися переважною клінічною маніфестацією пацієнтів з ССМНКР. Різниця когнітивно-психопатологічних фенотипів у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР може пояснюватися відмінностями нейробіологічних механізмів, що лежать в їх основі. При МНКР-ХА нейродегенеративні зміни структур гіпокампального кола можуть одночасно порушувати мнестичний та емоційний процесінг, призводячи до погіршення декларативної пам'яті, підвищення тривожності та дратівливості [13], [63]. Мікрovasкулярне ушкодження префронтально-підкоркових кіл при ССМНКР є критичним фактором для виконавчих порушень, депресії та апатії [23].

Таким чином нами підтверджено раніше описаний клінічний фенотип пацієнтів початкової стадії субкортикальної судинної деменції [4] та вперше описано клінічний фенотип пацієнтів МНКР-ХА, сформовані на поєднанні патогномонічних когнітивних та специфічних і найбільш поширених психопатологічних синдромах.

Результати аналізу неврологічного дослідження свідчать про суттєві відмінності в поширеності неврологічних порушень в пацієнтів з основними етіологічними типами МНКР. Діагностично значущими неврологічними синдромами, які дозволили відрізнити пацієнтів з ССМНКР від МНКР-ХА і БКР були: РХВР, пірамідний та псевдобульбарний синдроми. Слід зазначити, що поширеність вказаних неврологічних синдромів у групах МНКР-ХА та БКР була мінімальною, що не дозволило віднести їх до характерних фенотипічних проявів МНКР-ХА та нормального когнітивного старіння. Особливостями неврологічного фенотипу пацієнтів з ССМНКР були РХВР легкого та помірного ступеню, мінімальні прояви псевдобульбарного

синдрому у вигляді симптомів орального автоматизму, а також легкий нижній пірамідний парасиндром. Суттєві асоціації вказаних неврологічних синдромів між собою, а також з характерними ознаками когнітивного дефіциту ССМНКР можуть свідчити про загальні патологічні механізми формування неврологічних та когнітивних синдромів при даному етіологічному типі МНКР.

Згідно з сучасними анатомо-функціональними уявленнями патогенез РХВР пов'язують з дисфункцією лобно-субкортикальних регіонів [48], а саме з ураженням мікроваскулярним процесом нейрональної сітки, що об'єднує додаткову моторну зону, базальні ганглії і таламус [29]. Дифузна підкоркова ішемія викликає роз'єднання (дисконекцію) даних анатомічних структур [64], [29], [30], [68].

Формування псевдобульбарного та пірамідного синдромів пов'язане з ушкодженням кортико-нуклеарних та кортико-спінальних трактів [57]. Очевидно, міроваскулярне ішемічне ушкодження вказаних анатомічних утворень є причиною формування зазначених неврологічних синдромів у пацієнтів з ССМНКР.

Таким чином, проведене дослідження неврологічних порушень при основних типах МНКР дозволяє констатувати факт ураження низки кільцевих та проекційних систем, що пов'язують моторні та премоторні зони кори з базальними гангліями, моторними ядрами стовбура мозку та спинного мозку у хворих з ССМНКР. Його проявами є описаний вище патогномонічний неврологічний синдромокомплекс.

Дегенеративні процеси гіпокампального кола та тім'яної частки, які є анатомо-функціональною основою хвороби Альцгеймера [34] не пошкоджують специфічні неврологічні системи головного мозку на початкових етапах захворювання, що дозволяє пацієнтам з МНКР-ХА мати збереженим неврологічний статус.

Отримані нами дані співпадають з раніше отриманими результатами, згідно яких, найбільш вивченими неврологічними порушеннями на ранніх стадіях субкортикальної судинної деменції були РХВР, пірамідний та псевдобульбарний синдроми [8], [43], [3]. Вони також описані в додаткових дослідницьких критеріях ЛКР з субкортикальними судинними рисами G. B. Frisoni et al. (2002) [40].

Аналіз функціональних порушень виявив наступні важливі закономірності. У першу чергу слід зазначити, що особи БКР зовсім не мали порушень повсякденного функціонування. Більшість параметрів повсякденної активності були також збереженими і в групах МНКР. До них належали: приготування / вживання їжі та напоїв, одягання, всі види догляду за собою, пересування, комунікація, участь в іграх, заняття хобі та користування транспортом.

До параметрів повсякденного функціонування, що були порушені в пацієнтів з МНКР-ХА на відміну від осіб БКР та ССМНКР, були орієнтація в часі та просторі. Диференціально діагностичне значення для групи ССМНКР мали порушення ходьби, користування телефоном, домашня робота та розпоряджання фінансами. Таким чином, вище зазначені особливості порушень повсякденної активності мають найбільше діагностичне значення для встановлення діагнозу МНКР-ХА та ССМНКР.

Слід зазначити, що в групах МНКР спостерігалися лише мінімальні порушення деяких параметрів повсякденного функціонування, що не призводило до втрати функціональної незалежності та потреби в сторонньому догляді. При цьому, хворі з ССМНКР мали більш виразні порушення повсякденної активності у порівнянні з пацієнтами з МНКР-ХА.

Вдалося встановити, що найбільший вплив на повсякденну активність у хворих з МНКР-ХА мали когнітивні порушення, особливо розлади пам'яті. У той же час на тяжкість функціональних розладів у пацієнтів з ССМНКР найбільше впливали тяжкість загального когнітивного зниження, показники виконавчої дисфункції а також апатія, депресія та РХВР.

Сучасні діагностичні критерії МНКР за DSM-5 містять положення про відсутність функціональних порушень у даній категорії хворих, або їх незначні зміни. За даними двох систематичних оглядів [38], [35] основними порушеннями повсякденного функціонування при МНКР у літніх осіб є проблеми з прийманням ліків, користуванням телефоном, труднощі при використанні побутової техніки та складнощі при оплаті за рахунками, що достовірно відрізняло їх від одноліток без когнітивних розладів. Дослідницьких робіт присвячених вивченню порушень повсякденного функціонування окремо при МНКР-ХА або ССМНКР у доступних літературних джерелах нами знайдено не було. Мають місце лише дані про тяжкість порушень повсякденного функціонування у порівнянні між одно- та багатодоменими клінічними варіантами ЛКР. Згідно до них пацієнти з багатодоменими клінічними варіантами мали більш тяжкі порушення повсякденного функціонування, що є закономірним [11], [52].

У нашому дослідженні вперше було описано диференціально-діагностичне значення окремих функціональних порушень обумовлених впливом специфічних когнітивних та психопатологічних синдромів при основних етіологічних типах МНКР.

Результати дослідження низки біологічних маркерів дозволили визначити їх місце в диференціальній діагностиці МНКР-ХА і ССМНКР та прояснити деякі важливі ланки патогенезу даних розладів.

Серед нейровізуалізаційних маркерів найбільше значення для диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР мав ступінь мікроваскулярного ураження головного мозку за параметром лейкоареозу ЗРПЛА. Додаткове диференціально-діагностичне значення мала лобно-субкортикальна атрофія за параметрами ІПР та ІТБШ. Ступінь виразності вказаних показників у пацієнтів з ССМНКР був достовірно більшим у порівнянні з групами МНКР-ХА та БКР.

За допомогою ROC-аналізу були визначені порогові рівні ЗРПЛА з найвищою діагностичною чутливістю та специфічністю. Так рівень ЗРПЛА

більше ніж 8,5 балів з високою чутливістю (95 %) відокремлює хворих з ССМНКР від групи контролю, а більше ніж 10,5 балів з високою специфічністю (97 %) дозволяє диференціювати хворих з ССМНКР від пацієнтів МНКР-ХА.

Маркерне значення показника ЗРПЛА для ранніх стадій субкортикальної судинної деменції було встановлено в роботі О. А. Левада (2012) [1]. Наявність лейкоареозу є також параклінічним критерієм судинних МНКР за DSM-5 [20] та G. B. Frisoni et al. (2002) [40]. Негативний вплив мікроваскулопатії на когнітивні процеси пов'язують з ураженням холінергічних проєкцій, що було доведено за допомогою функціональної МРТ [59]. У прикладному аспекті, отримані нами показники порогових рівнів ЗРПЛА, можна використовувати для процесу диференціації основних етіологічних типів МНКР.

У нашому дослідженні вперше було показано значення плазмової концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF для диференціальної діагностики МНКР-ХА і ССМНКР, та ефективності терапії, що проводиться. Даний показник в цілому знижувався в групах МНКР. Однак, лише у пацієнтів з МНКР-ХА зниження BDNF досягало високо достовірного рівня відносно групи контролю.

За допомогою ROC-аналізу нами було знайдено порогові рівні BDNF з найвищою діагностичною чутливістю та специфічністю. Так рівень BDNF менш ніж 21160 пг/мл з високою чутливістю (94 %) відокремлює хворих з МНКР-ХА від групи контролю, а менш ніж 28466 пг/мл з високою специфічністю (97 %) дозволяє диференціювати хворих з МНКР-ХА від пацієнтів ССМНКР.

Плазмова концентрація BDNF в групі МНКР-ХА мала найбільші кореляції з тяжкістю амнестичного синдрому за параметрами TIME-тесту і негативно впливала на показники оптико-просторового праксису (наростання апраксії) та погіршення повсякденного функціонування (збільшення загального балу BADL).

Отримані нами результати узгоджуються з літературними джерелами, які вказують на роль даного нейротрофіну в механізмах формування когнітивного зниження, насамперед дефіциту пам'яті в осіб похилого та старечого віку [58]. Це пов'язано з важливою функцією BDNF у підтримці рівня довгострокового потенціювання (LTP) у нейронах гіпокампу, яка забезпечує організацію мнестичних процесів та навчання на клітинному рівні [14], [26], [58].

Крім цього нами вперше отримані дані про те, що збільшення концентрації BDNF плазми можна застосовувати як маркер ефективності терапії у хворих з МНКР-ХА. Так, позитивна динаміка BDNF (збільшення плазмової концентрації) достовірно корелює з покращенням загального балу когнітивних порушень за MMSE (в тому числі за рахунок покращення відстроченого пригадування вербальної інформації), достовірного зменшення частоти та виразності психопатологічних порушень (загальний бал NPI), зниження на рівні тенденції загального балу функціональних порушень у повсякденному житті (за BADL).

З іншого боку виявлені закономірності вказують на те, що даний нейротрофін може відігравати роль у патогенезі МНКР-ХА. У цьому контексті зменшення рівня BDNF може відображати ступінь нейродегенеративного ураження основних сайтів його експресії в мозку. Патогенне значення такого дефіциту для когнітивного зниження було доведене раніше у пацієнтів з деменціями різної етіології [56, 15], насамперед ХА [56], [31], [19].

У нашому дослідженні вдалось продемонструвати диференціально-діагностичну значимість параметрів СВКП Р300 при основних етіологічних типах МНКР. В даному аспекті виявилось переважне значення оцінок латентності хвилі Р300 у порівнянні з її амплітудою. Так усереднені значення латентності Р300 у пацієнтів МНКР-ХА та ССМНКР перевищують аналогічний показник в групі контролю. В той же час ступінь збільшення латентності Р300 досягала статистичної значимості лише в групі ССМНКР.

За допомогою ROC-аналізу були встановлені порогові рівні латентності P300, яким була притаманна найвища діагностична чутливість та специфічність. Доведено, що пороговий рівень латентності більший ніж 414 мс забезпечував можливість диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР з чутливістю 76 %. Пороговий рівень латентності понад 536 мс дозволяв відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА зі специфічністю 97 %.

Зареєстровані нами показники в осіб похилого та старечого віку БКР відповідають наявним у літературі даним, отриманим для цього контингенту за результатами мета-аналізу R. V. Pedroso et al. (2012) [46]. Показники латентності P300, отримані нами для пацієнтів з МНКР-ХА дещо відрізняються від отриманих раніше [24], [25], [45], [66], автори яких повідомляють про достовірне збільшення вказаного показника у пацієнтів з амnestичними варіантами ЛКР. Цей факт можна пояснити тим, що в цитованих роботах відбір пацієнтів був заснований на клінічних характеристиках, без урахування етіологічного фактору на відміну від нашого дослідження. Таким чином, в групу амnestичних ЛКР могли потрапити пацієнти з амnestичними порушеннями нейродегенеративної та судинної етіології. Продемонстровані в нашому дослідженні показники латентності P300 для ССМНКР відповідають аналогічним, виміряним у недавньому дослідженні ранніх стадій субкортикальної судинної деменції і виділених в групу ССМНКР [47].

Відомо, що латентність P300 відображає час, необхідний для обробки стимулу перед генерацією відповіді та є чутливою часовою мірою нейрональної активності, що лежить в основі процесів розподілу уваги і оперативної пам'яті [67]. В анатомо-функціональному аспекті, клінічні прояви ССМНКР є відображенням порушень діяльності лобно-підкоркових регіонів головного мозку [17], [32]. З точки зору нейропсихологічної парадигми це проявляється синдромом порушень виконавчих функцій, серед яких визначне місце відводиться саме порушенням уваги та специфічним

розладам пам'яті [61]. Достовірні кореляції збільшення латентності Р300 з погіршенням функції уваги та оперативної пам'яті були продемонстровані в нашому дослідженні. Крім того, подовження латентності Р300 тісно корелювало також і з іншими лобними розладами: зниженням категоріальної швидкості та порушенням виконання тесту малювання годинника (перша частина).

Результати проведеного комплексного дослідження клінічної картини МНКР-ХА та ССМНКР, дозволили створити алгоритм та критерії диференціальної діагностики даних типів МНКР, які з високою чутливістю відрізняють їх від осіб вікового контролю БКР та з високою специфічністю – один від одного.

До патогномонічних нейропсихологічних характеристик МНКР-ХА нами віднесені легкі порушення відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації, мінімальні розлади орієнтації у часі та просторі, а також легка оптико-просторова апраксія. Характерними когнітивними порушеннями ССМНКР були виконавча дисфункція (помірна кінетична та легка регуляторна апраксія, розлади планування, постановки цілей та підтримки діяльності, порушення абстрагування) та мінімальна еферентна моторна афазія. У нашому дослідженні були розширені нині існуючі критерії діагностики МНКР-ХА [20] та ССМНКР [20], [40]: до конструкту діагнозу МНКР-ХА внесені оптико-просторові порушення, а також уточнені особливості амнестичного синдрому; крім того розширена клінічна структура синдрому виконавчої дисфункції при ССМНКР.

До характерних психопатологічних розладів МНКР-ХА ми віднесли тривогу та дратівливість. Вони поєднуються з характерним когнітивним розладами МНКР-ХА та формують амнестично-тривожно-дратівливий клінічний фенотип. Для ССМНКР патогномонічними є депресія та апатія. У поєднанні з характерними когнітивним розладами ССМНКР вони формують виконавчо-депресивно-апатичний фенотип. В існуючих DSM-5 критеріях

діагностики МНКР [20] наявність психопатологічних порушень, в якості діагностичного критерію, не розглядається зовсім. Таким чином нами вперше представлено специфіку психопатологічних порушень при основних етіологічних типах МНКР та запропоновані клінічні когнітивно-психопатологічні фенотипи МНКР-ХА та ССМНКР.

Виявлені патогномонічні неврологічні розлади при ССМНКР (РХВР, псевдобульбарні та пірамідні порушення) в цілому відповідають існуючим критеріям ССМНКР за DSM-5 [20] та G. B. Frisoni et al. (2002) [40]. Нами вперше вказано на їх диференціально-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з ССМНКР від хворих на МНКР-ХА.

У дослідженні буди виявлені деякі диференціально-діагностичні особливості порушень повсякденного функціонування при основних типах МНКР. Так, у пацієнтів з МНКР-ХА найбільш характерними порушеннями повсякденної активності є дезорієнтація у часі та просторі. У хворих з ССМНКР мінімально страждають ходьба, користування телефоном, домашня робота та розпоряджання фінансами. Вперше було з'ясовано ступінь впливу характерних клінічних синдромів МНКР-ХА та ССМНКР на формування зазначених вище функціональних порушень.

Важливою відмінністю запропонованого нами алгоритму диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР є поєднання якісного та кількісного підходів оцінки клінічних синдромів, а також змін деяких біологічних маркерів. Категоріальні підходи реалізовані у виявлених якісних клінічних характеристиках МНКР-ХА та ССМНКР, які дозволяють відносити їх до відповідних диференціально-діагностичних категорій. Для реалізації кількісного підходу до діагностики основних етіологічних типів МНКР представлена панель діагностичних тестів, а також їх кількісні показники, які дозволяють диференціювати пацієнтів МНКР-ХА та ССМНКР. Важливо зазначити, що крім клінічних шкал та тестів дана панель доповнена низкою біологічних маркерів (ЗРПЛА, рівень плазмової концентрації BDNF, латентність СВКП Р300). В існуючих діагностичних

критеріях МНКР-ХА та ССМНКР зазначені діагностичні інструменти (за виключенням нейровізуалізації) не наводяться зовсім.

Запропонований нами алгоритм та критерії диференціальної діагностики дозволяють з високою специфічністю відокремлювати пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР, а в подальшому проводити диференційовані програми профілактики переходу даних типів МНКР у маніфестні форми ХА та субкортикальної судинної деменції.

Список використаних джерел

1. Левада О. А. Параметры нейровизуализации на этапах развития субкортикальной сосудистой деменции. Таврический журнал психиатрии. 2012. Т.16, N 4 (61). С. 193–199.
2. Левада О. А, Пинчук И. Я. Протективное значение уровня образования пациентов для выраженности когнитивных нарушений на этапах формирования субкортикальной сосудистой деменции в контексте гипотезы когнитивного резерва. Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 1 (32). С. 18–23.
3. Левада О. А. Траилин А. В, Чередниченко Н. В. Расстройства ходьбы высшего уровня на этапах формирования субкортикальной сосудистой деменции. Таврический журнал психиатрии. 2012. Т. 16, № 1 (58). С. 58–63.
4. Левада О. А. Специфічний когнітивно-психопатологічний синдромокомплекс етапів розвитку субкортикальної судинної деменції. Архів психіатрії. 2013. Т. 19, N 3 (74). С. 27–32.
5. Левада О. А. Субкортикальна судинна деменція у пацієнтів похилого та старечого віку: клінічна структура захворювання на етапах розвитку, нейробіологічні маркери прогресування та ефективності терапії : дис. доктора мед. наук : спец. 14.01.16 «Психіатрія». К., 2014. 315 с.
6. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М. : Изд-во МГУ, 1962. 432 с.
7. A neural basis for lexical retrieval. H. Damasio, T. J. Grabowski, D. Tranel [et al.]. Nature. 1996. Vol. 380, N 6574. P. 499–505.
8. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. R. Liston, J. Mickelborough, J. Bene [et al.]. Age Ageing. 2003. Vol. 32. P. 252–258.

9. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. R. Monastero, F. Mangialasche, C. Camarda [et al.]. *J. Alzheimers Dis.* 2009. Vol. 18, N 1. P.11–30.
10. Altered effective connectivity of the default mode network in resting-state amnesic type mild cognitive impairment. H. Yan, Y. Zhang, H. Chen, Y. Wang [et al.]. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2013. Vol. 19. P. 400–409.
11. An exploration of subgroups of mild cognitive impairment based on cognitive, neuropsychiatric and functional features: analysis of data from the National Alzheimer's Coordinating Center. J. J. Hanfelt, J. Wu, A. B. Sollinger [et al.]. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2011. Vol. 19, N 11. P. 940–950.
12. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension. I. Riba-Llena, C. Nafria, X. Mundet [et al.]. *Eur. J. Neurol.* 2016. Vol. 23, N 6. P. 1044–1050.
13. Bird C, M. Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9, N. 3. P. 182–94.
14. Brain-derived neurotrophic factor facilitates glutamate and inhibits GABA release from hippocampal synaptosomes through different mechanisms. N. Canas I. T. Pereira, J. A. Ribeiro [et al.]. *Brain Res.* 2004. Vol. 1016, N 1. P. 72–78.
15. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: relationship with dementia and diabetes in the elderly population. A. Passaro, E. D. Nora, M. L. Morieri [et al.]. *J. Gerontol. A Biol. Sci Med. Sci.* 2015. Vol. 70, N. 3. P. 294–302.
16. Cermack L. Language and the brain: Representation and processing. New York : Academic, 2000. 523 p.
17. Chui H. C. Subcortical ischemic vascular dementia (SIVD). *Neurol. Clin.* 2007. Vol. 25, N 3. P. 717–740.
18. De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment (MCI). Y. E. Geda, G. E. Smith, D. S. Knopman [et al.]. *Int. Psychogeriatr.* 2004. Vol. 16, N 1. P. 51–60.

19. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease: a meta-analysis study (N=7277) [E-resource]. X. Y. Qin , C. Cao , N. X. Cawley [et al.]. *Mol. Psychiatry*. 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
20. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. [Fifth ed.]. Washington : DC, American Psychiatric Publishing, 2013. 970 p.
21. Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: A preliminary investigation [E-resource]. M. Irish, B. A. Lawlor, R. F. Coen, S. M. O'Mara. *BMC Neurosci*. 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
22. Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white matter tracts. R. Grambaite, P. Selnes, I. Reinvang [et al.]. *J. Alzheimer's Dis*. 2000. Vol. 27. P. 453–462.
23. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. K. L. Phan, T. Wagner, S. F. Taylor [et al.]. *Neuroimage*. 2002. Vol. 16, N 2. P. 331–348.
24. Golob E. J, Irimajiri R, Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain*. 2007. Vol. 130. P. 740–752.
25. Golob E. J, Johnson J. K, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin. Neurophysiol*. 2002. Vol. 113. P. 151–161.
26. Gooney M, Lynch M. A. Long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat hippocampus is accompanied by brain-derived neurotrophic factor-induced activation of TrkB. *J. Neurochem*. 2001. Vol. 77, N 5. P. 1198–1207.
27. Grinberg L. T, Thal D. R. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010. Vol. 119, N 3. P. 277–290.

28. Hamrick I, Hafiz R, Cummings D. M. Use of days of the week in a modified mini-mental state exam (M-MMSE) for detecting geriatric cognitive impairment. *J. Am. Board Fam. Med.* 2013. Vol. 26, N 4. P. 429–435.
29. Higher level gait disorders in subcortical chronic vascular encephalopathy: a single photon emission computed tomography study. M. C. Carboncini, D. Volterrani, L. Bonfiglio [et al.]. *Age and Ageing*. 2009. Vol. 38. P. 302–307.
30. Higher-order motor disorders. From neuroanatomy and neurobiology to clinical neurology. [ed. H.-J. Freund, M. Jeannerod, M. Hallet, R. Leiguarda]. [2nd ed.]. Oxford University Press, 2006. 507p.
31. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. M. C. Faria, G. S. Gonçalves, N. P. Rocha [et al.]. *J. Psychiatr. Res.* 2014. Vol. 53. P. 166–172.
32. Jellinger K.A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update [E-resource]. *Front. Aging Neurosci.* 2013. Vol. 5. Art. 17. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
33. Jellinger K. A, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol.* 2010. Vol. 119, N 4. P. 421–433.
34. John M, Ikuta T, Ferbinteanu J. Graph analysis of structural brain networks in Alzheimer's disease: beyond small world properties [E-pecypc]. *Brain Struct. Funct.* Vol. 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
35. Lindbergh C. A, Dishman R. K, Miller L. S. Functional Disability in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol. Rev.* – 2016. – Vol. 26, N 2. – P. 129-159.
36. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. C. G. Lyketsos, M. Steinberg, J. T. Tschanz [et al.]. *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157, N 5. P. 708–714.
37. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. R. C. Petersen, B. Caracciolo, C. Brayne [et al.]. *J. Intern. Med.* 2014. Vol. 275, N 3. P. 214–228.

38. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review [E-resource]. K. Jekel, M. Damian, C. Wattmo [et al.]. *Alzheimers Res. Ther.* 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
39. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. T. J. Hwang, D. L. Masterman, F. Ortiz [et al.] *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2004. Vol. 18, N 1. P. 17–21.
40. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. G. B. Frisoni, S. Galluzzi, L. Bresciani [et al.]. *J. Neurol.* 2002. Vol. 249, N 10. P. 1423–1432.
41. Mild Neurocognitive Disorder: An Old Wine in a New Bottle. G. B. Stokin, J. K. Roesch, R. C. Petersen, Y. E. Geda. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2015. Vol. 23, N 5. P. 368–376.
42. Mitchell A. Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009. Vol. 119, N 4. P. 252–265.
43. Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. J. Verghese, C. Wang, R. B. Lipton, R. Holtzer. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. Vol. 68, N. 4. P. 412–418.
44. Öngür D, Price J. L. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex.* 2000. Vol. 10. P. 206–219.
45. P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia [E-resource]. M. A. Parra, L. L. Ascencio, H. F. Urquina, [et al.]. *Front. Neurol.* 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
46. P300 latency and amplitude in Alzheimer's disease: a systematic review. R. V. Pedroso, F. J. Fraga, D. I. Corazza [et al.]. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2012. Vol. 78, N 4. P. 126–132.
47. P300 potential parameters at the stages of formation of the subcortical vascular dementia in elderly [Article in Russian]. O. A. Levada,

- A. V. Trailin, A. L. Kvitka, O. V. Stolbinskaia. *Lik Sprava*. 2014. Vol. 1–2. P. 60–66.
48. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9, N 7. P. 689–701.
 49. Patterns of neuropsychological impairment in MCI patients with small subcortical infarcts or hippocampal atrophy. G. Gainotti, M. Ferraccioli, M. G. Vita, C. Marra. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2008. Vol. 14. P. 611–619.
 50. Prevalence and cognitive performances of vascular cognitive impairment no dementia in Japan: the Osaki-Tajiri Project. H. Ishii, K. Meguro, S. Yamaguchi [et al.]. *Eur. J. Neurol*. 2007. Vol. 14. P. 609–616.
 51. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: A cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study [E-resource]. D. Ding, Q. Zhao, Q. Guo [et al.]. *Alzheimers Dement*. 2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
 52. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms and Their Association with Functional Limitations in Older Adults in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. T. Okura, B. L. Plassman, D. C. Steffens [et al.]. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010. Vol. 58, N 2. P. 330–337.
 53. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. C. G. Lyketsos, O. Lopez, B. Jones [et al.]. *JAMA*. 2002. Vol. 288, N 12. P. 1475–1483.
 54. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in CIND and Its Subtypes: The Cache County Study. M. E. Peters, P. Rosenberg, M. Steinberg [et al.]. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2012. Vol. 20, N 5. P. 416–424.
 55. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. Y. E. Geda, R. O. Roberts, D. S. Knopman [et al.]. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65, N 10. P. 1193–1198.

56. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases [E-resource]. M. Ventriglia, R. Zanardini, C. Bonomini [et al.]. *Biomed. Res. Int.* 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
57. Significance of cortical disinhibition signs. J. Tweedy, M. Reding, C. Garcia [et al.]. *Neurology*. 1982. Vol. 32, N 2. P. 169–173.
58. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. J. N. Jovanovic. A. J. Czernik, A. A. Fienberg [et al.]. *Nat. Neurosci.* 2000. Vol. 3, N 4. P. 323–329.
59. The effect of ischemic cholinergic damage on cognition in patients with subcortical vascular cognitive impairment. S. H. Kim, H. S. Kang, H. J. Kim [et al.]. *J. Geriatr. Psychiatry-Neurol.* 2012. Vol. 25, N 2. P. 122–127.
60. The Gothenburg MCI study: Design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. A. Wallin, A. Nordlund, M. Jonsson [et al.]. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36, N 1. P. 114–131.
61. The little black book of neuropsychology: A syndrome-based approach [ed. M. R. Schoenberg, J. G. Scott]. Springer Science+Business Media, LLC, 2011. 988p.
62. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. R. O. Roberts, Y. E. Geda, D. S. Knopman [et al.]. *Neuroepidemiology*. 2008. Vol. 30, N 1. P. 58–69.
63. The neurobiology of emotion-cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research. H. Okon-Singer, T. Hendler, L. Pessoa, A. J. Shackman. *Front. Hum. Neurosci.* 2015. Vol. 17. P. 9–58.
64. Thompson P. D, Marsden C. D. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov. Disord.* 1987. Vol. 2, N 1. P. 1–8.
65. Tomimoto H. Subcortical vascular dementia: significance in the differential diagnosis of dementia. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011. Vol. 51, N 11. P. 940–942.

66. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. T. Frodl, H. Hampel, G. Juckel, [et al.]. *Psychophysiology*. 2001. Vol. 39. P. 175–181.
67. Vecchio F. Määttä S. The Use of auditory event-related potentials in Alzheimer's disease diagnosis [E-resource]. *Int. J. Alzheimer's Disease*. 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
68. White matter lesions and disequilibrium in older people. R. W. Baloh, Q. Yue, T. M. Socotch [et al.]. *Arch. Neurol.* 1995. Vol. 52, N 10. P. 970–974.

ВИСНОВКИ

1. Дисертаційна робота розв'язує важливе науково-прикладне завдання покращення діагностики та диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР на основі комплексного застосування нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних, функціональних підходів та вивчення нейробиологічних маркерів.

2. Гіпертонічна хвороба є фактором ризику, який має диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб БКР.

3. Групи пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР мають специфічні когнітивні, психопатологічні та неврологічні порушення, що достовірно відрізняють їх одна від одної а також осіб старшого віку БКР та можуть бути використані з метою диференціальної діагностики.

3.1. Значущими когнітивними розладами у пацієнтів з МНКР-ХА є легкі порушення відстроченого пригадування та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації, мінімальні розлади орієнтації у часі та просторі та легка оптико-просторова апраксія. Характерними когнітивними порушеннями у пацієнтів ССМНКР є виконавча дисфункція (помірна кінетична та легка регуляторна апраксія, розлади планування, постановки цілей та підтримки діяльності, порушення абстрагування) та мінімальна еферентна (моторна) афазія. Тісні кореляційні зв'язки між значущими нейропсихологічними порушеннями в групах МНКР-ХА ($r_s = 0,43-0,92$, $P < 0,05$) та ССМНКР ($r_s = 0,46-0,88$, $P < 0,05$) свідчать про формування патогномонічних когнітивних синдромокомплексів з пов'язаною внутрішньою структурою та спільним патогенезом. У пацієнтів з МНКР-ХА базисом інтеграції когнітивного синдромокомплексу є розлади пам'яті (як прояв переважного ураження структур гіпокампового кола), а у хворих з ССМНКР – виконавча дисфункція (як наслідок порушень функціонування префронтальної і премоторної кори та їх зв'язків з базальними гангліями).

3.2. Поширеність психопатологічних порушень в обох групах МНКР-ХА (97,1 %) та ССМНКР (100%) є достовірно вищою у порівнянні з особами БКР (74,6 %). Частота деяких психопатологічних розладів в групах МНКР-ХА та ССМНКР має достовірну різницю, що можна застосовувати з метою диференціальної діагностики. Для пацієнтів з МНКР-ХА патогномонічними є тривога (81,43 %), дратівливість (67,14 %) та розлади сну і нічної поведінки (67,14 %), а для хворих з ССМНКР – депресія (81,43 %) та апатія (47,14 %). Тісні кореляційні зв'язки зазначених синдромів між собою свідчать про формування патогномонічних психопатологічних синдромокомплексів: тривожно-дратівливого у пацієнтів з МНКР-ХА та депресивно-апатичного у хворих з ССМНКР. Особливостями депресивного епізоду при ССМНКР є легкий ступінь виразності, переважання ангедонії, розладів концентрації уваги, симптомів астенічного спектру та негативної самооцінки. Для депресії при МНКР-ХА найбільш характерними є прояви гіпотимії, тривожні розлади та інсомнія.

3.3. Патогномонічні когнітивні та психопатологічні порушення у групах МНКР мають суттєві кореляційні зв'язки та формують характерні когнітивно-психопатологічні фенотипи: амнестично-тривожно-дратівливий у пацієнтів з МНКР-ХА та виконавчо-депресивно-апатичний у хворих з ССМНКР. Дані клінічні фенотипи можна застосовувати для диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР.

3.4. Частота низки неврологічних синдромів дозволяє достовірно диференціювати пацієнтів з ССМНКР від хворих з МНКР-ХА та осіб вікового контролю. До них відносяться легкі або помірні РХВР (100 %), легкий псевдобульбарний (97,1 %) та пірамідний (87,1 %) синдроми. Особливістю пацієнтів з МНКР-ХА є відсутність неврологічних порушень.

3.5. Для обох груп МНКР характерні мінімальні розлади повсякденного функціонування при повному збереженні незалежності пацієнта. У пацієнтів з МНКР-ХА найбільш характерними порушеннями повсякденної активності є дезорієнтація у часі та просторі, а у хворих з

ССМНКР - порушення ходьби, користування телефоном, домашня робота та розпоряджання фінансами. Найбільший негативний вплив на функціональну активність пацієнтів з МНКР-ХА чинять когнітивні порушення, особливо розлади пам'яті, а у хворих з ССМНКР – загальне когнітивне зниження, виконавча дисфункція, депресія, апатія та розлади ходьби.

4. Вивчені нейробиологічні маркери мають суттєве диференціально-діагностичне значення у відокремленні пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР між собою та від осіб вікового контролю БКР, а деякі можуть слугувати у якості маркерів ефективності терапії, що проводиться.

4.1. Ступінь мікроваскулярного ураження головного мозку за нейровізуалізаційним параметром ЗРПЛА достовірно збільшується виключно у пацієнтів з ССМНКР. Показник ЗРПЛА $> 8,5$ балів з чутливістю 95 % забезпечує можливість диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР, а показник $> 10,5$ балів дозволяє зі специфічністю 97 % відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА. Виразність церебральної мікроваскулопатії є основним патогенетичним чинником тяжкості загального когнітивного зниження при ССМНКР, а також його патогномонічних клінічних проявів: виконавчої дисфункції, депресії, апатії та РХВР. Виразність субкортикальної атрофії (показники ІТШБ та ІІР) має додаткове патогенетичне та диференційно-діагностичне значення для ССМНКР.

4.2. Для пацієнтів з основними типами МНКР характерне зниження плазмової концентрації BDNF, але лише у хворих з МНКР-ХА воно досягає диференціально-діагностичної значущості. Плазмовий рівень BDNF < 21160 пг / мл забезпечує можливість з чутливістю 94 % диференціювати хворих з МНКР-ХА від осіб БКР, а концентрація < 28466 пг / мл – зі специфічністю 95 % відокремлювати хворих з МНКР-ХА від пацієнтів з ССМНКР. Зменшення експресії BDNF переважно асоціюється з виразністю амнестичного синдрому. Застосування есциталопраму у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР призводить до збільшення концентрації BDNF плазми, паралельного покращення когнітивного функціонування та

зменшення психопатологічних порушень депресивного та тривожного спектру.

4.3. У пацієнтів з основними етіологічними типами МНКР характерне збільшення латентності хвилі P300 СВКП, але лише у хворих з ССМНКР воно досягає диференціально-діагностичної значущості. Показник латентності > 414 мс забезпечує можливість з чутливістю 76 % диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР. Зростання латентності P300 більше 536 мс дозволяє зі специфічністю 97 % відокремлювати хворих з ССМНКР від пацієнтів з МНКР-ХА. Збільшення латентності P300 переважно асоціюється зі ступенем тяжкості ССМНКР та його специфічних характеристик – виконавчої дисфункції та депресії.

5. Розроблені нами алгоритм та критерії диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР мають суттєві переваги відносно існуючих нині. Вони поєднують особливості нейропсихологічних, психопатологічних та неврологічних розладів, порушень повсякденного функціонування та об'єктивізовані змінами низки біологічних маркерів. Диференціально-діагностичні підходи згруповані у єдиний алгоритм, що полегшує їх практичне застосування. Запропонована панель диференціально-діагностичних тестів дозволяє з високою специфічністю відокремлювати пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР, а в подальшому проводити диференційовані програми профілактики переходу даних типів МНКР у маніфестні форми ХА та субкортикальної судинної деменції.

ДОДАТОК А

(таблиці для нейропсихологічного дослідження)

Таблиця А.1 – Коротка шкала дослідження психічного статусу, MMSE
[21]

Максимальна оцінка в нормі, бали (1)	Оцінка у хворого, бали (2)	Когнітивна характеристика (3)
10		<i>Орієнтація</i>
1		Який зараз рік
1		--//----//----- пора року
1		--//----//----- число
1		--//----//----- місяць
1		--//----//----- день тижня
1		Де ми знаходимося: держава
1		область
1		місто
1		лікарня
1		поверх (палата)
3		<i>Здатність до обліку</i>
		Назвати три предмети, не пов'язані між собою за смислом (яблуко, вікно, копійка). 1 секунда на кожен. Попросити хворого назвати всі три предмети, присуджуючи 1 бал за кожен вірну відповідь. Повторити проби, доки пацієнт не назве всі предмети. Порахувати кількість спроб.
5		<i>Увага та рахування</i>
		Серія з «сімок». Попросити пацієнта віднімати по 7, починаючи з 100. 1 бал за кожен правильну відповідь. Слід зупинити хворого після п'яти правильних відповідей (93, 86, 79, 72, 65). Якщо пацієнт не може, або не хоче виконати завдання, попросити вимовити слово «хрест» у зворотному порядку. Число балів відповідає кількості букв, названих у правильному порядку.

Продовження таблиці А.1

1	2	3
3		<i>Пам'ять</i>
		Попросити пригадати найменування трьох предметів, названих раніше. 1 бал за кожну правильну відповідь.
	2	3
9		<i>Мова</i>
2		<u>Найменування</u> . Показати <i>олівець та годинник</i> . Попросити пацієнта назвати їх.
1		<u>Повтор</u> . Попросити пацієнта повторити скоромовку « <i>Ніяких якщо та / або але</i> »(або ін.). Допускається тільки одна спроба.
3		Попросити виконати <u>трьохетапну команду</u> : « <i>Візьміть лист паперу, складіть його навпіл та покладіть на підлогу</i> ». 1 бал за кожну вірно виконану частину.
1		<u>Читання</u> . Прочитайте та виконайте наступне « <i>закрити очі</i> ».
1		<u>Письмо</u> . Попросити пацієнта самостійно написати речення.
1		<u>Копіювання</u> . Попросити скопіювати намальовані п'ятикутники, що перетинаються. Повинні бути скопійовані всі 10 кутів та 2 повинні перетинатися.
Загалом 30		

Таблиця А.2 – Рейтингова шкала тяжкості деменції (CDR) [26]

Порушення функції (1)	Стадія деменції (2)
<i>Практично здоровий: бал за шкалою CDR = 0</i>	
Пам'ять	Немає порушень пам'яті, або непостійна легка забудькуватість
Орієнтація	Повністю орієнтований
Судження та логічні конструкції	Вирішує повсякденні задачі та добре орієнтований у своїх економічних та фінансових справах; рівень суджень по відношенню до подій у минулому збережений
Соціальні взаємодії	Соціальні взаємодії на звичайному рівні: незалежне функціонування на роботі, у прийнятті рішень про покупки, в соціальних групах
Повсякденна активність	Домашня діяльність, хобі, інтелектуальні інтереси збережені
Самообслуговування	Повністю себе обслуговує
<i>Сумнівна деменція: бал за шкалою CDR = 0,5</i>	
Пам'ять	Постійна легка забудькуватість, неповне відтворення подій
Орієнтація	Повністю орієнтований, за виключенням легких труднощів в орієнтації у часі
Судження та логічні конструкції	Легкі труднощі у вирішенні проблем, узагальненні, визначенні подібностей та відмінностей
Соціальні взаємодії	Незначні порушення в соціальній діяльності
Повсякденна активність	Домашня діяльність дещо утруднена, хобі та інтелектуальна діяльність незначно порушені
Самообслуговування	Повністю себе обслуговує

Продовження таблиці А.2

1	2
<i>Легка деменція: бал за шкалою CDR = 1</i>	
Пам'ять	Помірне зниження пам'яті (більшою мірою по відношенню до поточних подій), яке впливає на повсякденну активність
Орієнтація	Помірні порушення орієнтації у часі; знає, де знаходиться, але може відмічатися дезорієнтація у незнайомих умовах
Судження та логічні конструкції	Помірні труднощі у вирішенні проблем, визначенні схожості та відмінностей; судження про соціальні проблеми зазвичай збережені
Соціальні взаємодії	Не може самостійно брати участь у суспільному житті, однак може бути залучений у окремі види діяльності; для випадкового спостерігача виглядає здоровим
Повсякденна активність	М'які, але не явні порушення домашньої діяльності; більш складна діяльність не можлива; більш складні хобі та інтереси не доступні
Самообслуговування	Потребує спонукання до діяльності
<i>Помірна деменція: бал за шкалою CDR = 2</i>	
Пам'ять	Тяжка втрата пам'яті; збережені тільки добре завчені відомості; нові відомості швидко забуваються
Орієнтація	Виражені порушення орієнтації у часі; зазвичай дезорієнтований у часі, часто і в місці
Судження та логічні конструкції	Виражені труднощі у вирішенні проблем, судженнях, визначенні схожості та відмінностей; вирішення соціальних задач зазвичай порушене
Соціальні взаємодії	Діяльність поза домом не можлива; може виглядати здоровим для випадкового спостерігача
Повсякденна активність	Може виконувати тільки просту домашню роботу; інтереси дуже обмежені, підтримуються слабо
Самообслуговування	Потребує допомоги в одяганні, гігієні, підтримці особистих гігієнічних навиків
<i>Тяжка деменція: бал за шкалою CDR = 3</i>	
Пам'ять	Тяжка втрата пам'яті; збережені тільки фрагменти
Орієнтація	Орієнтований (не повністю) тільки у власній особі
Судження	Судження та вирішення задач не можливі
Соціальні взаємодії	Діяльність поза домом не можлива; виглядає занадто хворим для діяльності поза власним домом
Повсякденна активність	Суттєва діяльність поза домом не можлива
Самообслуговування	Потребує значної допомоги у самообслуговуванні; часто нетримання сечі та калу

Таблиця А.3 – Ten-minute Intermediate Memory Evaluation (TIME-тест)
[41], (український переклад та адаптація О. А. Левада, 2013 [3])

Завдання на запам'ятовування списку слів / list-learningtasks							
Елемент	Спроби			Відтерміноване пригадування	Підказки	Впізнавання	
	№ 1	№ 2	№ 3				
Кінь					Тварина	Корова	Кінь
Автобус					Транспор- тний засіб	Машина	Авто- бус
Муха					Комаха	Клоп	Муха
Медсестра					Професія	Медсес- тра	Лікар
Телефон					Пристрій	Телефон	Піч
Кількість правиль- них відповідей	Загальне за 3 спроби				Загальне: підказки + упізнання		
Завдання на семантичну пам'ять / semantic memory tasks							
Речення для запам'ятовування: «Ангела подзвонила додому сказати, що зайнята на роботі та буде пізніше»							
Елемент	Спроби		Відтерміно- ване пригадування	Підказки	Упізнання (читати пари слів і обвести відповідь)		
	№ 1	№ 2					
Ангела				Хто подзвонив ?	Марія	Ангела	
подзвонила додому				Подзвонив куди?	Додому	На роботу	
зайнята				Чому?	Не здорова	Зайнята	
на роботі				Де?	В школі	На роботі	
пізніше				Коли?	Буде пізніше	Не прийде	
Кількість правильних відповідей	Загальне за 2 спроби			Загальне: підказки + упізнання			

Продовження таблиці А.3

Завдання на зорову пам'ять/visual memory tasks			
Елемент	Пригадування	Правильно / неправильно	Упізнання
Коло			
Димохід			
Двері			
Вікно			
Горизонтальна розділювальна лінія			
Кількість правильних відповідей			

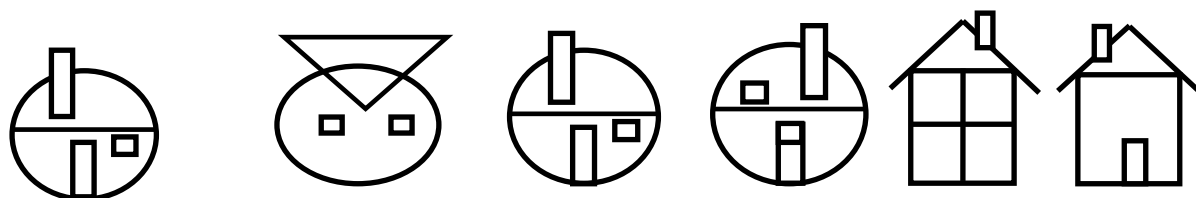


Рисунок до табл. А.3

Таблиця А.4 – Кількісна оцінка тесту TIME для осіб ≥ 60 років [41],
(український переклад та адаптація О. А. Левада, 2013 [3])

	Норма	Легкі розлади	Помірні розлади	Тяжкі розлади
Завдання на запам'ятовування списку слів/list-learning tasks				
Негайне відтворення за 3 спроби	9-15	6-8	3-5	<3
Відстрочене пригадування	4-5	2-3	1	0
Упізнання	9-10	7-8	6	5
Завдання для оцінки семантичної пам'яті				
Негайне відтворення за 2 спроби	8-10	6-7	4-5	<4
Відстрочене пригадування	3-5	2	1	0
Упізнання	9-10	7-8	6	5
Завдання для оцінки зорової пам'яті				
Пригадування	3-5	2	1	0
Упізнання	5	4	3	2

ДОДАТОК Б

(Шкали для психопатологічного дослідження)

Модифікований протокол опитування за Neuropsychiatric Inventory (NPI)
[42], (український переклад та адаптація І. Я. Пінчук та соавт. 2012 [9])

А. Марення

Чи має пацієнт переконання, які Ви вважаєте невірними? (Наприклад: стверджує, що люди намагаються нашкодити йому / їй або обікрасти його / її)? Чи говорить пацієнт, що члени його родини не ті за кого себе видають або будинок, в якому вони мешкають, не їхній будинок? Я не говорю про припущення, мене цікавить, чи впевнений пацієнт у таких речах, які відбуваються з ним.

- ☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),
- ☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту В).

1. Чи вірить пацієнт в те, що знаходиться в небезпеці та що існують люди, які планують завдати йому / їй шкоди? ☐ Так ☐ Ні
2. Чи вірить пацієнт в те, що його / її обкрадають? ☐ Так ☐ Ні
3. Чи вірить пацієнт в те, що його / її дружина / чоловік має когось на стороні?
☐ Так ☐ Ні
4. Чи вірить пацієнт в те, що непрохані гості живуть у нього / неї вдома?
☐ Так ☐ Ні
5. Чи вірить пацієнт в те, що його / її дружина / чоловік або інші люди не ті, за кого себе видають? ☐ Так ☐ Ні
6. Чи вірить пацієнт в те, що це не його / її будинок? ☐ Так ☐ Ні
7. Чи вірить пацієнт в те, що члени родини планують позбавитись його / її?
☐ Так ☐ Ні

8. Чи вірить пацієнт в те, що телевізійні або журнальні персонажі знаходяться у нього / неї вдома? Чи намагається він / вона розмовляти або взаємодіяти з ними?

☐ Так ☐ Ні

9. Чи вірить пацієнт в якісь інші незвичайні речі, про які я не спитав?

☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

В. Галюцинації

Чи має пацієнт галюцинації, такі як: бачення не існуючих образів або слухання не існуючих голосів? Чи бачить, чи чує, чи відчуває він / вона речі, які в даний час відсутні? Ми не маємо на увазі помилкові переконання, такі як твердження, що хтось померлий досі живий. Ми питаємо про те, чи дійсно пацієнт має помилкові переживання: слухові та / або зорові.

☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),

☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту С).

1. Чи описує пацієнт голоси, які він / вона чує, або діє так, ніби чує їх?

☐ Так ☐ Ні

2. Чи розмовляє пацієнт із людьми, яких навколо нього не має? ☐ Так ☐ Ні

3. Чи описує пацієнт такі речі, які інші люди навколо нього / неї не бачать (люди, вогники, та інші.)? ☐ Так ☐ Ні

4. Чи повідомляє пацієнт про запахи, які не сприймають оточуючі? ☐ Так ☐ Ні

5. Чи описує пацієнт відчуття речей у нього/неї на шкірі, відчуття повзання мурашок або доторкання до нього / неї? ☐ Так ☐ Ні

6. Чи розповідає пацієнт про смакові відчуття, що з'явилися без явної причини?

☐ Так ☐ Ні

7. Чи описує пацієнт які-небудь інші незвичайні сенсорні переживання?

☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

С. Ажітація/агресія

Чи є у пацієнта періоди, коли він / вона відмовляється від співробітництва або відмовляється приймати допомогу від оточуючих? Чи є пацієнт неслухняним?

- ☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),
☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту D).

1. Чи засмучується пацієнт у випадку, коли інші намагаються надати йому/їй допомогу або чинить опір таким заходам як: прийняття ванни або зміна білизни та ін.? ☐ Так ☐ Ні

2. Чи чинить опір пацієнт у разі потреби зміни обстановки для нього / неї?
☐ Так ☐ Ні

3. Чи чинить пацієнт опір людям які намагаються надати йому / їй потрібну допомогу? ☐ Так ☐ Ні

4. Чи має пацієнт, які-небудь інші розлади поведінки, які роблять його / її погано керованим? ☐ Так ☐ Ні

5. Чи буває так, що пацієнт стає злосливим або кричить на оточуючих?
☐ Так ☐ Ні

6. Чи буває так, що пацієнт грюкає дверима, штурхає меблі або розкидає речі?
☐ Так ☐ Ні

7. Чи робить пацієнт спроби поранити або завдати шкоди оточуючим?
☐ Так ☐ Ні

8. Чи має пацієнт, які-небудь інші агресивні або збуджені форми поведінки?
☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

D. Депресія/дисфорія

Чи здається пацієнт пригніченим або сумним? Чи відчуває пацієнт себе сумним або пригніченим?

- ☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),
☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту E).

1. Чи бувають у пацієнта періоди сльозливості або ридання, які вказують на наявність печалі? ☐ Так ☐ Ні
2. Чи говорить пацієнт, або діє так, як би він/вона були сумними або занепали духом?
☐ Так ☐ Ні
3. Чи принижує себе пацієнт або відчуває себе невдахою? ☐ Так ☐ Ні
4. Чи говорить пацієнт про себе як про погану людину або бажає бути покараним?
☐ Так ☐ Ні
5. Чи здається пацієнт пригніченим або говорить, що в нього немає майбутнього? ☐ Так ☐ Ні
6. Чи висловлює пацієнт думки про те, що він/вона є тягарем для родини і що родині було би краще без нього / неї? ☐ Так ☐ Ні
7. Чи висловлює пацієнт бажання смерті або говорить про самогубство?
☐ Так ☐ Ні
8. Чи проявляє пацієнт які-небудь інші симптоми депресії або печалі?
☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

Е. Тривога

Чи є пацієнт збудженим, схвильованим або наляканим без видимої на те причини? Чи є він / вона напруженим / метушливим? Чи боїться пацієнт бути залишеним Вами?

- ☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),
☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту F).

1. Чи висловлює пацієнт занепокоєння з приводу запланованих подій?
☐ Так ☐ Ні
2. Чи бувають у пацієнта періоди, коли він / вона відчують тремтіння, неможливість розслабитися або надмірне напруження? ☐ Так ☐ Ні

3. Чи бувають у пацієнта періоди, під час яких він / вона скаржиться на утруднення дихання, задуху, без видимої причини, за винятком хвилювання?

☐ Так ☐ Ні

4. Чи скаржиться пацієнт на дискомфорт у животі або посилене серцебиття у моменти своєї нервозності (симптоми не можна пояснити захворюванням серця)? ☐ Так ☐ Ні

5. Чи уникає пацієнт певних місць або ситуацій, які роблять його / її більш схвилюваними, такі як: поїздка в автомобілі, зустріч з друзями або знаходження в натовпі? ☐ Так ☐ Ні

6. Чи засмучується пацієнт, коли залишається один, без Вас, або свого родича? (намагається всіляко зачепитися за особу, яка доглядає, щоб не залишитися одному)? ☐ Так ☐ Ні

7. Чи показує пацієнт які-небудь інші ознаки тривоги? ☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

Г. Ейфорія

Чи здається пацієнт надто веселим або надто щасливим без причини? Я не маю на увазі нормальне почуття щастя, яке виникає при зустрічі з друзями, отриманні подарунків, проведенні часу з родиною. Я запитую, чи знаходиться пацієнт постійно у ненормально хорошому настрої або знаходить смішне там, де інші цього не бачать?

☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),

☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту G).

1. Чи здається, що пацієнт перебуває в занадто гарному настрої або щасливим у відмінності від його / її звичайного стану? ☐ Так ☐ Ні

2. Чи знаходить пацієнт смішним, або сміється над речами, які інші не знаходять смішними? ☐ Так ☐ Ні

3. Чи здається, що пацієнт має дитяче почуття гумору зі схильністю до недоречного хихикання або сміється в ситуаціях, коли щось прикре трапляється з іншими? ☐ Так ☐ Ні

4. Чи відпускає пацієнт жарти або зауваження, які не є забавними для оточуючих, але йому здаються смішними? ☐ Так ☐ Ні
5. Чи проявляє пацієнт дитячі пустощі, щоб посміятися над ними? ☐ Так ☐ Ні
6. Чи хвалиться пацієнт або заявляє, що має більше можливостей або багатства, ніж є насправді? ☐ Так ☐ Ні
7. Чи проявляє пацієнт які-небудь інші ознаки занадто гарного самопочуття або надмірного щастя? ☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

G. Апатія/байдужість

Чи є у пацієнта втрата інтересу до навколишнього світу? Чи втратив він інтерес до людей, до звичайних справ або мотивації до початку нових видів діяльності? Чи має пацієнт труднощі, коли втягується в розмову або звичайну роботу? Чи є пацієнт апатичним або байдужим?

- ☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),
☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту H).

1. Чи здається пацієнт менш спонтанним і менш активним, ніж зазвичай?
☐ Так ☐ Ні
2. Чи має пацієнт труднощі, коли починає бесіду, чого раніше не було?
☐ Так ☐ Ні
3. Чи є пацієнт менш емоційним, ніж зазвичай? ☐ Так ☐ Ні
4. Чи став меншим внесок пацієнта в домашні справи останнім часом?
☐ Так ☐ Ні
5. Чи не здається Вам, що пацієнт менше цікавиться справами і планами оточуючих? ☐ Так ☐ Ні
6. Чи втратив пацієнт інтерес до своїх друзів та родини? ☐ Так ☐ Ні
7. Чи проявляє пацієнт менше ентузіазму з приводу своїх звичайних інтересів?
☐ Так ☐ Ні
8. Чи проявляє пацієнт інші симптоми щодо стурбованості своїм зовнішнім виглядом та іншими справами? ☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

Н. Розгальмованість

Чи не здається Вам, що пацієнт діє імпульсивно, не замислюючись над своїми вчинками? Чи діє він / вона або говорить речі, зазвичай не прийняті в суспільстві? Чи робить він / вона речі, які бентежать Вас або інших людей?

☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),

☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту I).

1. Чи здійснює пацієнт вчинки імпульсивно, не замислюючись про наслідки?

☐ Так ☐ Ні

2. Чи звертається пацієнт до усіх незнайомих людей, ніби він/вона знайомі з ними? ☐ Так ☐ Ні

3. Чи говорить пацієнт людям слова, які ображають почуття цих людей?

☐ Так ☐ Ні

4. Чи дозволяє собі пацієнт розмовляти грубо або відпускати жарти сексуального характеру, чого раніше, не дозволяв собі? ☐ Так ☐ Ні

5. Чи говорить пацієнт занадто відверто про дуже особисті речі, які зазвичай не обговорюються на публіці? ☐ Так ☐ Ні

6. Чи дозволяє собі пацієнт вольності (чіпати руками або обіймати, або інші речі) щодо чужих (малознайомих) людей, що зазвичай не властиво його характеру? ☐ Так ☐ Ні

7. Чи проявляє пацієнт які-небудь інші ознаки втрати самоконтролю або імпульсивності? ☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

I. Дратівливість/лабільність настрою

Чи можете Ви сказати, що пацієнт став більш дратівливим? Чи є його/її поведінка дуже мінливою? Чи стали він/вона більш нетерплячими, ніж зазвичай? Я не маю на увазі фрустрацію від втрати пам'яті або неможливість

виконати звичайне завдання; мене цікавить, чи є пацієнт зайво схвилюваним, нетерплячим або швидко емоційно змінюється.

- ☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),
☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту J).

1. Чи часто пацієнт має поганий настрій, «спалахує» за незначним приводом?

- ☐ Так ☐ Ні

2. Чи швидко змінюється настрій пацієнта від гарного до поганого? ☐ Так ☐ Ні

3. Чи є у пацієнта раптові спалахи гніву? ☐ Так ☐ Ні

4. Чи проявляє пацієнт нетерпіння, коли заплановані дії відкладаються?

- ☐ Так ☐ Ні

5. Чи є пацієнт примхливим і дратівливим? ☐ Так ☐ Ні

6. Чи часто пацієнт вступає в суперечку і чи важко з ним ужитися? ☐ Так ☐ Ні

7. Чи проявляє пацієнт які-небудь інші ознаки дратівливості? ☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

J. Неадекватна рухова поведінка

Чи є у пацієнта прояви незвичайної рухової поведінки, такі як: блукання з боку в бік, відкривання та закривання ящиків столу і/або дверей туалету, багаторазове переодягання та інші?

- ☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),
☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту K).

1. Чи блукає пацієнт по дому без певної мети? ☐ Так ☐ Ні

2. Чи риється пацієнт у ящиках шафи або коморі? ☐ Так ☐ Ні

3. Чи є у пацієнта моменти, коли він/вона багаторазово переодягаються протягом дня? ☐ Так ☐ Ні

4. Чи помітні в поведінці пацієнта дії (вчинки) які він/вона неодноразово повторює? ☐ Так ☐ Ні

5. Чи здійснює пацієнт протягом дня стереотипні дії (рухи), такі як: смикання гудзика, збирання речей, намотування нитки та інші? ☐ Так ☐ Ні

6. Чи проявляє пацієнт надмірну метушливість, чи не може всидіти на місці, безперервно стукає ногами, перебирає пальцями? ☐ Так ☐ Ні

7. Чи здійснює пацієнт які-небудь інші дії (рухи) багаторазово протягом дня?
☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

К. Сон і нічне порушення поведінки

Чи має пацієнт порушення сну (за винятком, коли пацієнт встає один чи два рази протягом ночі, щоб сходити до туалету і після цього швидко засипає)? Чи встає пацієнт уночі? Чи блукає він/вона вночі? Одягається? Чи порушує він/вона Ваш сон?

- ☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),
☐ Ні (якщо ні, будь ласка, переходьте до наступного пункту L).

1. Чи відчуває пацієнт труднощі при засипанні? ☐ Так ☐ Ні
2. Чи піднімається пацієнт протягом ночі (за винятком, коли пацієнт встає один чи два рази протягом ночі, щоб сходити до туалету і після швидко засипає)?
☐ Так ☐ Ні
3. Чи не блукає пацієнт уночі по будинку та чи не здійснює які-небудь невластиві дії? ☐ Так ☐ Ні
4. Чи порушує пацієнт Ваш сон уночі? ☐ Так ☐ Ні
5. Чи встає пацієнт уночі, одягається, збирається піти, вважає, що вже ранок і необхідно починати день? ☐ Так ☐ Ні
6. Чи прокидається пацієнт раніше звичайного? ☐ Так ☐ Ні
7. Чи витрачає пацієнт на сон зайву кількість часу вдень? ☐ Так ☐ Ні
8. Чи є у пацієнта інші розлади нічної поведінки, які турбують Вас, про які ми не поговорили? ☐ Так ☐ Ні

Якщо скрінінгове питання підтверджено, визначали частоту та тяжкість порушення.

L. Порушення апетиту і харчової поведінки

Чи є у пацієнта які-небудь зміни апетиту, ваги або харчової поведінки (звичок)? (не оцінюється, якщо пацієнт не може їсти сам і потребує годування).

Чи став пацієнт віддавати перевагу іншим видам їжі, які до цього не любив?

☐ Так (якщо так, будь ласка, переходьте до наступних уточнюючих питань),

☐ Ні

1. Чи знизився у пацієнта апетит? ☐ Так ☐ Ні

2. Чи збільшився у пацієнта апетит? ☐ Так ☐ Ні

3. Чи є зниження ваги? ☐ Так ☐ Ні

4. Чи є збільшення ваги? ☐ Так ☐ Ні

5. Чи є у пацієнта зміни харчової поведінки, такі як: запихання великої кількості їжі за один раз? ☐ Так ☐ Ні

6. Чи має він/вона зміну харчових звичок (пацієнт любить їсти занадто багато солодкого або харчів якогось іншого смаку?) ☐ Так ☐ Ні

7. Чи не з'явилося таке порушення харчової поведінки, як вживання виключно одних і тих же продуктів щодня або їжа в строго визначеному порядку?

☐ Так ☐ Ні

8. Чи не спостерігаються які-небудь інші зміни в апетиті або вживанні їжі які ми з Вами не обговорили? ☐ Так ☐ Ні

Таблиця Б. 1 – Шкала Монтгомері-Асберг [25]

№ (1)	Клінічна ознака (2)
1	Печаль, що спостерігається
Бали	0 – печаль відсутня 1 2 – виглядає печальним, але легко відволікається 3 4 – печальний та нещасливий більшу частину часу 5 6 – виглядає печальним постійно, надзвичайно пригнічений
2	Печаль, що висловлюється
Бали	0 – рідка печаль, зумовлена обставинами 1 2 – печальний, але легко відволікається 3 4 – переважають печальні або темні відчуття 5 6 – постійна печаль, страждання або зневіра
3	Внутрішня напруга
Бали	0 – спокійний, лише миттєве внутрішнє напруження 1 2 – рідке відчуття внутрішнього дискомфорту 3 4 – постійне відчуття внутрішньої напруги або паніки, з яким хворий справляється з певними труднощами 5 6 – жорстокий жах, або муки, нездоланна паніка
4	Порушення сну
Бали	0 – спить як зазвичай 1 2 – малопомітні труднощі засинання, злегка порушений сон або сон із перервами 3 4 – сон порушений як мінімум протягом двох годин 5 6 – менше, ніж двох-, тригодинний сон

Продовження таблиці Б.1

1	2
5	Порушення апетиту
Бали	0 – нормальний, або підвищений апетит 1 2 – дещо знижений апетит 3 4 – відсутність апетиту, їжа без смаку 5 6 – харчується за примусом
6	Порушення концентрації уваги
Бали	0 – відсутні 1 2 – рідкі утруднення уваги 3 4 – тяжкість концентрації, нав'язливі думки, що заважають читати або підтримувати бесіду 5 6 – нездатність читати, великі утруднення в бесіді
7	Втома
Бали	0 – тяжкості на початку діяльності сумнівні, в'ялості немає 1 2 – утруднення початку активної діяльності 3 4 – тяжкість початку рутинної діяльності 5 6 – сильна в'ялість, нездатність робити хоча що-небудь без допомоги
8	Нездатність відчувати
Бали	0 – нормальний інтерес до оточуючого та людей 1 2 – зниження здатності отримувати задоволення від звичних інтересів 3 4 – низький інтерес до оточуючого 5 6 – явища емоційного паралічу, нездатність відчувати гнів, горе або задоволення, тяжка відсутність відчуттів до родичів і друзів

Продовження таблиці Б.1

1	2
9	Песимістичні думки
Бали	0 – відсутні 1 2 – непостійні ідеї невдачі, самозвинувачення або самозасудження 3 4 – повторюване самозвинувачення або чіткі, але раціональні ідеї вини або гріховності, наростаючий песимізм щодо майбутнього 5 6 – маячні ідеї загибелі або незмивного гріху, абсурдне і непохитне самозвинувачення
10	Суїцидальні думки
Бали	0 – отримує задоволення від життя або сприймає його таким, як воно є 1 2 – втома від життя, миттєві суїцидальні думки 3 4 – можлива вигода зі смерті, загальноприйняті суїцидальні думки, суїцид розглядається як можливе рішення, але без спеціальних планів і мети 5 6 – явні суїцидальні наміри (якщо буде випадок), активна підготовка до самогубства

ДОДАТОК В

(Шкала для неврологічного дослідження)

Таблиця В.1 – шкала Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment (POMA): завдання для оцінки здатності підтримувати рівновагу [43]

Інструкція: обстежуваний сідає в жорстке крісло без поручнів. Досліджують наступні можливості				
Завдання (1)		Опис виконання (2)	Можливий рахунок, бали (3)	Рахунок у пацієнта, бали (4)
1	Рівновага сидячи	Сидить погано, або ковзає	0	
		Сидить упевнено	1	
2	Встає	Не може без допомоги	0	
		Може, використавши руки	1	
		Може без використання рук	2	
3	Спроби встати	Не може без допомоги	0	
		Може, використавши > 1 спроби	1	
		Може встати з 1 спроби	2	
4	Рівновага безпосередньо після вставання (перші 5 сек)	Не стоїть (пересуває ноги, нахилиє тулуб та ін.)	0	
		Стоїть, але використовує якусь підтримку	1	
		Стоїть без підтримки	2	
5	Рівновага при тривалому стоянні	Не стоїть	0	
		Стоїть з широкою базою (> 4 дюймів між стопами), або використовує палицю чи ін. підтримку	1	
		Стоїть з вузькою базою без підтримки	2	
6	Рівновага при підштовхуванні (пацієнт стоїть приведеними стопами, екзаменатор штовхає його в груди 3 рази)	Починає падати	0	
		Хитається, хапається за підтримку	1	
		Стоїть добре	2	

Продовження таблиці В.1

	1	2	3	4
7	Стояння із заплющеними очима (стопи максимально приведені)	Не стоїть	0	
		Стоїть добре	1	
8	Поворот на 360°	Переривчастими кроками	0	
		Безперервними кроками	1	
		Не стійкий (хитається, хапається руками)	0	
		Стоїть добре	1	
9	Сідає на стілець	Сідає ненадійно (не правильно визначає дистанцію, падає в крісло)	0	
		Використовує руки, або рухи переривисті	1	
		Сідає упевнено та м'яко	2	
Результат перевірки рівноваги			16	

Таблиця В.2 – шкала Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment (ПОМА): завдання для оцінки ходьби [43]

Завдання (1)		Опис виконання (2)	Можливий рахунок, бали (3)	Рахунок у пацієнта, бали (4)
<i>Початкова інструкція:</i> обстежуваний стає поряд з екзаменатором, іде по кімнаті «звичайною» ходьбою, потім – іде швидкою але безпечною ходьбою (використовуючи звичні засоби допомоги)				
10	Ініціація ходьби (після команди йти)	Будь-які труднощі ініціації або множинні спроби початку ходьби	0	
		Труднощів ініціації немає	1	
11	Довжина та висота кроку	а. Права стопа, що рухається, не перетинає ліву, що стоїть	0	
		б. Права стопа, що рухається, перетинає ліву, що стоїть	1	
		в. Права стопа не повністю відривається від підлоги	0	
		г. Права стопа повністю відривається від підлоги	1	
		д. Ліва стопа, що рухається, не перетинає праву, що стоїть	0	
		е. Ліва стопа, що рухається, перетинає праву, що стоїть	1	
		є. Ліва стопа не повністю відривається від підлоги	0	
		ж. Ліва стопа повністю відривається від підлоги	1	
12	Симетричність кроків	Правий та лівий кроки не однакові	0	
		Правий та лівий кроки однакові	1	
13	Безперервність кроків	Зупинки або уривчастість кроків	0	
		Кроки безперервні	1	
14	Траєкторія ходьби	Значне відхилення	0	
		Помірне відхилення, або застосування засобів підтримки	1	
		Рівна ходьба без підтримки	2	

Продовження таблиці В. 2

	1	2	3	4
15	Тулуб	Значне хитання або застосування засобів підтримки	0	
		Хитання немає, але ноги або спина зігнуті, або балансує руками	1	
		Немає хитання, коліна та спина розігнуті, не використовує засобів підтримки	2	
16	База ходьби	П'яти на відстані	0	
		П'яти майже торкаються під час ходьби	1	
Результат перевірки ходьби			12	
Рівновага та ходьба			28	

ДОДАТОК Г

(Шкала для дослідження функціонального стану)

Брістольська шкала активності у повсякденному житті (Bristol Activities of Daily Living Scale), BADL [12] (український переклад та адаптація О. А. Левада, 2014 [4])

1. Приготування їжі.

А. Може вибрати продукти та приготувати відповідну їжу (0 балів).

Б. Може приготувати їжу, якщо інгредієнти приготовані попередньо (1 бал).

В. Може готувати їжу, якщо пацієнта підштовхувати до кожного етапу (2 бали).

Г. Не може готувати їжу, навіть при підштовхуванні та нагляді (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

2. Вживання їжі.

А. Вживає їжу як завжди, правильно використовуючи прибори (0 балів).

Б. Вживає їжу як завжди, якщо вона приготована, або використовує тільки ложку (1 бал).

В. Використовує пальці для їжі (2 бали).

Г. Потребує стороннього годування (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

3. Приготування напоїв.

А. Може вибрати інгредієнти та приготувати напої (0 балів).

Б. Може приготувати напої, якщо інгредієнти підготовані (1 бал).

В. Може приготувати напої при підштовхуванні до кожного етапу (2 бали).

Г. Не може приготувати напої навіть при підштовхуванні та нагляді (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

4. Вживання напоїв.

А. П'є як завжди (0 балів).

Б. П'є за допомогою пристроїв (1 бал).

В. Не може пити самостійно, але робить спроби (2 бали).

Г. П'є тільки зі сторонньою допомогою (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

5. Одягання.

А. Вибирає відповідний одяг та самостійно одягається (0 балів).

Б. Одягає одяг в неправильному порядку/ задом наперед/ одягається неохайно (1 бал).

В. Самостійне одягання не можливе, але пацієнт робить спроби для допомоги (2 бали).

Г. Не здатний допомагати одяганню, не потребує одягання (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

6. Умивання.

А. Умивається регулярно та незалежно (0 балів).

Б. Може умиватися, якщо дати мило, серветку, рушник, тощо (1 бал).

В. Може умиватися самостійно при підштовхуванні до кожного етапу (2 бали).

Г. Не може умиватися самостійно, потребує сторонньої допомоги (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

7. Чищення зубів.

А. Чистить зуби самостійно, регулярно (0 балів).

Б. Чистить зуби, якщо отримує відповідні вказівки (1 бал).

В. Потребує часткової допомоги: надавлювання пасти на щітку та ін. (2 бали).

Г. Потребує сторонньої допомоги (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

8. Прийняття ванни/душу.

А. Приймає регулярно та незалежно (0 балів).

Б. Потребує, щоби ванна була наливою, душ включений, але мисться самостійно (1 бал).

В. Потребує нагляду, та підштовхування до прийняття ванни/душу (2 бали).

Г. Повна залежність, потребує повної підтримки (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

9. Користування туалетом.

А. Користується туалетом нормально, коли це потрібно (0 балів).

Б. Потребує супроводу в туалет та допомоги при користуванні (1 бал).

В. Не тримає сечу або кал (2 бали).

Г. Не тримає сечу та кал (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

10. Пересування.

А. Може сідати у крісло та вставати з нього (0 балів).

Б. Може сідати у крісло, але потребує допомоги, щоб встати з нього (1 бал).

В. Потребує допомоги, щоб сідати в крісло та вставати з нього (2 бали).

Г. Повна залежність: має бути посаджений у крісло та піднятий з нього (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

11. Ходьба.

А. Ходить незалежно (0 балів).

Б. Ходить з підтримкою за меблі, руку та ін. (1 бал).

В. Використовує пристрої для ходьби: ходунки, палицю та ін. (2 бали).

Г. Повна неможливість ходити (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

12. Орієнтація у часі.

А. Повністю орієнтований у часі (дата, день тижня та ін.) (0 балів).

Б. Не знає часу/дату та ін., але не виглядає дезорієнтованим (1 бал).

В. Постійно запитує дату, день тижня та ін. (2 бали).

Г. Плутає день та ніч (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

13. Орієнтація у місці.

А. Повністю орієнтований у оточуючій обстановці (0 балів).

Б. Орієнтується тільки у добре знайомій обстановці (1 бал).

В. Губиться у межах свого дому, потребує нагадування, де ванна та ін. (2 бали).

Г. Не розпізнає свій дім, як свій, намагається його покинути (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

14. Комунікація.

А. Здатен до повної адекватної розмови (0 балів).

Б. Демонструє розуміння, намагається відповідати словами, жестами (1 бал).

В. Розуміє себе але має труднощі у розумінні інших (2 бали).

Г. Не відповідає на звернення інших осіб, повністю порушена комунікація (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

15. Користування телефоном.

А. Використовує телефон за призначенням (0 балів).

Б. Використовує телефон, якщо номер названо, або представлено письмово (1 бал).

В. Відповідає на дзвінки, але не може здійснювати їх (2 бали).

Г. Не в змозі використовувати телефон взагалі (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

16. Робота по дому/саду.

А. Може виконувати домашню роботу на попередньому рівні (0 балів).

Б. Може виконувати домашню роботу, але не на попередньому рівні (1 бал).

В. Обмежена участь у домашній роботі, навіть під наглядом (2 бали).

Г. Нездатність/ небажання до участі у попередній активності (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

17. Здатність робити покупки.

А. Робить покупки, як і раніше (0 балів).

Б. Може зробити 1 або 2 покупки по списку, або без нього (1 бал).

В. Нездатність робити покупки самостійно, але може брати участь у шопінгу при допомозі інших осіб (2 бали).

Г. Нездатність робити покупки навіть за допомогою інших осіб (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

18. Розпорядження фінансами.

А. Відповідальність за власні фінанси на попередньому рівні (0 балів).

Б. Не може виписати чек, але може написати ім'я та визначити грошовий об'єм (1 бал).

В. Може написати ім'я, але не може визначити грошовий об'єм (2 бали).

Г. Не може написати ім'я та визначити грошовий об'єм (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

19. Ігри/хобі.

А. Займається як і раніше, на попередньому рівні (0 балів).

Б. Приймає участь, але потребує інструкцій/ нагляду (1 бал).

В. Чинить спротив при включенні у гру, грає дуже повільно, необхідні вмовляння (2 бали).

Г. Не в змозі приймати участь або повне небажання приєднуватися до гри (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

20. Користування транспортом.

А. Здатен водити машину, мотоцикл, або користуватися суспільним транспортом самостійно (0 балів).

Б. Не може водити, але користується суспільним транспортом чи велосипедом (1 бал).

В. Не може користуватися суспільним транспортом самостійно (2 бали).

Г. Не може, або не хоче користуватися суспільним транспортом навіть у супроводі (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

Підраховували тяжкість кожної функції та загальний бал порушень активності у повсякденному житті.

ДОДАТОК Д

(Протокол оцінки нейровізуалізаційного дослідження)

Таблиця Д.1 – Протокол підрахунку ступеню лейкоареозу за методикою F. Fazecas et al. (1993) [29] з доповненнями О.С. Левина (1996) [5]

У перивентрикулярній зоні			
Локалізація	1 бал – вузький обідок	2 бали – полоса з рівними контурами	3 бали – крупні шапочки і полоса с нерівними контурами
Поблизу передніх рогів			
Вподовж тіл бокових шлуночків			
В трикутній зоні			
Поблизу задніх рогів			
У субкортикальних відділах			
	1 бал – пунктирні зміни	2 бали – частково зливні осередки	3 бали – зливні осередки
Спереду лінії, що поєднує основи передніх рогів			
Спереду лінії, що поєднує центральні борозни			
Позаду лінії, що поєднує центральні борозни, до лінії, що поєднує основи задніх рогів			
Позаду лінії, що поєднує основи задніх рогів			
Загалом, бали			

ДОДАТОК Е

(Список публікацій здобувача)

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Левада О. А., Чередниченко Н. В. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови как маркер основных типов легких когнитивных нарушений и эффективности терапии. Украинский неврологический журнал. 2014. № 3–4 (32–33). С. 63–69. *Дисертант приймав участь у формуванні мети дослідження, самостійно здійснив набір клінічного матеріалу, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів.*
2. Чередниченко Н. В. Мозговой нейротрофический фактор BDNF плазмы у пациентов с субкортикальным сосудистым легким когнитивным расстройством: маркерное значение для диагностики и оценки эффективности терапии. Международный медицинский журнал. 2015. Т. 21, № 1 (81). С. 71–77.
3. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker for the Main Types of Mild Neurocognitive Disorders and Treatment Efficacy: A Preliminary Study [E-resource]. O. A. Levada, N. V. Cherednichenko, A. V. Trailin, A. S. Troyan Disease Markers. 2016. doi: 10.1155/2016/4095723 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. *Дисертантом запропоровано гіпотезу дослідження, проведено набір клінічного матеріалу, систематизація та інтерпретація отриманих даних.*
4. Чередниченко Н. В. Особливості неврологічних порушень у літніх пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів. Медична психологія. 2016. Т. 11, № 2 (42). С. 83–88.
5. Левада О. А., Чередниченко Н. В. Когнітивно-психопатологічні фенотипи основних етіологічних варіантів м'яких нейрокогнітивних розладів. Архів психіатрії. 2016. Т. 22, N 3 (86). С. 45–51. *Дисертантом*

проведено нейропсихологічне та клініко-психопатологічне дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, зроблено висновки.

6. Levada O. A, Cherednichenko N. V, Gorbachev S. V. Parameters of the P300 Potential in Mild Neurocognitive Disorders of Different Etiologies [E-resource]. Neurophysiology. 2016. Vol. 48, N. 6, P. 414–420. doi:10.1007/s11062-017-9618-x. *Дисертантом проведено клініко-параклінічне дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів нейрофізіологічного дослідження.*

7. Levada O. A, Cherednichenko N. V, Troyan A. S. Neuropsychiatric Symptoms in Patients with the Main etiological Types of Mild neurocognitive Disorders: a hospital-Based case–control study. [E-resource]. Front. Psychiatry 8:75. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00075. *Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено клініко-психопатологічне обстеження, аналіз та інтерпретація результатів.*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Чередніченко Н. В, Левада О. А. Маркерне значення мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми для діагностики основних етіологічних типів легкого когнітивного порушення та ефективності терапії. Актуальні питання соціальної і судової психіатрії XXI століття: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25-26 вересня 2014 р., Київ : матеріали. К : Архів психіатрії, Т. 20, № 3 (78). 2014. С. 122–123. *Дисертантом проведено набір матеріалу, клініко-параклінічне обстеження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези та здійснено виступ на конференції.*

9. Чередніченко Н. В. Левада О. А. Значення параметрів викликаного когнітивного потенціалу P300 для диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів. Від спеціалізованої психіатричної допомоги до системи охорони психічного здоров'я : наук.-

практ. конф. з міжнар. участю, 14-15 квітня 2016 р., Київ : матеріали. К : Архів психіатрії, Т. 22, № 2 (85). 2016. С. 116–117. *Дисертантом запропоновано гіпотезу дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та інтерпретація отриманих даних.*

10. Чередніченко Н. В. Значення специфічних неврологічних порушень у диференціальній діагностиці основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів. Перспективні напрями сучасних медичних та фармацевтичних наук : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 лютого 2017 р., Дніпро : збірник матеріалів. Д : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2017. С. 79–81.

11. Чередніченко Н. В, Левада О. А. Специфічні когнітивно-психопатологічні синдромокомплекси при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів. Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 березня 2017 р., Дніпро : збірник матеріалів. Д : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2017. С. 73–75. *Дисертантом проведено комплексне нейропсихологічне, клініко-психопатологічне, клініко-неврологічне та функціональне обстеження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів.*

12. Чередніченко Н. В. Ефективність терапії есциталопрамом при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : І міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 березня 2017 р., Харків : збірник матеріалів в 2-х.т., Т.2. Х. : НФаУ, 2017. С. 352–353.

13. Cherednichenko N. V, Levada O. A, Litvinenko O. N. Marker value of neuroimaging parameter of leukoaraiosis for differential diagnosis of the main etiological types of mild neurocognitive disorders. Innowacyjne technologie w medycynie: doświadczenia Polski i Ukrainy : Międzynarodowa konferencja naukowo-praktyczna, 28–29 kwiecień, 2017, Lublin, Polska : Lublin Science and Technology Park S.A., 2017 p. 140–144. *Дисертантом проведено клініко-*

параклінічне обстеження клінічного матеріалу, аналіз та інтерпретація результатів нейровізуалізаційного дослідження, зроблено висновки.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

14. Пінчук І. Я, Левада О. А, Чередниченко Н. В. Шкала Neuropsychiatric Inventory (NPI) як валідний механізм оцінювання психопатологічних порушень при деменціях та інших органічних ураженнях мозку: українська адаптована версія та досвід застосування. Архів психіатрії. 2013. Т. 19, N 3 (74). С. 63–68. *Дисертант приймав участь у перекладі та адаптації матеріалу.*

15. Левада О. А, Чередниченко Н. В. Мозговой нейротрофический фактор BDNF: нейробиология, маркерное значение в нейропсихиатрии. Лікарська справа. 2015. № 3–4 (1134). С. 15–25. *Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду, їх аналізі та порівнянні з отриманими результатами власних досліджень.*

16. Чередниченко Н. В, Левада О. А. Нарушения BDNF-зависимых механизмов нейропластичности при психических и неврологических заболеваниях, и их коррекция эсциталопрамом. Украинский неврологический журнал. 2015. № 1 (34). С. 109–114. *Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду їх аналізі та порівнянні з отриманими результатами власних досліджень.*

ДОДАТОК Ж

(Акти впровадження)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КУ Обласна клінічна
психіатрична лікарня Запорізької
обласної ради
Паталах Ф.В.



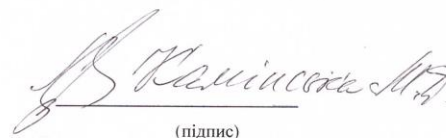
керівник закладу, у якому проведено впровадження
„01” м. Запоріжжя 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання шкали Neuropsychiatric Inventory (NPI) для виявлення психопатологічних порушень при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого та старечого віку.
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н.В, Левада О.А
3. Джерело інформації: Пінчук І. Я, Левада О. А, Чередніченко Н. В. Шкала Neuropsychiatric Inventory (NPI) як валідний механізм оцінювання психопатологічних порушень при деменціях та інших органічних ураженнях мозку: українська адаптована версія та досвід застосування. Архів психіатрії. 2013. Т. 19, N 3 (74). С. 63–68.
4. Місце впровадження: КУ Обласна клінічна психіатрична лікарня Запорізької обласної ради.
5. Строки впровадження: з 05.01.2017 по 05.06.2017
6. Загальна кількість спостережень: 90
7. Перевага впровадженої пропозиції: тривожно-дратівливий синдром-комплекс за NPI притаманний пацієнтам з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера, а депресивно-апатичний – пацієнтам з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом.
8. Ефективність впровадження: шкала дозволяє виявляти специфічні психопатологічні синдроми що об'єктивізують діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу та диференціюють між собою основні етіологічні типи м'яких нейрокогнітивних розладів.
9. Зауваження, пропозиції: не має.
10. Заключення: методика дозволяє валідизувати діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу та бути маркером диференціальної діагностики його основних етіологічних типів.

Зав. психіатричним відділенням

„01” „02” 2017 р.


(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КУ Обласна клінічна
психіатрична лікарня Запорізької
обласної ради
Паталах Ф.В.

„01” „02” 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення латентності слухового викликаного потенціалу P300 для об'єктивізації діагнозу субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу.

2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н.В, Левада О.А

3. Джерело інформації: Levada O. V, Cherednichenko N. V, Gorbachev S. V. Parameters of the P300 Potential in Mild Neurocognitive Disorders of Different Etiologies [E-resource]. Neurophysiology. 2016. Vol. 48, N. 6, P. 414–420. doi:10.1007/s11062-017-9618-x.

4. Місце впровадження: КУ Обласна клінічна психіатрична лікарня Запорізької обласної ради.

5. Строки впровадження: з 01.02.2017 по 10.05.2017

6. Загальна кількість спостережень: 90

7. Перевага впровадженної пропозиції: показник латентності P300 вищий, ніж 536 мс з високою чутливістю (76%) і специфічністю (97%) свідчить про наявність субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу.

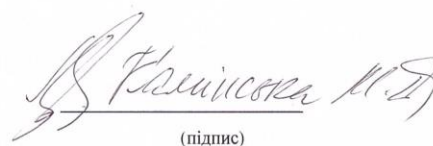
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє об'єктивізувати діагноз субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу та диференціювати з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера.

9. Зауваження, пропозиції: не має.

10. Заключення: метод дозволяє валідизувати діагноз субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Зав. психіатричним відділенням

„01” „02” 2017 р.


(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КУ Обласна клінічна
психіатрична лікарня Запорізької
обласної ради
Паталах Ф.В.

керівник закладу, у якому проведено впровадження
„ 01 ” 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення плазмової концентрації для об'єктивізації діагнозу м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера.

2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н.В, Левада О.А

3. Джерело інформації: Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker for the Main Types of Mild Neurocognitive Disorders and Treatment Efficacy: A Preliminary Study [E-resource]. Levada O. A, Cherednichenko N. V, Trailin A. V, Troyan A. S. Disease Markers. 2016. doi: 10.1155/2016/4095723 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

4. Місце впровадження: КУ Обласна клінічна психіатрична лікарня Запорізької обласної ради.

5. Строки впровадження: з 01.02.2017 по 01.06.2017

6. Загальна кількість спостережень: 90

7. Перевага впровадженної пропозиції: рівень BDNF плазми крові нижчий ніж 28466 пг/мл з високою чутливістю (94%) і специфічністю (95%) свідчить про наявність м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера.

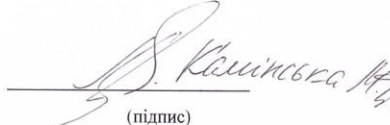
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє об'єктивізувати діагноз субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу та диференціювати з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера.

9. Зауваження, пропозиції: не має.

10. Заключення: метод дозволяє валідизувати діагноз субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Зав. психіатричним відділенням

„ 01 ” 02 2017 р.


(підпис)

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
д.мед.н. професор О.С. Никоненко



(підпис)

2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Удосконалення діагностики та диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого і старечого віку.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н.В, Левада О.А.

3. Джерело інформації: Neuropsychiatric Symptoms in Patients with the Main etiological Types of Mild neurocognitive Disorders: a hospital-Based case-control study. [E-resource]. Levada O. A, Cherednichenko N. V, Trailin A. V, Troyan A. Front. Psychiatry 8:75. doi: 10.3389/fpsy.2017.00075.

4. Де і коли впроваджено: курс психіатрії, кафедра загальної-практики та сімейної медицини ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

5. Загальна кількість спостережень: 195

6. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації.

7. Зауваження, пропозиції: не має

8. Заключення: Враховуючи результати запропонованого автором способу удосконалення діагностики та диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого і старечого віку доцільно рекомендувати його до впровадження в навчальний процес для психіатрів та лікарів загальної практики сімейної медицини.

9. Відповідальний за впровадження

*д.мед.н. професор кафедри загальної практики-сімейної
медицини з курсами «Форми захворювань» та
психіатрії»*
посада, IIII, підпис

„06” 06 2017р.

д.мед.н. професор
О.А. Левада

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ
України»
д.мед.н. професор О.С. Никоненко



(підпис)

« 06 » 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Цим підтверджується, що матеріали кандидатської дисертації здобувача кафедри загальної практики-сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії на тему: «Диференціальна діагностика основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого і старечого віку: нейропсихологічні, психопатологічні аспекти, нейробіологічні маркери» впроваджені в навчальний процес на кафедрі загальної практики-сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

завідувач кафедри

загальної практики-сімейної медицини

з курсами дерматовенерології та психіатрії

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

д.мед.н., професор

Кошля В.І

ЗАТВЕРДЖУЮ

Левада

керівник закладу, у якому проведено впровадження

„ 12 ” 10 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення латентності слухового викликаного потенціалу Р300 для об'єктивізації діагнозу субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу.
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н.В, Левада О.А
3. Джерело інформації: Чередніченко Н.В. Значення параметрів викликаного когнітивного потенціалу Р300 для диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів / Н.В. Чередніченко, О.А. Левада // Від спеціалізованої психіатричної допомоги до системи охорони психічного здоров'я : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14–15 квітня 2016 р., Київ : матеріали. – К : Архив психіатрії. Т. 22, № 2 (85) – 2016. – С. 116–117.
4. Місце впровадження: КУ «Запорізький геріатричний пансіонат» ЗОР, м. Запоріжжя, 69000
5. Строки впровадження: з 01.03.2016 р по 12.10.2016 р
6. Загальна кількість спостережень: 90
7. Перевага впровадженої пропозиції: показник латентності Р300 вищий, ніж 536 мс з високою чутливістю (76%) і специфічністю (97%) свідчить про наявність субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу.
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє об'єктивізувати діагноз субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу та диференціювати з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера
9. Зауваження, пропозиції: не має
10. Заключення: метод дозволяє валідизувати діагноз субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Зав. медичним відділенням

Л.В. Прокопенко

Прокопенко Л.В

„ 12 ” 10 2016 р.

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Гавриш
керівник закладу, у якому проведено впровадження

„ 12 „ 10 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення плазмової концентрації для об'єктивізації діагнозу м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера.
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н.В, Левада О.А
3. Джерело інформації: Чередніченко Н.В. Маркерне значення мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми для діагностики основних етіологічних типів легкого когнітивного порушення та ефективності терапії / Н.В. Чередніченко, О.А. Левада // Актуальні питання соціальної і судової психіатрії XXI століття: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25-26 вересня 2014 р., Київ : матеріали. – К : Архив психіатрії, Т. 20, № 3 (78) – 2014. – С. 122–123.
4. Місце впровадження: КУ «Запорізький геріатричний пансіонат» ЗОР, м. Запоріжжя, 69000
5. Строки впровадження: з 01.03.2016 р по 12.12.2016 р
6. Загальна кількість спостережень: 59
7. Перевага впровадженої пропозиції: рівень BDNF плазми крові нижчий ніж 28466 пг/мл з високою чутливістю (94%) і специфічністю (95%) свідчить про наявність м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера.
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє об'єктивізувати діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та диференціювати з субкортикальним м'яким нейрокогнітивним розладом
9. Зауваження, пропозиції: не має
10. Заключення: метод дозволяє валідизувати діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та бути маркером ефективності терапії.

Зав. медичним відділенням

Прокопенко Л.В

„ 12 „ 10 2016 р.

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
Івано-Франківської обласної
психоневрологічної лікарні № 3

Мулик М.І.

2017

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** для впровадження: використання шкали Neuropsychiatric Inventory (NPI) для виявлення психопатологічних порушень при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого та старечого віку.
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н. В, Левада О. А.
3. **Джерело інформації:** Пінчук І. Я. Шкала Neuropsychiatric Inventory (NPI) як валідний механізм оцінювання психопатологічних порушень при деменціях та інших органічних ураженнях мозку: українська адаптована версія та досвід застосування / І. Я. Пінчук, О. А. Левада, Н. В. Чередніченко // Архів психіатрії. – 2013. – Т. 19, № 3 (74). – С. 63–68.
4. **Місце впровадження:** Івано-Франківська обласна психоневрологічна лікарня № 3
5. **Строки впровадження:** з 01.10.2016 р по 20.02.2017 р
6. **Загальна кількість спостережень:** 195
7. **Перевага впровадженої пропозиції:** тривожно-дратівливий синдромокомплекс за NPI притаманий пацієнтам з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера, а депресивно-апатичний – хворим з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом
8. **Ефективність впровадження:** шкала дозволяє виявляти специфічні психопатологічні синдроми, що об'єктивізують діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу та диференціюють між собою основні етіологічні типи м'яких нейрокогнітивних розладів
9. **Зауваження, пропозиції:** не має
10. **Заключення:** методика дозволяє валідизувати діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу та бути маркером диференціальної діагностики його основних етіологічних типів.

Зав. відділенням

„06” 03 2017

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ



Головний лікар
Комунального закладу
«ВОПНЛ ім. Ющенка»

Клочко В.Л.

2017

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** для впровадження: використання шкали Neuropsychiatric Inventory (NPI) для виявлення психопатологічних порушень при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого та старечого віку.
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н. В, Левада О. А.
3. **Джерело інформації**: Пінчук І. Я. Шкала Neuropsychiatric Inventory (NPI) як валідний механізм оцінювання психопатологічних порушень при деменціях та інших органічних ураженнях мозку: українська адаптована версія та досвід застосування / І. Я. Пінчук, О. А. Левада, Н. В. Чередніченко // Архів психіатрії. – 2013. – Т. 19, № 3 (74). – С. 63–68.
4. **Місце впровадження**: КЗ «Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. Ющенка»
5. **Строки впровадження**: з 01.10.2016 р по 20.02.2017 р
6. **Загальна кількість спостережень**: 195
7. **Перевага впровадженої пропозиції**: тривожно-дратівливий синдромокомплекс за NPI притаманий пацієнтам з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера, а депресивно-апатичний – хворим з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом
8. **Ефективність впровадження**: шкала дозволяє виявляти специфічні психопатологічні синдроми, що об'єктивізують діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу та диференціюють між собою основні етіологічні типи м'яких нейрокогнітивних розладів
9. **Зауваження, пропозиції**: не має
10. **Заключення**: методика дозволяє валідизувати діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу та бути маркером диференціальної діагностики його основних етіологічних типів.

Зав. відділенням

«15» 05 2017 (підпис)

[Handwritten signature]

ЗАТВЕРДЖУЮ

Чередніченко Н.В.

керівник закладу, у якому проведено впровадження

„ 26 ” 09 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення плазмової концентрації для об'єктивізації діагнозу м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера.
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н.В, Левада О.А
3. Джерело інформації: Чередніченко Н.В. Маркерне значення мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми для діагностики основних етіологічних типів легкого когнітивного порушення та ефективності терапії / Н.В. Чередніченко, О.А. Левада // Актуальні питання соціальної і судової психіатрії ХХІ століття: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25-26 вересня 2014 р., Київ : матеріали. – К : Архив психіатрії, Т. 20, № 3 (78) – 2014. – С. 122–123.
4. Місце впровадження: КЗ «Центральна лікарня Комунального району» м.о. Запоріжжя, 69000
5. Строки впровадження: з 01.01.2016 р по 10.09.2016 р
6. Загальна кількість спостережень: 59
7. Перевага впровадженої пропозиції: рівень BDNF плазми крові нижчий ніж 28466 пг/мл з високою чутливістю (94%) і специфічністю (95%) свідчить про наявність м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера.
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє об'єктивізувати діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та диференціювати з субкортикальним м'яким нейрокогнітивним розладом
9. Зауваження, пропозиції: не має
10. Заключення: метод дозволяє валідизувати діагноз м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та бути маркером ефективності терапії.

Зав. відділенням неврології

Чередніченко Н.В.

„ 26 ” 09 2016 р.

Чередніченко Н.В.

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Чередніченко Н.В.
 керівник закладу, у якому проведено впровадження
 „ 26 ” 09 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення латентності слухового викликаного потенціалу Р300 для об'єктивізації діагнозу субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу.
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Чередніченко Н.В, Левада О.А
3. Джерело інформації: Чередніченко Н.В. Значення параметрів викликаного когнітивного потенціалу Р300 для диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів / Н.В. Чередніченко, О.А. Левада // Від спеціалізованої психіатричної допомоги до системи охорони психічного здоров'я : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14–15 квітня 2016 р., Київ : матеріали. – К : Архив психіатрії, Т. 22, № 2 (85) – 2016. – С. 116–117.
4. Місце впровадження: КЗ «Центральна лікарня Комунарського району» м.о. Запоріжжя, 69000
5. Строки впровадження: з 01.01.2016 р по 10.09.2016 р
6. Загальна кількість спостережень: 90
7. Перевага впровадженої пропозиції: показник латентності Р300 вищий, ніж 536 мс з високою чутливістю (76%) і специфічністю (97%) свідчить про наявність субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу.
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє об'єктивізувати діагноз субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу та диференціювати з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера
9. Зауваження, пропозиції: не має
10. Заключення: метод дозволяє валідизувати діагноз субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Зав. відділенням неврології

Чередніченко Н.В.

„ 26 ” 09 2016 р.

(підпис)