

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
СОЦІАЛЬНОЇ І СУДОВОЇ ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ

ЧЕРЕДНІЧЕНКО НАТАЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА



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

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

14.01.16 – психіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у ДЗ «Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, доцент **Левада Олег Анатолійович**, Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра загальної практики-сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії, професор кафедри

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Пішель Віталій Ярославович**, Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, відділ медико-соціальних проблем терапії психічних розладів, завідувач відділу

доктор медичних наук, професор **Чабан Олег Созонтович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра психосоматичної медицини і психотерапії, завідувач кафедри

Захист відбудеться «15» травня 2018 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 26.620.01 в Українському науково-дослідному інституті соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України за адресою: 01080, м. Київ, вул. Кирилівська, 103

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України за адресою: 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 103

Автореферат розісланий «07» квітня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, с.н.с.



О.П. Олійник

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Когнітивні розлади у осіб старших вікових категорій мають суттєве наукове та практичне значення для сучасної психіатрії (І.Я. Пінчук, 2011, М.Т. Abou-Saleh et al., 2011). Це пов'язано зі щорічним зростанням абсолютної кількості та питомої ваги літніх осіб у популяції (United Nations Organization, 2015). Поширеність психічних розладів в когорті 65+ років значно перевищує їх середню розповсюдженість серед дорослих (J. Olivera et al., 2008, R.C. Kessler et al., 2005). В структурі психічних захворювань у похилому та старечому віці переважають когнітивні порушення, серед яких найбільше медико-соціальне значення належить деменціям (B. Sheehan et al., 2013, S. Todd et al., 2013).

Сучасні стратегії профілактики деменцій переважно спрямовані на вивчення м'яких нейрокогнітивних розладів (МНКР, mild neurocognitive disorders), які представлені у DSM-5 як самостійний діагностичний конструкт і вважаються проміжною стадією між нормальним когнітивним старінням та дементуючими процесами (R.C. Petersen et al., 2014, N. Sachs-Ericsson et al., 2015). Їх розповсюдженість серед людей похилого та старечого віку досягає 18,9 %. (A. Ward, et al., 2012). Основними етіологічними типами МНКР є МНКР внаслідок хвороби Альцгеймера (МНКР-ХА) і МНКР внаслідок цереброваскулярних захворювань (H. Ishii et al., 2007, D. Ding et al., 2014, A. Wallin et al., 2016). Серед останніх найбільш розповсюдженим є субкортикальний судинний м'який нейрокогнітивний розлад (ССМНКР) (H. Ishii et al., 2007, D. Ding et al., 2014).

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 (DSM-5, APA, 2013, G.V. Frisoni et al., 2002). В той же час особливості порушень в інших когнітивних доменах могли би стати важливими діагностичними маркерами для визначення етіологічного підтипу МНКР.

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.

Важливим доповненням до всебічної оцінки клінічної картини основних етіологічних типів МНКР могли би стати особливості неврологічних порушень, та порушень повсякденного функціонування, які наразі досліджені недостатньо (H.B. Чередніченко 2016).

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

(Т. Erkinjuntti et al., 2000, G.B. Frisoni et al., 2002). 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.

Резюмуючи, слід зазначити що значна кількість аспектів 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 на тему: «Диференціальна діагностика м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого та старечого віку» 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 МНКР 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, функціональні, нейровізуалізаційні, імунохімічні (нейротрофічний фактор BDNF плазми), нейрофізіологічні (параметри СВКП Р300) показники у пацієнтів похилого та старечого віку з основними етіологічними типами МНКР.

Методи дослідження. В дисертаційній роботі були використані анамнестичний, нейропсихологічний, психопатологічний, клініко-неврологічний, функціональний, нейровізуалізаційний, імунохімічний, нейрофізіологічний та статистичний методи дослідження.

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 нейробиологічних 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 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.

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 розпорядження 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 Р300) та визначено 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 Р300;

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 ХХІ 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 сканокopій (акти впровадження). Список використаних джерел містить 212 посилання, у тому числі 17 – кирилицею, 195 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Дизайн дисертаційного дослідження передбачав скринінг та два етапи порівняльного дослідження (рис. 1). Для досягнення поставленої мети дисертаційного дослідження, за умови інформованої згоди, з дотриманням принципів біоетики та деонтології за період з 2013 по 2016 роки було проведено комплексне обстеження 281 осіб похилого та старечого віку на базі неврологічного та кардіологічного відділень КЗ «Центральна лікарня Комунарського району» м. Запоріжжя.

За критеріями включення/виключення було відібрано і включено до подальшого аналізу 195 осіб, що складали клінічний матеріал дослідження та

були розділені за наявності або відсутності когнітивного розладу за шкалами MMSE та CDR на основну групу (140 пацієнтів) з легкими когнітивними розладами за МКХ-10 (F 06.7) / м'якими нейрокогнітивними розладами (МНКР) за DSM-5 та групу контролю (55 осіб) без когнітивних розладів (БКР). Застосування діагностичних критеріїв МНКР за DSM-5 та клініко-нейровізуалізаційних критеріїв ЛКР з рисами субкортикального судинного розладу G.B. Frisoni et al. (2002) дозволило розподілити пацієнтів з МНКР на дві рівні групи по 70 осіб. Для відбору до групи МНКР-ХА пацієнти мали відповідати вірогідним клінічним критеріям МНКР внаслідок хвороби Альцгеймера за DSM-5. До групи ССМНКР увійшли хворі, які відповідали критеріям МНКР внаслідок цереброваскулярного захворювання за DSM-5 та клініко-нейровізуалізаційним критеріям G.B. Frisoni et al. (2002).

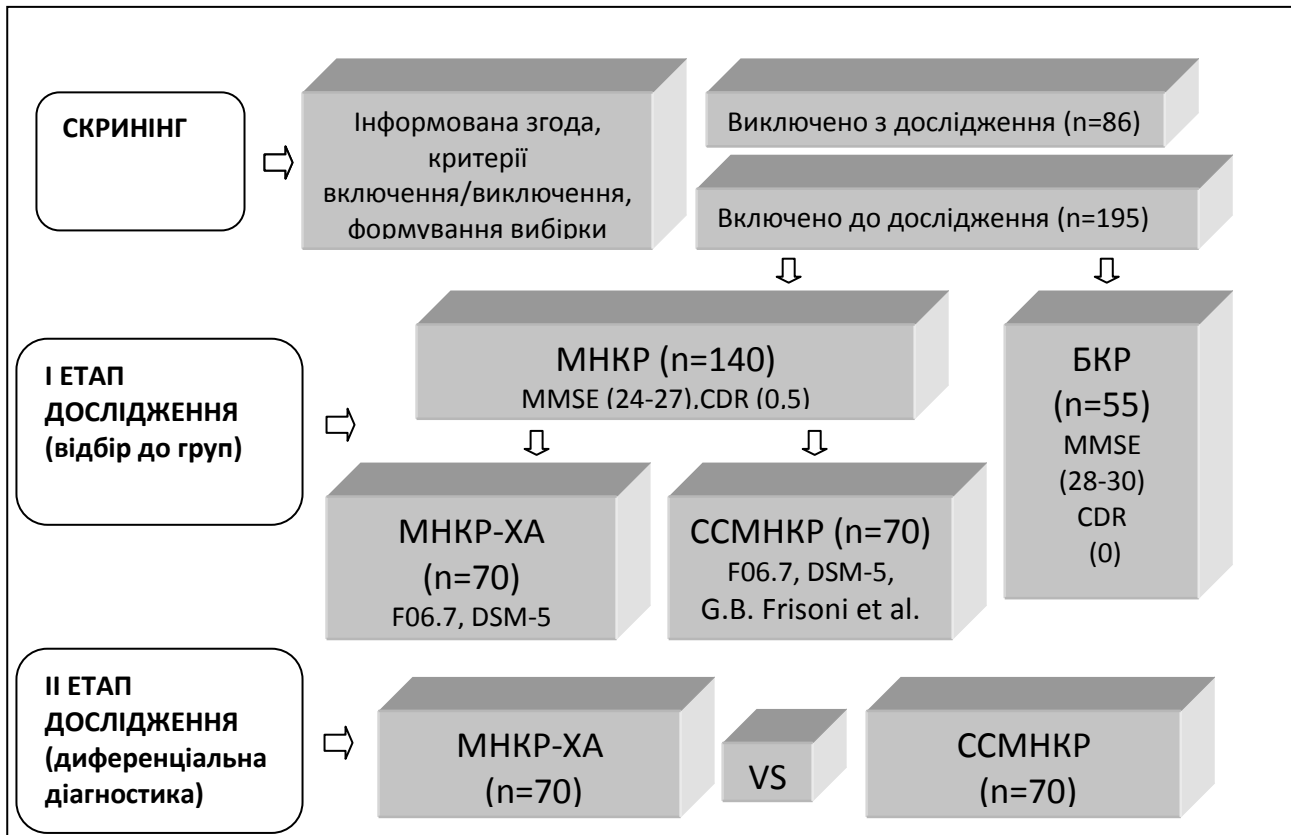


Рис. 1 Дизайн дисертаційного дослідження

Анамнестична частина протоколу включала аналіз скарг хворого та інформантів, збір даних про гендерно-вікові характеристики обстежених, рівень їх освіти, соціальний статус (наявність шлюбу, підтримка родичів та близьких, самотність), відомості про тривалість когнітивних порушень, тип їх перебігу, а також основні судинні захворювання, що могли бути факторами ураження головного мозку.

Нейропсихологічне дослідження проводили для когнітивного функціонування в цілому, а також для окремих вищих психічних функцій. Об'єктивізацію тяжкості когнітивних порушень та розподілу учасників на

групи порівняння проводили за допомогою короткої шкали дослідження психічного статусу (MMSE) (M.F. Folstein et al., 1975) та клінічної рейтингової шкали деменції (CDR) (J.C. Morris, 1993). Якісні та кількісні порушення гнозису, мови, праксису проводили за протоколом А.Р. Лурия (А.Р. Лурия, 1963, Е.Д. Хомская, 2007), пам'яті – за відповідною субшкалою MMSE та ТІМЕ-тестом (M.R. Schoenberg, J.G. Scott, 2011). Тестування виконавчих функцій проводили згідно до положень сучасної нейропсихології про їх склад. Вивчали розподіл ресурсів уваги (таблиці Шульте, субшкала MMSE), здатність до планування, постановки цілей (тест малювання годинника за D.J. Libon et al., 1993), виконання багатоетапних операцій (проби на кінетичний та регуляторний праксис за А.Р. Лурия, 1963), абстрагування (тест на категоріальну швидкість, J.G. Borkowski et al., 1997, A.L. Benton, 1968), гальмування та контроль імпульсів, здатність підтримувати діяльність та пригнічувати вплив інтерферуючих стимулів (M.R. Schoenberg, J.G. Scott, 2011). Кількісні параметри когнітивних порушень оцінювали за шкалою 0 – 3 (де 0 балів – відсутність порушень, 1 бал – мінімальні порушення, 2 бали – помірні порушення, 3 бали – тяжкі порушення), або згідно з інструкціями до відповідних шкал, якісні параметри – за наявністю, або відсутністю розладів, що вивчалися.

В основу *психопатологічного дослідження* було покладено формалізовану шкалу NPI (J.L. Cummings et al., 1994). Оцінювали частоту та тяжкість 12 психопатологічних 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) неадекватної рухової поведінки; 11) сну та нічної поведінки; 12) розладів апетиту і харчової поведінки. Додатково вивчали наявність депресивного розладу за DSM-5, а також його структуру та виразність за шкалою Монтгомері – Асберг (ШМА) (S.A. Montgomery, M.A. Asberg, 1979).

Клініко-неврологічне дослідження включало оцінку наявності та виразності порушень функцій черепних нервів, псевдобульбарного синдрому, пірамідного синдрому, ходьби, дисфункції екстрапірамідної системи, поверхневої та глибокої чутливості (за шкалою 0 – 3). Більш детально вивчали розлади ходьби вищого рівня (РХВР): за шкалою Performance-oriented assessment, РОМА (M.E. Tinetti, 1986).

Порушення повсякденного функціонування оцінювали за допомогою Брістольської шкали активності у повсякденному житті (BADL) (R.S. Bucks et al., 1996).

Нейровізуалізація включала в себе КТ (томограф «HiSpeed CT/e Dual», General Electric, США) або МРТ (томограф «AIRIS Mate» 0,2 Т, «HITACHI MEDICAL Corp», Японія) головного мозку. Вивчали мікрovasкулярне ураження мозкової речовини (ступінь лейкоареозу за методикою F. Fazecas et al. (1993) з доповненнями О.С. Левин (1996)) а також лінійні та об'ємні показники атрофії за С.К. Терновой, И.В. Дамулин (1991).

Дослідження плазмового рівня BDNF проводили твердофазним імуноферментним методом (ELISA) на фотометрі Immunochem-2100 (США) згідно з інструкцією виробника реактивів.

Дослідження СВКП проводили на електроенцефалографічному комплексі «Реоком» (Харківський авіаційний інститут, Україна). Звукові стимули подавалися бінаурально у випадковій послідовності. Цільові стимули, частотою 2000 Гц, займали 20 % всього часу подачі стимулів, а стандартні стимули, частотою 1000 Гц, – 80 %. Досліджуваний мав вибирати з двох тонів ті, які належать до цільових (шляхом підрахунку їх подумки). Електроенцефалограму записували за допомогою електродів, що накладали на скальп відповідно до системи 10 / 20. Аналізували латентність та амплітуду хвилі P300 з центрального відведення Cz.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Office Excel 2007, “STATISTICA 6,0” Windows (StatSoft.Inc., США) v.6.1 № AXX712D833214SAN5 та SPSS 15,0 Windows.

В залежності від типу даних для їх описання застосовували відсотки, медіану та міжквартильний розмах, або середнє значення та стандартне відхилення. Вірогідність відмінностей визначали з використанням параметричних і непараметричних критеріїв в залежності від типу даних та кількості груп порівняння (Краскела-Уоліса, множинні порівняння, Манна-Уїтні, Вілкоксона, хі-квадрат тест, ANOVA, post-hoc Scheffe, T-тест). Наявність зв'язку між даними оцінювали відповідно до їх типу при допомозі коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s), Пірсона (r). Відмінності між групами, кореляційна залежність вважалися достовірними при $P < 0,05$. Для розрахунку порогових рівнів низки параклінічних параметрів, їх чутливості та специфічності для диференційної діагностики основних етіологічних типів МНКР застосовували аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз).

За результатами досліджень встановлено що обстежені когорти не відрізнялися за віком, статтю та рівнем освіти ($P < 0,05$), 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 (O.V. Ahmad et al., 2001). Середній вік залучених до обстеження осіб складав $74,14 \pm 5,72$ роки. У всіх групах порівняння переважали жінки. Їх частка складала 61%. Середній рівень освіти у осіб БКР та обох груп МНКР дорівнював $12,39 \pm 2,83$ рокам.

Тривалість когнітивних розладів серед пацієнтів в групах МНКР в середньому складала $2,24 \pm 1,5$ роки. Загальна тяжкість когнітивного дефіциту у хворих з МНКР-ХА (MMSE = 26 (25-26); CDR = 0,5) та ССМНКР (MMSE = 25 (25-26); CDR = 0,5) відповідала раніше отриманим показникам для ЛКР / МНКР. Вона була суттєво вищою серед пацієнтів обох груп МНКР ($P < 0,001$) у порівнянні з особами БКР (MMSE = 29 (28-30); CDR = 0). В той же час групи МНКР-ХА та ССМНКР не розрізнялися між собою за даним параметром ($P = 0,09$).

Найбільш поширеними етіологічними судинними чинниками в групах спостереження були гіпертонічна хвороба та атеросклероз сонних артерій. Гіпертонічна хвороба була виявлена у всіх пацієнтів з ССМНКР. За даним показником вони достовірно ($P < 0,0001$) відрізнялися 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 ($P = 0,57$). Атеросклеротичні стенози сонних артерій достовірно частіше спостерігалися в обох групах МНКР у порівнянні з контролем (МНКР-ХА ($P < 0,016$), ССМНКР ($P < 0,036$)). Однак пацієнти з МНКР-ХА та ССМНКР за даною ознакою не відрізнялися ($P = 0,81$).

В групах МНКР були вивчені типи перебігу захворювання. 100 % пацієнтів з МНКР-ХА мали повільно прогресуючий тип, що достовірно ($P < 0,0001$) відрізняло групу МНКР-ХА від ССМНКР, у якій лише у 18 (25,7 %) випадків відмічали даний перебіг. В групі ССМНКР характерними були: ступінчастий тип перебігу (з клінічно означеними епізодами наростання когнітивного дефіциту, пов'язаними з різними цереброваскулярними подіями) у 30 осіб (42,9 %) та перебіг з гострими порушеннями мозкового кровотоку (транзиторні ішемічні напади та/або лакунарні інсульти зі зворотним неврологічним дефіцитом) у 22 осіб (31,4 %).

Особливості порушень вищих психічних функцій при основних етіологічних типах МНКР. Продемонстровано, що до ушкоджених когнітивних доменів при МНКР-ХА відносяться: помірні мнестичні порушення, незначні розлади орієнтації у часі та просторі, мінімальна оптико-просторова апраксія. Специфікою розладів пам'яті (за відповідними опціями ТІМЕ-тесту) в групі МНКР-ХА було порушення активного відстроченого пригадування (3 (2-3) балів) та впізнавання вербальної семантично не пов'язаної інформації (6 (5-7) балів), що достовірно відрізняло хворих даної групи від осіб БКР (5 (4-5) балів; $P < 0,01$ та 10 (9-10) балів; $P < 0,0001$) та пацієнтів ССМНКР (2 (2-3) балів; $P = 0,036$; та 8 (7-8) балів; $P < 0,0001$). Для останніх були характерними порушення активного відтворення інформації цієї ж модальності при відносно збереженому її впізнаванні. Розлади орієнтації у 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 (9 (9-10) балів) достовірно ($P < 0,001$) відрізнялися від хворих ССМНКР (10 (10-10)) та групи БКР (10 (10-10)). Специфікою оптико-просторової апраксії у пацієнтів з МНКР-ХА була її мінімальна виразність. Вона виявлялася лише у спеціальних пробах на копіювання різних поз кисті та пальців дослідника без зорового контролю, а також у порушенні змальювання 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 ($P = 0,0002$) та осіб БКР ($P = 0,0004$), в яких не було зареєстровано проявів оптико-просторової апраксії.

Диференціально-діагностичними ознаками когнітивних порушень у пацієнтів з ССМНКР, що достовірно ($P < 0,0001$) відрізняли їх від хворих груп

МНКР-ХА та контролю, були синдром виконавчої дисфункції та еферентна моторна 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 помірними 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) в групі ССМНКР (84 (73-91) с) були достовірно гіршими у порівнянні з особами БКР (55 (50-58) с) та пацієнтами з МНКР-ХА (63 (59-69) с). Здатність до планування, постановки цілей, підтримки діяльності за виконанням першої частини тесту малювання годинника суттєво страждала лише у хворих з ССМНКР (7 (7-8) балів) відносно до двох інших груп спостереження. Це стосувалося також виконання багатоетапних операцій, які оцінювали за луріївськими тестами на кінетичну апраксію (2 (2-3) балів). Здатність до абстрагування кількісно оцінювали за тестом на категоріальну швидкість. Встановлено, що група ССМНКР (8 (7-9) балів) мала найгірший показник даного тесту, за яким її представників можна було достовірно диференціювати від осіб БКР (11 (10-13) балів) та хворих з МНКР-ХА (10 (9-12) балів). Специфічним мовним порушенням, яке достовірно відрізняло пацієнтів з ССМНКР, була мінімальна еферентна моторна афазія. Вона проявлялася лише у спеціальних пробах на переключення з артикульоми на артикульому та зниженням вербальної швидкості у пацієнтів ССМНКР (1 (1-1) балів), порівняно з групами МНКР-ХА та БКР в яких мовних порушень зафіксовано не було.

В цілому всі діагностично значущі нейропсихологічні показники в групах МНКР мали високі достовірні ($r_s = 0,82$, $r_s = 0,76$) ($P < 0,05$) кореляції один з одним, що свідчить про спільні механізми їх формування.

Особливості психопатологічних порушень при основних етіологічних типах МНКР. Було досліджено поширеність психопатологічних синдромів у пацієнтів похилого віку з МНКР-ХА та ССМНКР. Так 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 ($P < 0,001$), ніж у осіб вікового контролю. В той же час, не було різниці у показниках розповсюдженості психопатологічних розладів між хворими з МНКР-ХА та ССМНКР ($P = 0,15$).

Найбільш поширеними та діагностично значущими психопатологічними синдромами у пацієнтів з МНКР-ХА були тривога (81,43 %), дратівливість (67,14 %) та розлади сну (67,14 %). Тривожні розлади в групі МНКР-ХА проявлялися переважно занепокоєнням з приводу запланованих подій, дискомфортом при перебування на самоті, відчуттям постійної напруги та

неможливістю розслабитися, нападами серцебиття або дискомфорту у животі, униканням ситуацій «утрудненого виходу». Для синдрому дратівливості характерними були часта зміна настрою, нетерплячість, суперечки з оточуючими та часті спалахи гніву. Розлади сну та нічної поведінки у зазначеній групі проявлялися частими пробудженнями серед ночі, труднощами засинання, ранніми пробудженнями, бажанням будити оточуючих та денною сонливістю. Частота депресії (28,57 %) у пацієнтів з МНКР-ХА була суттєво нижчою у порівнянні з групою ССМНКР та не дозволяла достовірно ($P = 0,062$) відрізнити хворих з МНКР-ХА від осіб БКР. Тому депресивні розлади не були віднесені до патогномонічних психопатологічних порушень МНКР-ХА. Для депресії при МНКР-ХА найбільш характерними були прояви гіпотимії, тривожні розлади та інсомнія.

Патогномонічними психопатологічними синдромами в групі ССМНКР були депресія (81,43 %) та апатія (47,14 %). Депресивний епізод при ССМНКР переважно характеризувався ангедонією, розладами концентрації уваги, симптомами астеничного спектру та негативною самооцінкою. Для апатичних розладів були характерними дефіцит емоцій, зниження активності, втрата інтересів до членів родини і до себе особисто та зниження активності у домашніх справах.

Нами вперше встановлені закономірні поєднання психопатологічних синдромів з нейропсихологічними порушеннями при МНКР у характерні когнітивно-психопатологічні фенотипи, що мають диференціально-діагностичне значення. Отримані суттєві кореляції ($P < 0,05$) між тривогою ($r_s = -0,36$) / дратівливістю ($r_s = -0,36$) та розладами пам'яті дозволили ідентифікувати амнестично-тривожно-дратівливий синдромокомплекс, як основний клінічний фенотип хворих з МНКР-ХА. Високі кореляційні зв'язки ($P < 0,05$) депресії ($r_s = 0,75$) / апатії ($r_s = 0,69$) та виконавчої дисфункції свідчать про те, що виконавчо-депресивно-апатичний синдромокомплекс може вважатися переважною клінічною маніфестацією пацієнтів з ССМНКР.

Неврологічні порушення при основних етіологічних типах МНКР. Було встановлено, що група ССМНКР достовірно ($P < 0,01$) відрізнялася за параметрами поширеності та виразності неврологічних синдромів (псевдобульбарного, пірамідного та РХВР) від пацієнтів з МНКР-ХА та осіб БКР. Псевдобульбарний синдром виявляли у переважній кількості пацієнтів ССМНКР (97,1 %). Його частота була достовірно вищою, ніж у хворих з МНКР-ХА (20 %) та осіб БКР (14,5 %). Даний синдром був легким і проявлявся переважно симптомами орального автоматизму без проявів дизартрії та насильницьких емоційних феноменів. Пірамідний синдром зустрічався лише в групах МНКР. В групі ССМНКР він реєструвався у 87,1% випадків, а в групі МНКР-ХА – у 10%. Ступінь тяжкості синдрому був легким. Особливістю пірамідного синдрому у пацієнтів з ССМНКР була відсутність парезів та спастичності при наявності симетричних пірамідних знаків переважно у нижніх кінцівках (нижній пірамідний парасиндром). Суттєві розлади ходьби зустрічалися у всіх хворих (100 %) з ССМНКР. Клінічні особливості порушень статики та локомоції дозволяли відносити їх до РХВР (R. Liston et al., 2003).

Пацієнти, що страждали ССМНКР, найчастіше мали легку або помірну дисбазію та легку астазію.

Всі значущі неврологічні показники у пацієнтів з ССМНКР достовірно корелювали між собою ($P < 0,05$) та з показниками когнітивного дефіциту, що відображали його тяжкість та специфіку. Тобто, результати кореляційного аналізу також вказували на можливі спільні патогенетичні механізми для неврологічних та когнітивних порушень у пацієнтів з ССМНКР.

Порушення повсякденного функціонування при основних етіологічних типах МНКР. Нами було досліджено можливі особливості порушень повсякденного функціонування у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР для можливого їх використання в диференціально-діагностичному аспекті. Більшість параметрів повсякденної активності були збереженими в групах МНКР. До параметрів повсякденного функціонування, що були порушені у пацієнтів з МНКР-ХА були орієнтація у часі ($P_{\text{МНКР-ХА-ССМНКР}} < 0,002$, $P_{\text{МНКР-ХА-БКР}} < 0,005$) та просторі ($P_{\text{МНКР-ХА-ССМНКР}} < 0,0007$, $P_{\text{МНКР-ХА-БКР}} < 0,0002$). Диференціально діагностичне значення для групи ССМНКР мали порушення ходьби ($P_{\text{ССМНКР-МНКР-ХА}} < 0,01$, $P_{\text{ССМНКР-БКР}} < 0,01$), користування телефоном ($P_{\text{ССМНКР-МНКР-ХА}} < 0,03$, $P_{\text{ССМНКР-БКР}} < 0,04$) та домашня робота ($P_{\text{ССМНКР-МНКР-ХА}} < 0,0001$, $P_{\text{ССМНКР-БКР}} < 0,0001$). Аналіз виявлених функціональних розладів в групах МНКР довів їх мінімальний ступінь вираженості. Продемонстровано, що загальна тяжкість порушень повсякденної активності (загальний бал за шкалою BADL) в групі МНКР-ХА мала достовірні сильні кореляції зі зниженням загального когнітивного функціонування (підсумковий бал MMSE) ($r_s = -0,66$, $p < 0,05$) і порушеннями пам'яті ($r_s = -0,76$, $P < 0,05$), та помірні – з тяжкістю оптико-просторової апраксії ($r_s = 0,52$, $P < 0,05$). В групі ССМНКР загальний бал за шкалою BADL мав високі кореляційні показники з тяжкістю загального когнітивного зниження за MMSE ($r_s = -0,88$, $P < 0,05$), всіма патогномонічними показниками виконавчої дисфункції (кінетичною апраксією ($r_s = 0,87$, $P < 0,05$), тестом малювання годинника, 1 частина ($r_s = -0,81$, $P < 0,05$), абстрагуванням ($r_s = -0,61$, $P < 0,05$), а також з апатією ($r_s = 0,75$, $P < 0,05$), депресією ($r_s = 0,61$, $P < 0,05$) та РХВР ($r_s = -0,88$, $P < 0,05$).

Нейровізуалізаційне дослідження при основних етіологічних типах МНКР. 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. Встановлено, що обрані лінійні параметри КТ, які відображають збільшення шлуночкової системи головного мозку в цілому (індекс тіл бокових шлуночків (ІТБШ) ($P_{\text{ССМНКР-МНКР-ХА}} = 0,00014$, $P_{\text{ССМНКР-БКР}} = 0,0003$)) та регіонарні атрофічні процеси лобно-субкортикальних регіонів (індекс передніх рогів бокових шлуночків (ІПР) ($P_{\text{ССМНКР-МНКР-ХА}} < 0,0001$, $P_{\text{ССМНКР-БКР}} < 0,0001$)), достовірно збільшувалися лише у пацієнтів з ССМНКР як від пацієнтів з МНКР-ХА так і від осіб БКР у яких дані показники статистично не відрізнялися ($P = 1,0$).

Ступінь мікроvasкулярного ішемічного ураження головного мозку, який оцінювали за загальним рейтинговим показником лейкоареозу (ЗРПЛА),

достовірно збільшувався лише у пацієнтів з ССМНКР ($P_{\text{ССМНКР-МНКР-ХА}} < 0,0001$, $P_{\text{ССМНКР-БКР}} < 0,0001$). Група МНКР-ХА характеризувалася мінімальною тяжкістю лейкоареозу, що не відрізнялася від групи вікового контролю ($P = 1,0$). Всі значущі показники нейровізуалізації в цілому мали тісні зв'язки з патогномонічними клінічними проявами ССМНКР. В той же час показники лейкоареозу ($r_s = -0,74$, $P < 0,05$) мали значно сильніші кореляційні взаємини з клінічними характеристиками ССМНКР у порівнянні з параметрами субкортикальної атрофії ($r_s = -0,62$ та $r_s = -0,39$, $P < 0,05$). Тому ЗРПЛА був вибраний у якості диференціально-діагностичного візуалізаційного маркера ССМНКР, для якого у подальшому слід було визначити чутливість та специфічність.

З метою визначення діагностичних можливостей параметру ЗРПЛА для диференціації осіб БКР від хворих МНКР-ХА та ССМНКР були побудовані ROC-криві та був проведений ROC-аналіз. Площа під кривою для ССМНКР 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. Далі ROC-аналіз був застосований для груп МНКР-ХА та ССМНКР з метою визначення диференційно-діагностичної цінності ЗРПЛА. Площа під ROC-кривою склала $0,978 \pm 0,017$ (95 % ДІ: 0,945-1,000), що 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.

Рівень мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми крові при основних етіологічних типах МНКР. Для дослідження BDNF плазми крові було відібрано 59 осіб із загальної когорти: 21 – з діагнозом МНКР-ХА, 22 пацієнта з ССМНКР та 16 осіб БКР. Продемонстровано, що даний показник в цілому знижувався при МНКР-ХА ($19950,67 \pm 9678,80$ пг / мл) і ССМНКР ($25939,55 \pm 10410,46$ пг / мл) відносно БКР ($31581,50 \pm 8092,29$ пг / мл). Однак, лише у групі МНКР-ХА зниження BDNF досягало високо достовірного рівня відносно групи контролю ($P = 0,0025$).

З метою визначення діагностичних можливостей параметру BDNF для диференціації осіб БКР від хворих МНКР-ХА та ССМНКР були побудовані ROC-криві та був проведений ROC-аналіз. Площа під кривою для МНКР-ХА 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. Далі ROC-аналіз був застосований для груп МНКР-ХА та ССМНКР з метою визначення

диференційно-діагностичної цінності BDNF. Площа під ROC– кривою 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.

Кореляційний аналіз довів, що в групі МНКР-ХА зниження рівня BDNF переважно впливає на тяжкість амнестичного синдрому ($r_s=0,72$, $P < 0,05$), та, як наслідок, – на загальну виразність когнітивних порушень ($r_s=0,49$, $P < 0,05$). У даній групі пацієнтів зниження рівня негативно впливало на показники оптико-просторового праксису (наростання апраксії) ($r_s= -0,34$, $P < 0,05$) та погіршення повсякденного функціонування (збільшення загального балу BADL) ($r_s= -0,58$, $P < 0,05$).

Динаміка рівня мозкового нейротрофічного фактора BDNF плазми крові на тлі лікування есциталопрамом при основних етіологічних типах МНКР. 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. Застосування есциталопраму приводило до підвищення плазмової концентрації BDNF у пацієнтів з МНКР-ХА ($26356,00 \pm 8309,11$ пг / мл) та хворих з ССМНКР ($30066,00 \pm 10796,43$ пг / мл) і паралельного покращення низки клінічних показників: достовірного підвищення загального рівня когнітивного функціонування (загальний бал MMSE) (ССМНКР – 27 б, $P < 0,005$; МНКР-ХА – 28 б, $P < 0,005$), достовірного зменшення частоти та виразності психопатологічних порушень (загальний бал NPI) (ССМНКР – 10,5 б, $P = 0,011$; МНКР-ХА – 6,5 б, $P = 0,007$), зниження на рівні тенденції загального балу функціональних порушень у повсякденному житті (за BADL) (ССМНКР – 2 б, $P = 0,98$; МНКР-ХА – 1 б, $P = 0,11$) в обох групах МНКР. В той же час, ступінь підвищення досліджуваного нейротрофіна не досягала статистичної значущості ($P = 0,15$).

Стосовно динаміки специфічних компонентів когнітивного дефіциту в групах порівняння, було виявлено деякі суттєві відмінності. В групі МНКР-ХА достовірно покращення когнітивного функціонування відбувалося переважно в домені пам'яті, зокрема відстроченого пригадування вербальної інформації (3,5 б, $P = 0,02$). В той же час, в групі ССМНКР покращувалися показники, які відображають виконавчу дисфункцію (вербальна швидкість (17 слів, $P = 0,2$), тест малювання годинника (7,5 б, $P = 0,23$), кінетичний праксис (2 б, $P = 0,48$)). При цьому позитивна динаміка не досягала рівня статистичної значущості.

Параметри слухових викликаних когнітивних потенціалів P300 при основних етіологічних типах МНКР. Для дослідження СВКП були відібрані 90 учасників із загальної когорти. 32 пацієнти склали групу МНКР-ХА, 33 – ССМНКР, 25 – БКР. Латентність P300 збільшувалася в обох групах МНКР. В той же час, ступінь збільшення латентності у пацієнтів з МНКР-ХА ($378,86 \pm 99,94$) був не достовірним ($P = 0,29$) у порівнянні до осіб вікового контролю БКР. Суттєве збільшення латентності P300 спостерігали лише у

хворих з ССМНКР ($507,89 \pm 203,63$ мс), що достовірно відрізняло їх від осіб БКР ($326,88 \pm 103,64$, $P = 0,00005$), та хворих з МНКР-ХА ($378,86 \pm 99,94$, $P = 0,0007$). Амплітуда СВКП достовірно знижувалась ($P = 0,039$) лише в групі ССМНКР ($8,55 \pm 6,15$ мкВ) порівняно до пацієнтів з МНКР-ХА ($13,21 \pm 8,51$ мкВ), але не до БКР ($11,62 \pm 6,84$ мкВ, $P = 0,28$). 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.

З метою визначення діагностичних можливостей параметру латентності P300 для диференціації осіб БКР від хворих МНКР-ХА та ССМНКР були побудовані ROC-криві та був проведений ROC-аналіз. Площа під кривою для моделі БКР – ССМНКР 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 P300, якому була притаманна найвища діагностична чутливість для дискримінації пацієнтів ССМНКР від осіб БКР. Даний склав > 414 мс. Він забезпечував можливість з чутливістю 76 % диференціювати хворих з ССМНКР від осіб БКР. Далі ROC-аналіз був застосований для груп МНКР-ХА та ССМНКР з метою визначення диференційно-діагностичної цінності параметру латентності P300. Площа під ROC-кривою 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 P300, 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.

В групі ССМНКР латентність P300 мала достовірну помірну негативну кореляцію з показником загального когнітивного функціонування за MMSE ($r_s = -0,58$, $P < 0,05$), а також переважно помірні достовірні кореляції з виконанням тестів, що характеризують специфіку когнітивного дефіциту у даній категорії хворих, а саме з дисмнестичними порушеннями (активне пригадування списку іменників ($r_s = -0,43$, $P < 0,05$)) та показниками виконавчих функцій (1 частина тесту малювання годинника ($r_s = -0,53$, $P < 0,05$), категоріальна швидкість ($r_s = -0,42$, $P < 0,05$), показники уваги ($r_s = 0,38$, $P < 0,05$)). Слабка достовірна позитивна кореляція характеризувала взаємозв'язок латентності P300 і виразності депресії ($r_s = 0,30$, $P < 0,05$), а слабка негативна кореляція – взаємини даного параметра та виразності тривожних порушень ($r_s = -0,31$, $P < 0,05$).

На основі отриманих результатів досліджень нами запропоновано алгоритм, критерії а також високочутливі та специфічні тести для диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР, представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Алгоритм, критерії та панель чутливих і специфічних тестів для диференціальної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР

Функція / Параметр (1)	Специфічний тест (2)	Показники тесту		
		БКР (3)	МНКР-ХА (4)	ССМНКР (5)
<i>Когнітивні тести</i>				
Загальна оцінка когнітивного функціонування	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)
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. Лурия, бали (0-3). Тести («кулак-ребро-долоня», Н.И. Озерецкого та ін.)	0 (0-0)	0 (0-0)	2* [§] (2-3)
	Тест на абстрагування, кількість слів за 1 хв	11 (10-13)	10 (9-12)	8* [§] (7-9)
Еферентна моторна 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. Лурия, 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-психопато-логічний фенотип		-	Амнестично- тривожно- дратівливий	Виконавчо- депресивно- апатичний
<i>Неврологічні тести</i>				
Порушення ходьби	Ступінь РХВР за РОМА (0-28)	28 (27-28)	27 (26-28)	19* [§] (16-21)
Псевдобульбарний синдром	Виразність симптомів орального автоматизму, дизартрії, насилницького сміху / плачу, бали (0-3)	0 (0)	0 (0)	1* [§] (1-1)

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Пірамідний синдром	Виразність 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		
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 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		

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 гіпокампального 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 астеничного 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 розпорядження 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 нейробіологічні 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 ІПР) 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 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 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.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для поліпшення діагностики основних етіологічних типів МНКР, рекомендовано проведення комплексного клініко-параклінічного дослідження з обов'язковим оцінюванням когнітивних, психопатологічних, неврологічних та функціональних характеристик клінічної картини у поєднанні з визначенням рівнів специфічних нейробіологічних маркерів (плазмової концентрації мозкового нейротрофічного фактора BDNF та показника латентності слухового викликаного когнітивного потенціалу P300).

2. Запропонований алгоритм диференціальної діагностики, що включає до себе використання валідних, адаптованих, високочутливих нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних і функціональних тестів, та імунохімічних і нейрофізіологічних методик, дозволіє з високим рівнем специфічності диференціювати пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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 запропоновано 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 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/fpsy.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.*

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». Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Запоріжжя. Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, Київ, 2018.

На підставі комплексного обстеження 195 осіб похилого та старечого віку (55 – без когнітивних розладів, 70 – з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера, МНКР-ХА, 70 – з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом, ССМНКР) запропоновано алгоритм диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів (специфічні критерії та високочутливі тести). Він базується на поєднанні специфічних нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних і функціональних параметрів та змін низки біологічних маркерів.

Доведено, що при МНКР-ХА патогномонічним когнітивним синдромокомплексом є специфічні розлади пам'яті, мінімальні розлади орієнтації у часі та просторі та легка оптико-просторова апраксія, як прояви переважного ураження структур гіпокампального кола. Для ССМНКР характерними є виконавча дисфункція та мінімальна еферентна моторна (транскортикальна) афазія, як наслідок дисфункції префронтальної і премоторної кори та їх зв'язків з базальними гангліями. Тісні кореляційні зв'язки зазначених 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. 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 вікового контролю мають нейробіологічні маркери: збільшення ступеню мікроvasкулярного ураження головного мозку за нейровізуалізаційним параметром – загальний рейтинговий показник лейкоареозу (ЗРПЛА) при ССМНКР (чутливість – 95 %, специфічність – 97 %), зниження плазмової концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF при МНКР-ХА (чутливість – 94 %, специфічність – 95 %) та збільшення латентності хвилі P300 слухового викликаного когнітивного показника (СВКП) при ССМНКР (чутливість – 76 %, специфічність – 97 %). 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.

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.

On the basis of a comprehensive assessment of 195 elderly and senile patients (55 – with no cognitive impairment, 70 – with mild neurocognitive disorders due to Alzheimer's disease, MNCD-AD, 70 – with subcortical vascular mild neurocognitive disorders, SVMNCD) we proposed the algorithm of differential diagnosis of the basic etiologic types of mild neurocognitive disorders (specific criteria and highly sensitive tests). It is based on a combination of specific neuropsychological, psychopathological, neurological and functional parameters and a number of biological markers.

We have proved that MNCD-AD pathognomonic cognitive syndrome-complex includes specific memory impairment, minimal disorientation in time and space and light visual-spatial apraxia as a manifestation of prevalent lesion of hippocampal

circle structures. SVMNCD is characterized by executive dysfunction syndrome and minimal transcortical motor aphasia as a consequence of prefrontal and premotor cortex dysfunction and their disconnection with subcortical ganglia. 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-apatetic). A number of neurological syndromes (higher level gait disorders (HLGD), supranuclear and pyramidal) reliably differentiate patients with SVMNCD from MNCD-AD and control group. 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. A number of neurobiological markers have shown significant differential diagnostic value to separate patients MNCD-AD from SVMNCD as well as MNCD persons from age-control group. There were increasing of white matter hyperintensity on neuroimaging parameter – general leukoaraiosis parameter (GPLA) – for SVMNCD (sensitivity – 95 %, specificity – 97 %), decreasing of plasma level brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for MNCD-AD (sensitivity – 94 %, specificity – 95 %), increasing of latency evoked cognitive potential P300 for SVMNCD (sensitivity – 76 %, specificity – 97 %). 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.

Підписано до друку 03.04.18 р. Формат А5.
Ум. друк. арк.0,9. Обл.-вид.арк.0,9.
Тираж 120. Зам. 105

Видавництво “ЧП Устименко Я.В.”
Свідоцтво № 2788715535 від 26.11.2008р.
м. Запоріжжя, вул. Добролюбова 13.
тел. +380612894187
E-mail: copy-3@ukr.net
Сайт: www.copy.zp.ua