

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

**Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису**

СЕМЬОНОВА ОЛЕКСАНДРА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК:616.831-005-06:616-008.9:616.133.33:617.7

**ДИСЕРТАЦІЯ
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ
ПРИ ХВОРОБИ МАЛИХ СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

14.01.15 - нервові хвороби

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Семьонова О.В.

Науковий керівник: Головченко Юрій Іванович, д-р мед. наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Семьонова О.В. Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я») - Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2023.

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2023.

Актуальність проблеми ранньої діагностики когнітивних порушень та структурно-гемодинамічних змін глибокої білої речовини головного мозку (ГБРГМ), які відіграють провідну роль в їх розвитку при церебральній хворобі малих судин (ЦХМС), визначає прогресуюче зростання в популяції випадків деменції та церебральних інсультів. Відсутність загальновизнаних клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних критеріїв початкових стадій ЦХМС та нез'ясованість кореляційних складових ключових ланок її патогенезу обумовлюють необхідність поглиблених досліджень зі застосуванням сучасних медичних технологій.

За мету дисертаційного дослідження обрано: підвищення ефективності ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин через визначення вікових особливостей її клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак.

В процесі виконання роботи обстежено 110 осіб (основні $n=34$ і $n=37$ та контрольні $n=19$ і $n=20$) групи досліджуваних середнього й похилого віку. Критерії включення до основних груп: вік пацієнтів: 44 – 75 років; вперше встановлений діагноз артеріальної гіпертензії (АГ) (1-2 ст., I-II ст.; тривалість хвороби - до 10 років); клінічні ознаки ЦХМС типу спорадична неамілоїдна мікроангіопатія (СНАМА), що відповідають I-II стадіям дисциркуляторної

енцефалопатії без домінуючих неврологічних синдромів; суб'єктивні та помірні когнітивні розлади (ПКП), що виявлені при нейропсихологічних дослідженнях; початкові ознаки атеросклерозу брахіоцефальних судин за даними УЗДС; ранні візуальні МРТ- ознаки ЦХМС у відповідності до «Standards for Reporting Vascular changes on Neuroimaging» (STRIVE).

Для вирішення завдань стосовно особливостей ранньої діагностики ЦХМС у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та в осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінення (ІО), додатково створено відповідні основні та контрольні групи (АГ+ЦД2: n=22, АГ: n=25 та КГ: n =15; АГ+ІО: n=20, АГ: n=25 та КГ: n=15).

Обстеження пацієнтів здійснені в неврологічних відділеннях Національного військово-клінічного центру «Головний клінічний госпіталь» МО України; ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України»; Поліклінічно-консультативному відділенні, відділеннях УЗД і МРТ ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

В процесі виконання наукової роботи застосовані нейропсихологічні дослідження зі застосуванням шкал МоСА (Montreal Cognitive Assessment), MMSE (Mini Mental State Examination), тестів фонетичної та семантичної швидкості мови (SSR, PhSR), батареї лобної дисфункції (FAB - Frontal Assessment Battery); мультипараметрична високопольна (3Т) МРТ та дифузійно-тензорна МРТ (DTI-МРТ) із визначенням ранніх візуальних ознак ранніх структурних змін ГБРГМ, тягаря ЦХМС (ТЦХМСр), коефіцієнтів фракційної анізотропії та дифузії (FA та MD); ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) судин голови/шиї з розрахунком об'ємної швидкості церебрального кровотоку (Tc VBF); загальні клініко-лабораторні дослідження, що спрямовані на підтвердження діагнозу СНАМА та виключення інших форм ЦХМС.

Для статистичного аналізу обчислено: середнє значення та середнє квадратичне відхилення (mean \pm SD); медіана (Me) та міжквартильний

інтервал (QI – QIII). Для порівняння величин використано критерій Манна-Уїтні та коефіцієнт біваріантної рангової кореляції за Спірменом (r_s).

За результатами наукового дослідження дійшли висновків, які мають певну теоретичну, практичну цінність та є новими, порівняно з відомими сучасними науковими розробками. Вперше було вивчено особливості ранніх когнітивних розладів, змін структури та кровопостачання ГБРГМ при ЦХМС з погляду на вік, в якому відбулася її клінічна маніфестація.

Встановлено, що початкові клініко-нейропсихологічні ознаки ЦХМС, які вперше виникають у 44–59 років, за характером та вираженістю майже тотожні до вікових змін у 60–75-літніх здорових осіб: мультидоменні неамнестичні ПКП зі збереженими функціями пам'яті, орієнтації у часі й просторі, семантичної та фонетичної швидкості мови. При клінічній маніфестації ЦХМС у похилому віці ступінь зменшення бальних оцінок когнітивних функцій відносно відповідних контрольних величин, не настільки виразна, проте достовірним є погіршення пам'яті ($p < 0,029$), семантичної ($p < 0,003$) і фонетичної ($p < 0,05$) швидкості мови.

У хворих із вперше виявленою у середньому віці ЦХМС усі МРТ- і УЗДС-показники (Me: Σ ТЦХМС – 4 проти 2 балів; FA у волокнах: 0,405- 0,474 проти 0,485-0,592; FA поза провідними трактами: 0,212-0,362 проти 0,284- 0,456; MD: $0,212-0,362 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ проти $0,284- 0,456 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$; $p < 0,001$ та Tc VBF: 0,48 проти 0,63 л/хв; $p < 0,05$) достовірно відрізняються від контрольних величин. Виявлені зміни ідентичні до таких, що відбуваються в процесі фізіологічного старіння у похилому віці ($p=0.548 - >0,999$).

Єдиною статистично значущою відмінністю візуальних МРТ- маркерів ЦХМС, що триває до 10 років, у пацієнтів середнього і похилого віку є число лакунарних інфарктів (2,9% проти 16,2% спостережень; $p < 0,001$). Відносні зміни дифузійних коефіцієнтів у старших пацієнтів також менш виразні, ніж у молодших від 60-ти літ хворих (максимальне зменшення FA на 24,1% і 18,6% проти 31,4% і 33,6%; найбільше зростання MD на 14,9% і 18,2% проти 31,4% і 33,6%).

За даними кореляційного аналізу доведено, що, ступінь ПКП при вперше виявленій в середньому віці ЦХМС, головним чином, визначають: додані роки життя (r_s : +0,631); атрофія (r_s : +0,650); кровопостачання головного мозку (r_s : від -0,317 до -0,802) і процеси дифузії в основних провідних трактах та глибокій білій речовині поза їх межами (MD - r_s : від +0,495 до +0,597; FA - r_s : від -0,412 до -0,603). У старших за 60 років пацієнтів на стан пізнавальних функцій негативно впливають вираженість атрофічних змін (збільшення Індекса Еванса, r_s : -0,673) і хронічна ішемія (зменшення TcVBF, r_s : -0,794).

Визначено особливості МРТ- ознак структурних змін ГБРГМ хворих на ЦХМС, що асоційована з ЦД2 та віддаленими наслідками радіаційного опромінення. Дифузне достовірне зменшення FA ($p < 0,001 - 0,050$) разом зі зростанням бальної оцінки Σ ТХМСр ($p < 0,050$) свідчило про наявність гіперглікемії. Для віддалених наслідків опромінення притаманним виявилось значне збільшення MD ($p < 0,001 - 0,05$) за межами основних провідних трактів. Практичне значення результатів роботи полягає в створенні методологічних засад обстеження та динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію. Сформульовано критерії фізіологічних змін у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії БРГМ, які відбуваються в процесі переходу від середнього допохилого віку: часткова втрата ментальних функцій (до - 20% за шкалою MoCA), за винятком доменів орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільненням церебрального об'ємного кровотоку (TcVBF до - 13%); зменшенням на 21,0 – 37,0% FA та зростанням на 16,3 – 29,5 % MD у ГБРГМ.

Визначено ранні МРТ-ознаки ЦХМС: розширені периваскулярні простори і перивентрикулярна гіперінтенсивність ГБРГМ у поєднанні зі зменшенням FA та зростанням MD поза межами провідних трактів. Для динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію створено оригінальну шкалу для обчислення тягаря ранньої церебральної хвороби малих судин (ТЦХМСр). Запропоновано

диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів із ранніми проявами церебральної хвороби малих судин середнього та похилого віку.

Результати дисертаційної роботи впроваджені навчальний процес: Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, м. Дніпро; Одеського національного медичного університету МОЗ України, м. Одеса та практичну роботу: неврологічних відділень КМП «Тернопільської комунальної міської лікарні №2», м. Тернопіль; Комунального підприємства «Дніпровська Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова», м. Дніпро; ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Поліклінічно-консультативному відділенні, відділеннях УЗД і МРТ ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Ключові слова: церебральна хвороба малих судин, рання діагностика, вікові особливості, когнітивні порушення, клініко-нейровізуалізаційні кореляції.

SUMMARY

Semonova O.V. Age features of cognitive impairment in cerebral small vessels disease - qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis submitted for a degree of a Doctor of Philosophy by specialty 222 «Medicine» (22 «Health care»). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023

P.L. Shupyk National University of Health of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

The relevance of the problem of early diagnosis of cognitive impairment and structural hemodynamic changes of the deep white matter of the brain (WM), which play a leading role in their development at cerebral small vessels disease (CSVD), determines the progressive growth in the population of dementia and cerebral stroke. The lack of generally accepted clinical neuropsychological and neuroimaging criteria for the initial stages of CSVD and the ambiguity of the correlation

components of key links in its pathogenesis necessitate in-depth research using modern medical technologies.

The purpose of the dissertation research was to increase the effectiveness of early diagnosis of CSVD by determining the age characteristics of its clinical, neuropsychological and neuroimaging features.

In the course of the work 110 patients of middle-age and elderly (main n = 34 and n = 37 and control n = 19 and n = 20) were investigated. Criteria for inclusion in the main groups: age of patients 44-75 years; the diagnosis of arterial hypertension (AH) was established for the first time (1-2 grades, I-II grades; duration of the disease - up to 10 years); clinical signs of CDSW of the sporadic non-amyloid microangiopathy (SNAMA) type, corresponding to stages I-II of dyscirculatory encephalopathy without dominant neurological syndromes; subjective and moderate cognitive impairment (MCI) detected at neuropsychological studies; initial signs of atherosclerosis of brachiocephalic vessels according to ultrasound duplex scanning (USDS); early visual MRI signs of CSVD in accordance with "The Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging" (STRIVE).

To solve the problems related to the features of early diagnosis of SNAMA in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and in patients exposed to ionizing radiation (IR), the corresponding main and control groups were additionally created: AH + DM2: n = 22, AH: n = 25 and Contr.gr.: n = 15; AH + IR: n = 20, AH: n = 25 and Contr.gr.: n = 15).

Investigations of patients were performed in the neurological departments of the National Military Clinical Center "Main Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of Ukraine; SI "Scientific Center of Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; polyclinic-consultative department, US and MRI departments of the SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

In the process of performing scientific work neuropsychological research with scales MoCA (Montreal Cognitive Assessment), MMSE (Mini Mental State Examination), tests of phonetic and semantic speech speed (SSR, PhSR), frontal

assessment battery (FAB); multiparametric high-field (3T) MRI and diffusion-tensor MRI (DTI-MRI) with definition of early visual signs of early structural changes WM, early CSVD burden (BCSVDe), fractional anisotropy and diffusion coefficients (FA and MD); USDS of the head/neck vessels with the calculation of the volumetric velocity of cerebral blood flow (Tc VBF); general clinical and laboratory investigations aimed at confirming the diagnosis of SNAMA and the exclusion of other forms of CSVD.

For statistical analysis, the following was calculated: mean and standard quadratic deviation (mean \pm SD); median (Me) and interquartile interval (QI-QIII). The Mann-Whitney test and the Spearman bivariate rank correlation coefficient (rs) were used to compare the values.

The results of scientific research have led to conclusions that have certain theoretical and practical value and are new compared to known modern scientific developments.

For the first time, the features of early cognitive impairment, changes in the structure and blood supply of WM at CSVD in terms of the age when it was clinically manifested were studied. It was found that the initial clinical and neuropsychological signs of CSVD, which first appear in 44-59 years, in nature and severity are almost identical to age-related changes in 60-75-year-old healthy individuals: multidomain non-amnesic MCI with preserved memory functions, time and spatial orientation, semantic and phonetic speed of language. In the clinical manifestation of CSVD in the elderly patients, the degree of decrease in scoring of cognitive functions relative to the relevant control values is not so pronounced, but there is a significant deterioration in memory ($p < 0,029$), semantic ($p < 0,003$) and phonetic ($p < 0,05$) speed of speech.

In patients with CSVD detected for the first time in the middle age, all MRI and USDS indicators (Me: \sum BCSVDe – 4 vs. 2 points; FA in fibers: 0.405-0.474 vs. 0.485-0.592; FA outside the leading tracts: 0.212-0.362 vs. 0.284-0.456, MD: 0.212-0.362 $\times 10^{-3}$ mm²/s vs. 0.284-0.456 $\times 10^{-3}$ mm²/s, $p < 0.001$ and Tc VBF: 0.48 vs. 0.63 l/min, $p < 0.05$) significantly different from the control quantities. The detected

changes are identical to those that occur during physiological aging in elderly age ($p=0.548 - > 0.999$). The only statistically significant difference in visual MRI markers of CSVD lasting up to 10 years in middle-aged and elderly patients is the number of lacunar infarctions (2.9% vs. 16.2% of cases; $p<0.001$). Relative changes in diffusion coefficients in older patients are also less pronounced than in patients younger than 60 years (maximum decrease in FA by 24.1% and 18.6% vs. 31.4% and 33.6%; the highest increase in MD by 14.9% and 18.2% vs. 31.4% and 33.6%).

According to correlation analysis, it was proved that the degree of MCI at first detected in middle-aged CDSW, mainly determined by: added years of life (rs: +0.631); atrophy (rs: +0.650); brain blood supply (rs: from -0.317 to -0.802) and diffusion processes in the main conducting tracts and deep white matter outside them (MD - rs: from +0.495 to +0.597; FA - rs: from -0.412 to -0.603). In patients older than 60 years, the state of cognitive functions is negatively affected by the severity of atrophic changes (increase of the Evans Index, rs: -0.673) and chronic ischemia (decrease in TcVBF, rs: -0.794).

The features of MRI signs of structural changes in WM in patients with CSVD associated with DM2 and long-term effects of radiation were determined. Diffuse significant decrease in FA ($p < 0.001-0.050$) together with an increase in the score Σ BCSVDe ($p < 0.050$) indicated the presence of hyperglycemia. The long-term effects of irradiation were characterized by a significant increase of MD ($p: < 0.001-0.05$) outside the main conductive pathways.

The practical significance of the results of the work is to create a methodological basis for examination and dynamic monitoring of patients with sporadic non-amyloid microangiopathy.

Criteria for physiological changes in cognitive status, blood supply and diffusion processes of WM, which occur during the transition from middle to old age, were formulated: partial loss of mental functions (up to 20% on the MoCA scale), except for the domains of orientation, memory, semantic and phonetic speed of speech; slowing of cerebral volumetric blood flow (TcVBF to -13%); decrease of FA for 21.0-37.0% and increase of MD in WM for 16.3-29.5%.

Early MRI signs of WM were identified: dilated perivascular spaces and periventricular WM hyperintensity combined with a decrease in FA and an increase in MD outside the leading pathways. For dynamic observation of patients with sporadic non-amyloid microangiopathy, an original scale for calculating the severity of early cerebral disease of small vessels (BCSVDe) was created.

A differentiated approach to the dynamic observation of patients in middle and old age with early manifestations of cerebral disease of small vessels is proposed.

The results of the research are implemented in the practice and used in the work of the neurological departments of Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro; Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa; Ternopil Municipal City Hospital №2, Ternopil; Regional Clinical Hospital named in honour of academician I.I. Mechnikov, Dnipro, SI "Scientific Center of Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine"; polyclinic-consultative department, US and MRI departments of the SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the NAMS of Ukraine".

Key words: age features, cognitive impairment, cerebral small vessels disease, early diagnosis, clinical and neuroimaging correlations.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Семьонова ОВ, Бабкіна ТМ, Козаренко ТМ, Федьків СВ, Король ПО. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.05>

(Здобувачем особисто проведено клінічне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; запропоновано модифіковану для ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин бальну шкалу обчислення тягаря ЦХМС (ТЦХМСр); здійснено

віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).

2. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Логановський КМ, Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Бабкіна ТМ, Куц КВ, Кобзар ІО, Гресько МВ, Логановська ТК, Федьків СВ. Дифузійно-тензорна МРТ у ранній діагностиці структурних змін білої речовини головного мозку при асоційованій з артеріальною гіпертензією та іонізуючим випромінюванням хворобі малих судин. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020;25:558-568. doi: 10.33145 /2304-8336-2020-25-558-568

(Здобувачем особисто проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснено віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).

3. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Глазовська ІІ, Іванова МФ, Красюк ОА. Візуальні та довізуальні МРТ- критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3): 89–100.
<https://doi.org/10.46879/ukr0j.3.2021.89-100>.

(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснено віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).

4. Семьонова ОВ. Церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення. Radiation Diagnostic. Radiation Therapy. 2021; 4 (12):35-60. <https://doi.org/10.3736/2707-0700-2021-4>.

5. Семьонова ОВ, Головченко ЮІ, Дикан ІМ, Мироняк ЛА, Кобзар ІО, Закоморний ОС, Павлюк ОВ. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у похилому віці: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, 2022; 13 (1), 12–33. <https://doi.org/10.3736/2707-0700-2022-1-2>.

(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснено віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).

6. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Павлюк ОВ. Вікові особливості показників фракційної анізотропії та ізотропної дифузії білої речовини головного мозку. Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. 2021;3:67 //Матеріали VII Національного Конгресу геронтологів і геріатрів України, 6-8 жовтня 2021р., м.Київ.

(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані вікові групи досліджуваних; здійснені, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку й доповіді).

ЗМІСТ

| Назва розділу | Сторінки |
|---|----------|
| 1 | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ | 15 |
| ВСТУП | 17 |
| РОЗДІЛ 1. Огляд літератури | 27 |
| 1.1 Церебральна хвороба малих судин: морфологічні та нейровізуалізаційні характеристики | 27 |
| 1.2 Когнітивні порушення та церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення | 33 |
| 1.3 Природне старіння головного мозку: морфологічні, нейровізуалізаційні та нейропсихологічні зіставлення | 38 |
| 1.4 Вплив факторів ризику, що модифікуються (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, радіаційне опромінення), на перебіг церебральної хвороби малих судин | 42 |
| РОЗДІЛ 2. Характеристика клінічного матеріалу та методи дослідження | 47 |
| 2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу | 47 |
| 2.2 Методи дослідження | 51 |
| 2.2.1 Нейропсихологічне обстеження | 52 |
| 2.2.2 Нейровізуалізаційні дослідження | 54 |
| 2.2.2.1 Ультразвукове дуплексне сканування судин голови/шиї | 54 |
| 2.2.2.2 Мультипараметрична магнітно-резонансна томографія | 55 |
| 2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження | 59 |
| РОЗДІЛ 3. Вікові особливості когнітивного статусу, структури та кровопостачання білої речовини головного мозку | 61 |

| 1 | 2 |
|---|----------------------------------|
| РОЗДІЛ 4. Рання діагностика когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин у середньому віці | 79 |
| РОЗДІЛ 5. Рання діагностика когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин у похилому віці | 106 |
| <p>РОЗДІЛ 6. Особливості ранньої діагностики хвороби малих судин, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу та радіаційним опроміненням</p> <p>6.1 Особливості ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на цукровий діабет 2-го типу</p> <p>6.2 Особливості ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин, що асоційована з радіаційним опроміненням</p> | <p>137</p> <p>137</p> <p>143</p> |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 152 |
| ВИСНОВКИ | 172 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 175 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 176 |
| <p>ДОДАТКИ</p> <p>1. СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ</p> <p>2. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ</p> | <p>206</p> <p>208</p> |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

| | |
|-----------|---|
| АГ | – артеріальна гіпертензія |
| АТ | – артеріальний тиск |
| ВМТ | – валик мозолистого тіла |
| ВПП | – верхній повздовжній пучок |
| ГБРГМ | – глибока біла речовина головного мозку |
| ГЕБ | – гематоенцефалічний бар'єр |
| ГІГБРГМ | – гіперінтенсивність ГБРГМ |
| ГІПВГБРГМ | – гіперінтенсивність перивентрикулярної ГБРГМ |
| ГМ | – головний мозок |
| ГП | – гачкуватий пучок |
| ГПМК | – гостре порушення мозкового кровообігу |
| ДЕП | – дисциркуляторна енцефалопатія |
| ІЕ | – індекс Еванса |
| ІО | – іонізуюче опромінення |
| КМТ | – коліно мозолистого тіла |
| КГ | – контрольна група |
| КП | – когнітивні порушення |
| КФ | – когнітивні функції |
| ЛІ | – лакунарний інфаркт |
| ЛКП | – легкі когнітивні порушення |
| ЛП | – ліва півкуля |
| МАГ | – магістральні артерії голови |
| МДКТ | – мультidetекторна комп'ютерна томографія |
| НПП | – нижній повздовжній пучок |
| ОФД | – орбітофронтальна ділянка |
| ОФЕКТ | – однофотонна емісійна комп'ютерна томографія |
| П | – пояс |
| ПВ | – похилий вік |
| ПВП | – периваскулярні простори |
| ПЕТ | – позитронна емісійна комп'ютерна томографія |
| ПД | – потилична ділянка |

| | |
|---------------------------------------|---|
| ПКП | – помірні когнітивні порушення |
| ПП | – права півкуля |
| ПФД | – префронтальна ділянка |
| ППВД | – передня перивентрикулярна ділянка |
| РПВП | – розширені периваскулярні простори |
| СВ | – середній вік |
| СД | – скронева ділянка |
| СКП | – суб'єктивні когнітивні порушення |
| СНАМА | – спорадична неамілоїдна мікроангіопатія |
| СОЦ | – семіовальні центри |
| СТ | – смугасте тіло |
| Т | – таламус |
| ТЦХМСр | – тягар церебральної хвороби малих судин (ранні прояви) |
| ЦД2 | – цукровий діабет 2-го типу |
| ЦМК | – церебральний мікрокрововилив |
| AIS | – когнітивний домен уваги |
| DTI - МРТ | – дифузійно-тензорна мрт |
| EIS | – виконавчий когнітивний домен |
| FA | – коефіцієнт фракційної анізотропії |
| FAB | – батарея тестів для оцінки лобної дисфункції |
| gr. | – градація Fazekas scale |
| QI-QIII | – міжквартильний інтервал |
| LIS | – когнітивний домен мовлення |
| Me | – медіана |
| MIS | – когнітивний домен пам'яті |
| MMSE | – коротка шкала оцінки психічного статусу |
| MoCA | – Монреальська шала оцінки когнітивних функцій |
| OIS | – когнітивний домен орієнтації |
| PhSR | – фонетична швидкість мови |
| RI | – індекс резистивності |
| ROI | – зона інтересу |
| rs | – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена |
| SSR | – семантична швидкість мови |
| Tc VBF | – церебральний об'ємний кровотік |
| T ₁ WI, T ₂ WI, | – МРТ, зважена по T ₁ і по T ₂ |

ВСТУП

Актуальність проблеми

Проблема ранньої діагностики когнітивних порушень набуває особливої актуальності в умовах зростання захворюваності на артеріальну гіпертензію(АГ), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), церебральний атеросклероз і загального «постаріння» населення Європи та Північної Америки [3, 6, 11, 13, 19, 23, 34, 44, 60, 68, 74, 75, 82, 88, 90, 98, 169, 174, 246]. В Україні, зокрема, упродовж останнього десятиріччя число цереброваскулярних захворювань збільшилось майже у 1,5 рази, а кількість пацієнтів із судинною деменцією наблизилась до 20 тисяч [34, 35, 56]. На особливу увагу заслуговує тенденція розвитку цієї патології в осіб середнього, тобто працездатного, віку [38, 57].

Судинні захворювання головного мозку стало перебувають у центрі уваги дослідників, як мінімум, третє сторіччя поспіль. Отже, накопичено величезний обсяг інформації стосовно їхньої діагностики, особливостей клінічного перебігу, ускладнень, лікування, тощо. Водночас, відсутність адекватної для характеристики цього патологічного процесу єдиної та загальновизнаної термінологічної системи, істотно утруднює аналіз існуючої бази даних.

Дотепер в клінічній практиці неврологи паралельно вживають: «хронічна ішемія (ХІМ, МКБ10: I.67.8) мозку», «гіпертензивна» (ГЕ, МКБ10: I 67.4), «дисциркуляторна», «діабетична» (МКБ10: E 10-14.4), «пострадіаційна (МКБ10: G 93.8) енцефалопатія». Між тим, патологи стало тримаються думки про ідентичний морфогенез структурних змін глибокої білої речовини головного мозку (ГБРГМ) при всіх згаданих вище хворобах, принаймні на ранніх їх стадіях [41, 45, 50, 52, 69, 77, 78, 192, 202]. Подібну ситуацію спостерігали й у царині нейрорадіології аж до 2013 року, коли було досягнуто консенсусу стосовно характеристик судинних змін на МР- томограмах («Standards for Reporting Vascular changes on Neuroimaging» - STRIVE) [256].

Початком впорядкування термінології та узгодження клініко-морфологічних та нейровізуалізаційних ознак церебральної мікроангіопатії стали класичні публікації 2010-2011 рр. L. Pantoni [202] і LADIS Study Group of Cerebrovascular Diseases [269], в яких було запропоновано нову назву - «церебральна хвороба малих судин» (ЦХМС).

Поняття «ЦХМС» поєднує ураження дрібних артерій, артеріол, венул і капілярів різної етіології, що проявляються безсимптомними змінами БРГМ на МРТ-зображеннях; когнітивними розладами; руховими порушеннями та симптомами лакунарних інфарктів. Найчастішими її причинами італійські дослідники вважають: старіння, артеріальну гіпертензію, церебральний атеросклероз, цукровий діабет, амілоїдну ангіопатію. За основний патогенетичний механізм розвитку когнітивних розладів у таких хворих визнано формування «феномену роз'єднання» кортикально-субкортикальних зв'язків при патології глибокої білої речовини головного мозку [45].

За патогенетичними ознаками ЦХМС класифікується на 6 типів: спорадична неамілоїдна мікроангіопатія (СНАМА); спорадична і спадкова церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА); спадкова ЦХМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі, ЦХМС на тлі мутації гена COL4A1 та ін.); запальна та імуноопосередкована ЦХМС; венозний колагеноз; інші варіанти [210].

Не зважаючи на найбільший внесок до загального числа випадків формування судинної деменції, аспекти когнітивних порушень при асоційованій з АГ СНАМА є найменш вивченими й найбільш дискусійними [62, 66, 113, 161, 177, 180, 237]. Особливо це стосується ранніх ментальних розладів та вікових особливостей перебігу ЦХМС [21, 39, 96, 145, 176, 214, 249]. Тим часом, сучасна неврологія отримала до свого розпорядження високоінформативні нейровізуалізаційні технології, що здатні об'єктивізувати морфологічний субстрат когнітивних порушень у пацієнтів із ЦХМС.

На підставі ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС) судин каротидного та вертебробазиллярного басейнів у хворих на АГ і церебральний атеросклероз отримано докази існування хронічної ішемії головного мозку внаслідок зменшення гемодинамічних УЗ- показників в інтракраніальних відділах магістральних артерій голови (МАГ) пацієнтів середнього і похилого віку [31, 34, 46, 73, 83, 102, 166]. За допомогою сучасної високопольної (1,5 – 3 Т) МРТ визначені основні морфологічні ознаки ураження ГБРГМ: розширення периваскулярних просторів (РПВП), перивентрикулярна гіперінтенсивність глибокої білої речовини (ПВГІГБРГМ), гіперінтенсивність глибокої білої речовини (ГІГБРГМ), лакунарні інфаркти (ЛІ), мікрокрововиливи (МКВ), атрофія [4, 27, 55, 87, 99, 147, 192, 226, 267-269]. Задля здійснення ефективного моніторингу перебігу хвороби розроблені шкали обчислення тягара хвороби малих судин (ТЦХМС) [27, 137, 148, 150, 169].

Технології дифузійно-тензорної (DTI) МРТ і МР- трактографії відомі як найсучасніші методи нейровізуалізації з унікальною можливістю прижиттєвого вивчення молекулярних і мікроструктурних змін провідних шляхів головного мозку і ГБРГМ, що знаходиться поза їх межами. Першочергово DTI-МРТ почали застосовувати у плануванні нейрохірургічних втручань та прогнозі пірамідних рухових порушень після ішемічних і геморагічних інсультів [22, 29, 132, 140, 156, 162, 178, 183, 184, 193, 213, 229]. Наступним етапом клінічного провадження DTI-МРТ стали обстеження пацієнтів із атрофічними та дифузними ураженнями ГБРГМ [41- 43, 48, 61, 64, 117, 132, 133, 156, 178, 182].

Разом з тим, за наявності переконливих доказів ефективного застосування змін коефіцієнтів фракційної анізотропії (FA) та вільної дифузії (MD) в якості «довізуальних» маркерів структурної дезорганізації ГБРГМ [48, 64, 132, 156, 182, 235], DTI-МРТ дотепер практично не застосовується в діагностичному супроводі хворих на асоційовану з АГ ЦХМС типу СНАМА. Серед доступних

наукових публікацій відомі поодинокі роботи, що, через брак достатнього числа спостережень, містять надто суперечливі висновки [61, 116, 117, 178].

Співставлення результатів нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень, нажаль, також лишили поза увагою СНАМА, в той час коли майже не піддаються сумніву ствердження про існування позитивних кореляційних зв'язків між ступенем когнітивних порушень та об'ємом ураження підкіркових структур при множинних лакунарних інфарктах, інсультах, хворобах Альцгеймера і Паркінсона [11, 18, 27, 34, 38, 48, 68, 105, 132, 169, 173].

Серед численних наукових повідомлень про вікові особливості перебігу ЦХМС ми не знайшли таких, які б характеризували її ранні прояви за умов первинної клінічної маніфестації у середньому або похилому віці [6, 18, 31, 34, 60, 104 – 107, 112, 119, 136, 176, 212, 237, 254]. До речі, й самі по собі аспекти діагностики початкових стадій церебральної мікроvasкулопатії також висвітлені в поодиноких наукових публікаціях [47, 231].

Отже, попри безперечні досягнення сучасної неврології та нейрорадіології в діагностиці та терапії цереброваскулярних захворювань, значна частина особливостей патогенезу та ранньої клінічної маніфестації ЦХМС потребує подальшого поглибленого вивчення.

Мета дослідження:

Підвищення ефективності ранньої діагностики когнітивних порушень при церебральній хворобі малих судин через визначення вікових особливостей її клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак.

Завдання дослідження:

1. Визначити критерії фізіологічних змін когнітивного статусу, структури та кровопостачання білої речовини головного мозку в умовно здорових осіб середнього і похилого віку.

2. Оптимізувати методологічні засади ранньої діагностики когнітивних порушень, візуальних і довізуальних МРТ- ознак церебральної хвороби малих судин у середньому та похилому віці.

3. Встановити характер і вираженість ранніх когнітивних порушень, змін структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин, яка була вперше виявлена в середньому та в похилому віці.

4. З'ясувати наявність, характер і ступінь кореляційної залежності між показниками нейровізуалізаційних і нейропсихологічних досліджень у здорових осіб та хворих на церебральну хворобу малих судин із клінічною маніфестацією в середньому і похилому віці.

5. Визначити особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу та наслідками радіаційного опромінення.

Об'єкт дослідження: недементні когнітивні порушення при церебральній хворобі малих судин.

Предмет дослідження: показники нейропсихологічного дослідження, довізуальні МРТ- характеристики стану глибокої білої речовини головного мозку, УЗДС- показники швидкості церебрального об'ємного кровотоку в умовно здорових осіб та хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію середнього і похилого віку.

Методи дослідження:

Обстеження пацієнтів здійснені в неврологічних відділеннях Національного військово-клінічного центру «Головний клінічний госпіталь» МО України; ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України»; поліклінічно-консультативному відділенні, відділеннях УЗД і МРТ ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

В процесі виконання наукової роботи застосовані: 1) нейропсихологічні дослідження зі застосуванням шкал МоСА (Montreal Cognitive Assessment) у

перегляді P.Julayanont et al., [171] та N. Carson et al., [111]; MMSE (Mini Mental State Examination); тестів фонетичної та семантичної швидкості мови (SSR, PhSR); батареї лобної дисфункції (FAB - Frontal Assessment Battery);

2) мультипараметрична високопольна (3T) МРТ із визначенням: візуальних ознак ранніх структурних змін ГБРГМ; FA і MD; 3) ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) брахіоцефальних судин із розрахунком об'ємної швидкості церебрального кровотоку (Tc VBF); 4) загальні клініко-лабораторні дослідження, що спрямовані на підтвердження діагнозу спорадичної неамілоїдної мікрovasкулопатії та виключення інших форм ЦХМС.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com. Обчислено: середнє значення та середнє квадратичне відхилення ($\text{mean} \pm \text{SD}$); медіана (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). Для порівняння величин використано критерій Манна-Уїтні та коефіцієнт біваріантної рангової кореляції за Спірменом (rs). Різницю вважали достовірною при $p \leq 0,05$ [40, 53].

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше досліджено особливості ранніх когнітивних розладів, змін структури та кровопостачання глибокої білої речовини головного мозку у пацієнтів із церебральною хворобою малих судин з погляду на вік, в якому відбулася її клінічна маніфестація.

Встановлено, що початкові клініко-нейровізуалізаційні ознаки ЦХМС, які вперше виникають у 44–59 років, за характером та вираженістю майже не відрізняються від вікових змін у 60–75-літніх здорових осіб: часткова втрата ментальних функцій, за винятком орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільнення церебрального об'ємного кровотоку; зменшення анізотропної та зростання вільної дифузії молекул води в глибокій

білій речовині головного мозку. З'ясовано, що при клінічній маніфестації ЦХМС у похилому віці вираженість змін (відносно контрольних) показників нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень менша ніж у молодших від 60-ти років пацієнтів.

За даними кореляційного аналізу доведено, що, ступінь когнітивних розладів при вперше виявленій в середньому віці ЦХМС визначають: атрофічні процеси, порушення кровопостачання та дифузії молекул води в білій речовині великих півкуль. У старших за 60 років пацієнтів негативний вплив на стан пізнавальних функцій головним чином здійснює церебральна атрофія.

Встановлено, що особливості змін ГБРГМ хворих на ЦХМС, що асоційована з ЦД2, полягають в активації процесів астрогліозу та демієлінізації (збільшення числа та розмірів субкортикальних гіперінтенсивних осередків, статистично значуще зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії); при неамілоїдній мікроангіопатії, яка виникла на тлі наслідків радіаційного опромінення, домінують процеси розрідження нейропіля, про що свідчить достовірне зростання ізотропної дифузії поза межами основних провідних трактів.

Практичне значення отриманих результатів

Практична цінність результатів дисертаційного дослідження полягає в створенні методологічних засад обстеження та динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію.

Сформульовано критерії фізіологічних змін у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії білої речовини головного мозку, які відбуваються в процесі переходу від середнього до похилого віку: часткова втрата ментальних функцій (до - 20% за шкалою МоСА), за винятком доменів орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільненням церебрального об'ємного кровотоку (TcVBF до -13% за даними УЗДС); зменшенням на 21,0 – 37,0% коефіцієнту фракційної анізотропної та

зростанням на 16,3 – 29,5 % середнього коефіцієнту дифузії в глибокій білій речовині (за результатами DTI-MPT).

На підставі результатів мультипараметричної МРТ визначено ранні ознаки церебральної хвороби малих судин: розширені периваскулярні простори і перивентрикулярна гіперінтенсивність глибокої білої речовини у поєднанні зі зменшенням коефіцієнта фракційної анізотропії та зростанням середнього коефіцієнта дифузії поза межами провідних трактів великих півкуль головного мозку. Для динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію створено оригінальну шкалу для обчислення тягаря ранньої церебральної хвороби малих судин.

Запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів із ранніми проявами церебральної хвороби малих судин середнього та похилого віку. Призначення DTI-MPT старшим 60-ти років пацієнтам доцільне тільки у тих випадках, коли за допомогою УЗДС і конвенційних МР- технологій не вдається з'ясувати причину когнітивних порушень.

Результати дисертаційної роботи впроваджені навчальний процес: Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, м. Дніпро; Одеського національного медичного університету МОЗ України, м. Одеса та практичну роботу: неврологічних відділень Тернопільської комунальної міської лікарні №2, м. Тернопіль; Комунального підприємства Обласна клінічна лікарня ім. Мечнікова, м. Дніпро; ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Поліклінічно-консультативному відділенні, відділеннях УЗД і МРТ ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є самостійною науковою роботою та представляє власні спостереження здобувача. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, здійснено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної

роботи. Спільно з науковим керівником сформульовані мета, завдання та дизайн дослідження. Самостійно проведено детальне клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження осіб контрольних груп та хворих на ЦХМС. Дисертант приймала участь у виконанні УЗДС та мультипараметричної МРТ; самостійно здійснювала постпроцесінгову обробку даних на порталі «IntelliSpacePortal MR Fibertrac».

Автором самостійно створено базу даних; проведено статистичний аналіз результатів дослідження; сформульовані висновки та практичні рекомендації; підготовлені до друку наукові праці; забезпечено впровадження наукових розробок у наукову, педагогічну й практичну діяльність лікувальних закладів, освітніх та наукових установ. Автору належить текст усіх розділів дисертаційної роботи. Матеріали та ідеї співавторів не використовувалися.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на: Першій спільній науково-практичній конференції неврологів та радіологів України з міжнародною участю «Підводні камені в діагностиці багатогогнищевого ураження головного мозку» (м. Київ, 2020); XXII Міжнародній науково-практичній конференції «Мультиmodalні механізми профілактики, патогенезу та терапії цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань» (м. Київ, 2021); VII Національному Конгресі геронтологів і гериатрів України (Київ, 2021), Науково-практичній конференції «Диагностические возможности мультипараметрических технологий высокопольной МРТ в клинической практике». XII Міжнародний медичний форум (м. Київ, 2021).

Публікації. Основні положення дисертації опубліковані в 6 наукових працях: 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, серед яких 1 одноосібна; 3 - у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 214 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, 2 додатків; містить 39 таблиць і 39 рисунків. Перелік посилань містить 269 джерел (84 кирилицею та 185 латиницею).

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Термін «церебральна хвороба малих судин» об'єднує нейропатологічні, клінічні та нейровізуалізаційні прояви ураження дрібних перфорантних артерій, артеріол, капілярів, венул й дрібних вен [66, 113, 202].

Основні проблеми, з якими стикаються лікарі сімейної практики та неврологи, пов'язані з тривалим безсимптомним періодом ЦХМС і відсутністю загальноновизнаних уніфікованих підходів до її діагностики та лікування [5, 6, 17, 23, 35, 202, 257]. Водночас, саме ця патологія стає основною причиною судинних когнітивних порушень, депресії, постуральних і тазових розладів. Вона обумовлює кожний п'ятий інсульт та, завдяки зменшенню структурного і функціонального церебрального резерву, негативно впливає на перебіг інших неврологічних захворювань (хвороби Паркінсона та Альцгеймера) [44, 94, 221, 256].

1.1 Церебральна хвороба малих судин: морфологічні та нейровізуалізаційні характеристики

Церебральна хвороба малих судин, згідно патогенетичній класифікації L.Pantoni [202], поділяється на 6 типів: спорадична неамілоїдна мікроангіопатія (СНАМА); спорадична і спадкова церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА); спадкова ЦХМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі, ЦХМС при мутації гена COL4A1 та інш.); ЦХМС, опосередкована запаленням та імунними процесами; венозний колагеноз; інші варіанти.

СНАМА відрізняється вік-асоційованим характером й утворюється при існуванні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та інших серцево-судинних факторів ризику [63, 202]. На думку переважної більшості вчених, саме вона являє собою основний субстрат дисциркуляторної енцефалопатії [62, 66, 202, 192].

При спорадичній неамілоїдній мікроангіопатії до патологічного процесу залучені переважно перфорантні артерії базальних ядер і глибокої білої речовині

головного мозку [113, 202]. Основними ланками патогенезу вважаються ендотеліальна дисфункція, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), гіперперфузія, нейрозапалення, структурна дезорганізація та порушення функціональних зв'язків головного мозку [161, 180].

ЦАА є наслідком хронічного дегенеративного процесу, при якому середня оболонка мозкових артеріол втрачає гладком'язові клітини. Одночасно до судинної стінки відкладається більш розчинний еозинофільний гіаліновий β -амілоїд-40 та відбувається ряд вторинних змін [95, 111]. Захворювання зазвичай розвивається в похилому або старечому віці й відрізняється нетяжким перебігом, за винятком клінічних варіантів із спонтанними дольовими інтрацеребральними крововиливами, КП і деменцією [95, 111, 113]. ЦАА також притаманні досить специфічні нейровізуалізаційні (МРТ) ознаки – дольові гематоми; множинні, виключно дольові, кортикальні церебральні мікроінфаркти; значно розширені периваскулярні простори семіовальних центрів [149].

Серед моногенних варіантів ЦХМС найчастіше спостерігається пов'язана з мутацією NOTCH3 CADASIL. Вважається, що вона є причиною виразного гліозу білої речовини великих півкуль головного мозку в молодших від 65 років пацієнтів, 2% лакунарних інфарктів, 5% інсультів [129]. Основні клінічні прояви CADASIL представлені мігренню з ауурою, рецидивуючими субкортикальними ішемічними епізодами, змінами настрою, прогресуючою енцефалопатією та когнітивними розладами [127, 232, 239].

Церебральні васкуліти характеризуються запаленням судинних стінок з фібриноїдним некрозом і лейкоцитарною інфільтрацією, утворенням мікроаневризм, мікротромбів, крововиливів. У більшості випадків такі процеси спостерігаються при системних захворюваннях, натомість, описані й ізольовані церебральні ангіїти [69].

Венозний колагеноз являє собою найменш досліджену форму ЦХМС. Відомо лише, що його утворенню передуює підвищення тиску в церебральних венулах [36, 116].

У 2013 році були оприлюднені стандарти опису цереброваскулярних змін на МРТ- зображеннях ("Standards for Reporting Vascular changes on Neuroimaging" - STRIVE), які були розроблені провідними фахівцями зі 40-ка всесвітньо відомих неврологічних, нейрохірургічних та нейрорадіологічних центрів [256]. Саме цю подію можна вважати концептуальним формулюванням терміну «Церебральна хвороба малих судин» (Cerebral Small Vessels Disease - CSVD) у сучасному його розумінні.

У відповідності до STRIVE, до нейровізуалізаційних ознак ЦХМС належать: гіперінтенсивні в послідовностях T₂WI та FLAIR осередки ймовірно судинного походження в глибокій білій речовині головного мозку (ГПБГРМ; англ. – WMH, white matter hyperintensities); перивентрикулярна гіперінтенсивність білої речовини (ГПВБГРМ; англ. – PWMH); субкортикальні лакунарні інфаркти (ЛІ; англ. – LI); розширені периваскулярні простори (РПВП; англ. – EPVS); церебральні мікрокрововиливи (ЦМК; англ. - CMBs , cerebral microbleeds); порушення гематоенцефалічного бар'єру; маркери мікроструктурної цілісності на основі дифузії [202, 256].

Субкортикальні гіперінтенсивні осередки найчастіше мають ішемічне походження й розвиваються внаслідок артеріосклерозу дрібних артерій і артеріол БРГМ, пошкодження капілярного русла та венозного колагенозу [202, 256]. Ключовою ланкою патогенезу більшість дослідників вважає ендотеліальну дисфункцію, яка сприяє просочуванню плазми та міграції клітин до судинної стінки.

Походження перивентрикулярної гіперінтенсивності білої речовини (ГПВБГРМ) у вигляді ковпачків, ореолу (англ. – «halo»), ободу, - найчастіше пов'язують із порушенням цілісності епендимальної оболонки, просочуванням спинномозкової рідини, утворенням спонгіоформних зон, демієлінізацією та гліозом. При поширенні процесу углиб церебральної паренхіми можливе утворення незакінчених інфарктів і лакун [45, 202, 211].

Терміни: «лакуна», «лакунарний інфаркт» і «лакунарний інсульт» часто використовуються взаємозамінно, але вони не є тотожними. Лакуни - це

заповнені спинномозковою рідиною порожнини розміром від 3 до 15 мм в області базальних гангліїв або білій речовині великих півкуль. Найчастіше вони візуалізуються випадково при провадженні МРТ старшим пацієнтам і не мають чіткого зв'язку з неврологічними симптомами. Термін «лакунарний інсульт» правочинний для синдрому клінічного інсульту з типовими симптомами та ознаками малого субкортикального або стовбурового ГПМК. Визначення «лакунарний інфаркт» поєднує обидва наведені вище поняття (синдром клінічного інсульту лакунарного типу, діагноз якого базується на виявленому при нейровізуалізації вогнищі ішемічного ураження) [202, 228, 241].

Статистичні дані щодо поширеності ЛІ в популяції щороку демонструють значний приріст завдяки залученню до спостережень представників найбільш старших вікових груп, запровадження скринінгових МРТ програм та вдосконалення технологій нейровізуалізації [232, 237, 243].

Периваскулярні простори Вірхова-Робіна (ПВП) являють собою невеликі (близько 100–200 мкм) заповнені спинномозковою рідиною канали, які простежуються від піальної оболонки до розгалужень перфорантних артерій на артеріоли і капіляри. На МР- томограмах вони мають вигляд овальних або лінійних утворень, ізоінтенсивних по відношенню до ліквора [32, 45, 257]. Іноді ПВП можуть значно збільшуватись, аж до утворення мас-ефекта й набуття нетипових форм, що потребує диференціальної діагностики з інтрацеребральними порожнинами іншого походження [257].

Патогенетичні механізми дилатації периваскулярних просторів залишаються невідомими. Існує декілька теорій: сегментарний некротичний ангіїт, або підвищення проникності судинної стінки іншого походження; obturaція системи дренажу інтерстиціальної рідини; подовження й звивистість судин та атрофія паренхіми головного мозку, які призводять до утворення поширеної мережі заповнених екстрацелюлярною рідиною порожнин; поступовий витік інтерстиціальної рідини до піального простору навколо метаартеріол; фіброз і обструкція ПВП по ходу судин [45, 143, 160, 251, 257].

Патогенез церебральних мікрокрововиливів у хворих на ЦХМС типу СНАМА, на думку переважної більшості фахівців, пов'язаний з факторами, що порушують цілісність судинних стінок, змінюють реологічні властивості крові та підвищують артеріальний тиск [86, 112, 207, 215]. При захворюванні на амілоїдну васкулопатію (ЦАА) лобулярні, частіше скроневі, мікрогеморагії вважають генетично детермінованими (алелі АРОЕ ε 2, 3,4) [147, 206, 215].

Чисельними науковими дослідженнями продемонстровано, що дисфункція або порушення ГЕБ пов'язана практично з усіма захворюваннями ЦНС [259]. Його проникність підвищується як при природному старінні так і у пацієнтів із ЦХМС [136] та судинними когнітивними розладами [238]. Між тим, визначити чітку кореляцію між станом гематоенцефалічного бар'єру та іншими МРТ-маркерами СНАМА дотепер не вдалося. Прямий міцний зв'язок встановлено тільки у хворих на АГ, що перенесли інсульт [92, 151]. Також поки що залишається невідомою поширеність порушення ГЕБ у загальній популяції пацієнтів із цереброваскулярною патологією [112].

Загрозливі наслідки ЦХМС вимагають налагодження системи скринінгу та динамічного спостереження пацієнтів. Реалізація таких проектів, у свою чергу, потребує розробки уніфікованих способів визначення ступеня тяжкості, або тягаря хвороби. Запропонована у 1987 році F. Fazekas et al. [137] шкала оцінки поширення гіперінтенсивних зон у підкіркових і перивентрикулярних ділянках БРГМ, й дотепер широко використовується в клінічній практиці. Через 33 роки F.N. Doubal et al. [130] оприлюднили «Semiquantitative Scale» для оцінки виразності змін МРТ- зображень периваскулярних просторів залежно від їх розмірів, числа та локалізації.

Сучасні шкали оцінки тягаря хвороби малих судин (ТЦХМС, англ. - CSVD-burden) є мультипараметричними й ґрунтуються на запропонованому J. Staals et al. [232] принципі обчислення суми балів, що присвоюються в діапазоні від 0 до 4 для кожного з наступних МРТ- маркерів: РПВП; ГІГБГМ; ЦМК; ЛІ [27, 169]. На відміну від них, The brain atrophy and lesion index (BALI), додатково враховує зміни перивентрикулярних, інфратенторіальних просторів, базальних гангліїв та

церебральну атрофію в цілому [148, 150]. Загалом, відомі способи кількісної оцінки ТЦХМС не уніфіковані та розраховані на дослідження довготривалих та/або поширених патологічних процесів [27, 137, 148, 150, 169]. Ранні прояви спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії дотепер не привертали належної уваги науковців.

Чисельними дослідженнями, які були здійснені протягом останнього двадцятиріччя, доведено, що видимі ураження БРГМ є лише «верхівкою патогенетичного айсберга». Насправді ЦХМС спричиняє більш тонкі зміни, зокрема дифузійні [16, 17, 41, 61, 70].

Дифузійно-тензорна МРТ (DTI-MPT) дозволяє здійснити віртуальну реконструкцію провідних трактів та отримати кількісну оцінку мікроструктури БРГМ. Коефіцієнт фракційної анізотропії (FA) характеризує дифузію молекул води уздовж нервових волокон. При пошкодженні мієлінової оболонки, руйнуванні та/або просторових відхиленнях аксонів він зменшується. Коефіцієнт середньої дифузії (MD) віддзеркалює сферичну дифузію молекул води у міжклітинних просторах. Його збільшення свідчить про розрідження структури БРГМ. Визначений у нервових пучках волокон MD відображає радіальну дифузію, ступінь якої зростає при руйнуванні мієлінової оболонки аксонів [101, 117, 132, 193].

Висока діагностична ефективність DTI-MPT при значних травматичних пошкодженнях, пухлинах, інфарктах, демієлінізуючих захворюваннях головного мозку, хворобі Паркінсона та хворобі Альцгеймера є цілком закономірною [48]. Водночас публікуються вельми протилежні висновки стосовно алгоритмів її застосування при церебральних васкулопатіях [61].

Відсутність загально визначених стандартів вибору зон інтересу (region of interest - ROI), вимірювань показників фракційної анізотропії (FA) та побудови віртуальних зображень провідних трактів головного мозку при його мінімальних структурних змінах призвело до діаметрально протилежних висловлювань щодо доцільності й ефективності провадження DTI-MPT у хворих на спорадичну амілоїдну мікрovasкулопатію: від можливості ранньої «довізуальної» детекції

патологічних змін [70, 117, 132, 193], до недостатньої інформативності [22, 29, 43, 48, 178, 205].

1.2 Когнітивні порушення та церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення

До когнітивних функцій (КФ) відносяться найбільш складні види діяльності головного мозку, за допомогою яких здійснюється раціональне пізнання світу та забезпечується цілеспрямована взаємодія з ним. Серед КФ виділяють: сприйняття інформації – гнозис; обробку та аналіз інформації – мислення; запам'ятовування та зберігання інформації – пам'ять; обмін інформацією – мову; цілеспрямовану рухову активність – праксис [21, 90]. Когнітивний статус людини та його вікові зміни ретельно вивчаються представниками суміжних галузей науки: неврологія, нейрофізіологія і психологія [19, 21].

У відповідності до останнього перегляду «Міжнародних рекомендацій з діагностики психічних розладів» («Diagnostic and Statistical manual of Mental diseases» - DSM – V) до когнітивних порушень відносять їх часткову втрату, порівняно з преморбідним станом [21, 90].

За ступенем тяжкості нейрокогнітивні розлади поділяють на помірні (mild cognitive impairment, MCI; укр. – ПКП) й виразні (деменція). За якісними ознаками (по відношенню до порушень пам'яті) визначають амнестичні та неамнестичні; за числом уражених доменів – однодоменні та полідоменні [90].

За визначенням ПКП відрізняються від притаманного певному віку ментального стану нейропсихологічним дефіцитом, який визнає пацієнт, його найближче оточення та лікуючий лікар. Вони не призводять до професійної або побутової дезадаптації, натомість підтверджуються об'єктивними методами дослідження [21, 34, 39, 90, 206].

У більшості країн Східної Європи, Північно-Східної та Середньої Азії в групі помірних когнітивних розладів відокремлюють «легкі» (ЛКП), які можуть бути проявом фізіологічного старіння та/або ранньою стадією органічного

церебрального захворювання [21, 34, 39, 90, 206]. Зважаючи на відсутність об'єктивних критеріїв ЛКП, неврологи США й Західної Європи надають перевагу узагальненому терміну «mild», переклад якого: «м'який» більш коректний [21, 39, 214]. Водночас, серед недементних когнітивних розладів почали визначати окрему категорію – суб'єктивне когнітивне погіршення (СКП).

Термін: «Subjective Cognitive Decline» (SCD) здобув офіційного визнання після публікації в 2014 році статті групи авторів на чолі з F. Jessen [168] та оприлюднення у 2020 році результатів «Cohort Studies of Memory in an International Consortium» (COSMIC) [214]. Вважається, що такий діагноз правосильний, якщо пацієнт висловлює скарги на когнітивні розлади, а результати об'єктивних нейропсихологічних тестів не відрізняються від нормальних.

Автори згаданих вище публікацій переконані, що СКП ймовірно вказує на ранню стадію деменції, включно з хворобою Альцгеймера, лише в меншій частині випадків. За висновками COSMIC (2020) [214], список причин, які можуть призвести до суб'єктивного когнітивного погіршення, містить: природне старіння; психіатричні та неврологічні захворювання; зловживання наркотиками та психоактивними речовинами; економічні та екологічні фактори; культурно-освітній рівень та особистісні риси. Попри дискусії навколо другорядних питань, переважна більшість неврологів і психологів одностайно наполягають на необхідності уважного ставлення до СКП з огляду на ризик наступної деменції та прогресивне зростання їх частоти в популяції [98, 214]. Загалом, першочерговим науковим завданням цього напрямку досліджень фахівці вважають розробку та впровадження стандартизованих способів оцінки суб'єктивного когнітивного погіршення.

Рання діагностика інтелектуально-мнестичних розладів є запорукою успішного попередження розвитку дементних станів [111].

Найбільш відомим з таких, що вважаються скринінговими для виключення деменції, залишається Коротка шкала оцінки психічного стану (англ. – Mini-mental State Examination, MMSE). Інші інструменти: батарея тестів для оцінки

лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery, FAB), оцінка семантичної та фонетичної швидкості мови (Semantic and Phonetic Speech Rate, SSR & PhSR), Монреальський опитувальник (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) – спрямовані на діагностику помірних когнітивних порушень [154].

Шкала MoCA набула популярності завдяки простому й швидкому тестуванню. Її від самого початку високу ефективність у диференціації хвороби Альцгеймера та неамілоїдної мікроангіопатії було суттєво поліпшено внаслідок модифікації доменної структури та ревізії критеріїв оцінки результатів [171]. Згідно з оприлюдненими у 2020 році висновками з метааналізу тематичних наукових публікацій, Монреальський опитувальник в розрізненні вікового когнітивного «згасання» і ПКП досягає тепер 87-100%-вої чутливості й специфічності [154].

Насправді, останній висновок видається дочасно оптимістичним через відсутність єдиної точки зору як стосовно терміну «вікові зміни», так і відносно якісних й кількісних його критеріїв [124].

Серед наукових публікацій все частіше з'являються повідомлення про можливість нейровізуалізаційної діагностики субклінічного цереброваскулярного захворювання [154] у пацієнтів із суб'єктивними та помірними когнітивними порушеннями. В ряді наукових досліджень отримано переконливі докази на користь існування певного кореляційного зв'язку між окремими маркерами ЦХМС та КП [122, 238, 249].

Перехресні обстеження пацієнтів, що не страждали на деменцію, після коригування статистичних показників на вік показали, що чисельні й поширені осередки гіперінтенсивності глибокої білої речовини головного мозку негативно впливають на пізнавальні функції [96, 145, 176, 248, 267]. Найбільших змін зазнають виконавча здатність [179] та швидкість обробки інформації [96, 174, 212, 245, 246]. В меншій мірі страждає епізодична пам'ять [96]. На підставі крос-секційного аналізу також доведено, що в хворих із більш виразними проявами ГГБГМ спад когнітивних функцій відбувається, значно швидше, аналогічно до ХА [94, 106, 248].

Подібні результати також були отримані при дослідженні пацієнтів з легкими паркінсонічними ознаками без КП [110, 128, 250, 260]. У висновку їх автори одноставно наголошують на необхідності нейропсихологічного обстеження хворих із будь-якими неврологічним дефіцитом, навіть за відсутності притаманних для когнітивних розладів скарг.

Лакунарні інфаркти численна група фахівців розглядає в сукупності з «німими» або незакінченими церебральними інфарктами [55].

У ряді сучасних популяційних когортних досліджень літніх людей встановлено прямий зв'язок між наявністю ЛІ та пригніченням когнітивної діяльності, аж до деменції. Вважається, що ступінь й характер когнітивних розладів у хворих визначають їх число та локалізація.

Так, вченими з Японії [176] і США [174] продемонстровано, що множинні лакунарні інфаркти асоціюються з дисфункцією саме лобної частки головного мозку. Група дослідників на чолі з S.E. Vermeer [249] в рамках перспективного популяційного дослідження Rotterdam Scan Study вивчали зв'язок між «тихими» церебральними інфарктами та ризиком когнітивних порушень у 1015 учасників віком від 60 до 90 років, які на початковому етапі не мали інсульту та деменції. Отримані результати констатували наявність прямого негативного впливу таламічних ЛІ на продуктивність пам'яті. Інфаркти, що були локалізовані поза межами зорових горбів, були пов'язані з різким пригніченням психомоторної швидкості.

Загалом, наукові пошуки в цьому напрямку вирізняються концентрацією на когортах похилого й старечого віку із тяжкими когнітивними порушеннями. Ранній діагностиці недементних КП у молодших від 60 років хворих та умовно здорових осіб присвячено невелике число робіт [99, 186]. Так само нечасто згадуються у великих популяційних дослідженнях такі нейровізуалізаційні маркери ЦХМС як периваскулярні простори. Природно, що й висновки стосовно їх впливу на когнітивні функції неоднозначні.

В результаті «The age, gene/environment susceptibility-reykjavik study» [125, 126] встановлено зв'язок РПВ із прискореним утворенням КП, особливо в домені

обробки інформації. Напроти, дослідження когорт пацієнтів із відсутніми ознаками деменції та без інсульту в анамнезі «3C-Dijon MRI» не виявило будь-якого впливу розширень просторів Вірхова – Робіна на мнестичні функції. В цілому, проблема потребує подальшої розробки, починаючи від розуміння етіології РПВП [99].

Одиничні дослідження, в яких вивчали зв'язок деменції із утворенням інтрацеребральних мікрокрововиливів, підкреслюють негативний вплив ЦМК. Натомість, висновки неоднозначні, як стосовно домен-специфічних КП при певній локалізації мікрогеморагій, так і по відношенню до формування додементних та вік- незалежних ПКП [86, 26, 187, 203, 207]. В цілому, найбільше доказів отримало припущення про те, що ЦМК переважно впливають на процеси виконавчої функції, що узгоджується з клінічною картиною судинних когнітивних розладів.

Й, нарешті, тільки дослідження, що проведені протягом останнього десятиріччя, ставили за мету співставлення результатів нейропсихологічних досліджень з показниками дифузії в глибокій білій речовині головного мозку.

Попередні висновки декларують наявність сильного негативного кореляційного зв'язку зростання MD й зменшення FA з вираженістю недементних когнітивних порушень в групі осіб похилого віку [242, 253].

L.G.Cremers et al. та S. Seiler et al. [116] в процесі проспективних когортних досліджень людей похилого віку із відсутніми ознаками деменції та інсульту в анамнезі виявили певні доменно-специфічні асоціації. Автори дійшли висновку, що зменшення фракційної анізотропії і зростання ізотропної дифузії пов'язані з пригніченням виконавчих функцій та уповільненням обробки інформації.

Результати перехресних когортних досліджень хворих на СНАМА свідчать на користь більш міцного кореляційного зв'язку між показниками DTI і когнітивними функціями, порівняно з візуальними маркерами й тягарем ЦХМС [43, 178, 205]. Водночас, сучасні уявлення про роль DTI-MPT в ранній діагностиці мікроангіопатій не можна вважати остаточно сформованими.

Насамперед, це стосується питання, який з механізмів дифузії, анізотропний чи ізотропний відіграє основну роль в патогенезі когнітивних порушень при ЦХМС. Переважна більшість фахівців визнає першість за FA – маркером демієлінізації [43, 116, 178, 205], однак існують й інші думки. Наприклад, група вчених з Кембріджського університету [135] в публікації поточного, 2022 року, наводить звіт про проспективне обстеження шести когорт пацієнтів із різними варіантами ЦХМС. Побудова логістичних моделей дозволила авторам отримати переконливі докази про ключову роль зростання ізотропної дифузії (MD) у розвитку когнітивних порушень та деменції.

1.3 Природне старіння головного мозку: морфологічні, нейровізуалізаційні та нейропсихологічні зіставлення

Старіння головного мозку супроводжується атрофічними процесами. За даними В.В. Фролькіса, його маса у віці від 60 до 75 років зменшується на 6%. Ступінь атрофії кори великих півкуль ГМ становить 4%, при чому найбільших змін зазнають лобні частки (12—15%). Описані гендерні відмінності вікових змін головного мозку. Його маса у жінок за період від 40-90 рр. зменшується на 2,92 г за рік, у чоловіків – 2,85 г. [12, 81, 142].

Більшість дослідників морфології мозку людини визнають, що найбільше число нейронів втрачають кора префронтальних ділянок, гіпокампу й мозочку [109]. В більшості субкортикальних структур клітинний склад лишається незмінним до старечого віку [12, 81, 142]. Пов'язані з пізнавальними функціями філогенетично «новіші» відділи ГМ із віком зазнають більшої втрати нейронів, ніж філогенетично «старші» (стовбур мозку). Самі нейрони та їх відростки зменшуються, накопичують ліпофусцин і жирові вакуолі [108]. Внаслідок загибелі нейронів формується одна з найтипівіших морфологічних ознак мозку, що старіє, — зменшення клітинної щільності. Утворені порожнечі заповнюють базофіли та гліальні елементи [194].

Паралельно відбувається й зменшення числа нейрональних синапсів, яке спостерігають переважно в корі лобних часток та субкортикальних структурах.

Саме ці зміни нейрофізіологи вважають морфологічним субстратом погіршення просторової пам'яті та рухової активності [12, 142].

В процесі старіння суттєвих перетворень зазнають медіаторні системи мозку. Дегенерація дофамінергічної їх складової пов'язана з розвитком паркінсонізму в старечому віці; холінергічної – з розладами когнітивних функцій при хворобі Альцгеймера [247].

Погіршення з віком кровопостачання ГМ відбувається, головним чином, через зміни малих судин: склероз і гіаліноз стінок, звуження просвіту. В процесі старіння зменшується церебральний кровоток, порушується гематоенцефалічний бар'єр, змінюється метаболізм глюкози, пригнічується тканинне дихання та окисне фосфорилування. Зі збільшенням віку згадані вище процеси у здорових людей виражені несуттєво, проте вони підвищують чутливість мозку до окислювального стресу та інших пошкоджуючих факторів [10, 26].

Зміни МРТ зображень, що спостерігаються при природному старінні, віддзеркалюють морфологічну перебудову головного мозку.

Канадійські вчені M. Ethan MacDonald і G. Bruce Pike в минулому, 2021 році, оприлюднили систематичний огляд 2246 відомих на цей час нейровізуалізаційних досліджень вікових особливостей головного мозку [184]. На їх розсуд, важливим є повідомлення D.D. Blatter et al. [103] про темпи атрофічних змін ГМ, а саме, - втрату 7% об'єму білої й сірої речовини за період від 20 до 40 років. В подальшому зменшення волюметричних показників значно уповільнювалося. Найбільш виразними атрофічні зміни виявились в лобних частках великих півкуль.

У цьому ж огляді [184] акцентується на тому, що із віком на МР-томограмах здорових осіб починають виявляти окремі маркери ЦХМС: розширені периваскулярні простори, гіперінтенсивні субкортикальні точкові осередки, та перивентрикулярні обідки. Такої думки тримаються майже всі дослідники, проте їхні переконання щодо виразності, термінів і послідовності появи таких МР- симптомів суттєво різняться [10, 26, 103].

Запровадження до клінічної практики «молекулярних» МРТ- досліджень значно розширило можливості неінвазивної прижиттєвої діагностики дифузійних і метаболічних порушень.

Висновки вчених стосовно вікових змін дифузії в БРГМ неоднозначні. Попри чисельні свідчення на користь гіпотези про достовірне зменшення FA і MD у старших осіб [235], існують й інші результати. Зокрема, J. Helenius et al. [156] не виявили відмінностей середніх коефіцієнтів дифузії в обстежених різних вікових груп. R. Rathee et al. [213], навпроти, дійшли висновку про існування кореляційних зв'язків між MD і вік- залежною об'ємною регресією білої речовини. Згідно їх даних, коефіцієнти фракційної анізотропії починають поступово зменшуватись по досягненні 40 років.

Багаторічний досвід провадження УЗДС у повсякденній клінічній практиці дозволив дійти висновку, що вікові зміни стінок МАГ і церебральна гемодинаміка неспецифічні: потовщення комплексу інтима-медіа; уповільнення лінійного (V_s) і об'ємного ($TcVBF$) току крові; зростання індексів опору (RI, PI) [31, 34, 46, 83]. Зазначені зміни розпочинаються у 40-річних здорових людей й поступово поглиблюються протягом усього життя [5, 15, 38, 46]. До речі, деякі дослідники вважають, що темпи реорганізації церебральної гемодинаміки при природному старінні в середньому віці більші, ніж в похилому [102, 166]. Натомість ці гіпотези дотепер не мають переконливих доказів.

Показники церебральної тканинної перфузії (МДКТ, МРТ, ОФЕКТ, ПЕТ) із віком також поступово зменшуються [30, 123, 234]. Такої думки тримаються всі дослідники, однак ряд запитань стосовно першочергово зменшення кровотоку в лобних і скроневих (гіпокамп, мигдалик) частках та компенсаторного динамічного його перерозподілу при збудженні певних центрів, у тому числі й в процесі реалізації механізмів когнітивного резерву [30,234], досі лишаються без відповіді. Найімовірніше, провідну роль у розробці цієї наукової проблеми відіграють функціональні МРТ і ПЕТ дослідження [18, 30, 74, 234].

Достеменно невідомо, але серед фахівців поширена думка, що людина досягає піку пізнавальної діяльності в 25-30 років [181]. Перші прояви «когнітивного згасання», за даними різних дослідників, з'являються в інтервалі 30-50 років та мають тенденцію до омолодження [21, 75, 80].

Більшість фахівців дотримуються думки, що саме здатність до набуття нових знань і навичок, поступово втрачаються протягом всього періоду зрілості, що стає особливо помітним у літніх людей [21, 90]. Цю теорію, однак, все частіше критикують опоненти, які, посиляючись на результати широкомасштабних лонгітудних досліджень, доводять, що в осіб із високим освітнім рівнем при систематичному тренуванні багато інтелектуальних здібностей продовжують наростати, принаймні до 70-ти років. Це стосується як кристалізованого так і мінливого інтелекту [80, 198].

Дотепер остаточно не з'ясовано, з якого саме домену починається «когнітивний спад». Група вчених із США на чолі з С.Н. Nagada [155] вважають, що вже на третьому десятиріччі життя першими уповільнюються обробка інформації та мова. Ці зміни в подальшому негативно позначаються на інших пізнавальних функціях.

Вікові особливості домену уваги характеризуються поступовою втратою здатності зосереджуватись на певній інформації в навколишньому середовищі та/або на декількох завданнях одночасно (вибіркова або довільна увага) [155]. Здатність мовлення, в цілому, не втрачається з віком, а словниковий запас навіть покращується. Натомість із часом у людини поступово погіршується здатність до пошуку та генерації слів певної категорії (літери, назви тварин) за певний проміжок часу [219, 227].

Візуально-просторові функції в частині забезпечення дво- та тривимірного відтворення простору з часом погіршуються, а здатність розпізнавати знайомі предмети (предмети побуту або обличчя) і спроможність оцінювати розташування об'єктів поодиноці та по відношенню до інших об'єктів залишаються інтактними [155, 192].

Раннє визначення мнестичних розладів надзвичайно важливе для діагностики деменції, хвороби Альцгеймера та ряду тяжких психічних недугів. Згідно висновків М. Ronnlund et al., з віком погіршуються обидві складові декларативної пам'яті. Епізодична (автобіографічна) - демонструє повільний спад, починаючи від 40-50 років; семантична (використання мови й практичних навичок) – втрачається у літніх осіб. Недекларативна пам'ять знаходиться поза усвідомленням людини. На відміну від декларативної, вона залишається незмінною протягом усього життя [216].

Закінчуючи аналіз наукових публікацій, що присвячені віковим особливостям когнітивних функцій, слід позначити властиві їм методологічні проблеми. Серед таких – обмеження коректного формування когорт похилого віку та суттєві відмінності між когортами. Зокрема, представники покоління, що бере початок з 1940-1950-х років, має зовсім інакший життєвий досвід, ніж народжені на межі тисячоліття (1990 – 2000 рр.) [155, 181, 219].

Лонгітудні (поздовжні) дослідження також не позбавлені недоліків. Значно ускладнює вивчення нормального старіння помилкове залучення до групи спостереження осіб із недіагностованими ранніми когнітивними порушеннями. Тривале спостереження популяції з часом зазнає виснаження – у дослідженні залишаються найздоровіші, найбільш освічені, фінансово забезпечені суб'єкти, які мають найвищий рівень когнітивних тестів на початковому етапі [85, 155, 181, 219, 244].

1.4 Вплив факторів ризику, що модифікуються (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, радіаційне опромінення), на перебіг церебральної хвороби малих судин

Виявлені дотепер фактори ризику тяжкості та прогресування ЦХМС є, насамперед, судинними і кардіометаболічними [87, 170]. Серед них чільне місце посідає артеріальна гіпертензія. Когнітивні порушення та розвиток деменції в хворих на АГ патогенетично пов'язують із притаманними церебральній хворобі малих судин ГІГБГМ, ЛІ, РПВП і ЦМКВ [55]. Вплив підвищеного артеріального

тиску на процеси атрофії білої речовини великих півкуль та специфічні зміни її перивентрикулярних зон потребують подальшого вивчення [225].

При АГ хворі висловлюють скарги на погіршення пам'яті, концентрації уваги й уповільнення мислення, які можуть бути маніфестацією КП. А втім, самі тільки скарги не мають самостійного значення в діагностиці когнітивних порушень, бо в третини таких пацієнтів у процесі нейропсихологічних досліджень не виявляють будь-яких відхилень від вікової норми. Напроти, у старших людей, які багато років хворіють на АГ й не скаржаться на ментальні розлади, за допомогою скринінгових тестів МоСА або MMSE діагностують ПКП [55, 60].

Негативний вплив артеріальної гіпертензії на когнітивні функції був помічений ще в середині минулого сторіччя [200, 230, 243]. Відтоді проведено чисельні проспективні лонгітудінальні дослідження, які довели існування взаємозв'язку між підвищеним АТ, судинними когнітивними порушеннями і хворобою Альцгеймера [172]. Висновки вчених із США, Фінляндії, Швеції та Південно-Східної Азії виявились практично ідентичними: хворі на АГ середнього віку мають у 3-6 разів більший ризик розвитку деменції або ХА в подальшому житті, а найбільш чутливими до ураження доменами є абстрагування, виконавча функція, пам'ять і швидкість обробки інформації [173, 243, 252].

Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2-го типу зустрічаються у своєму небезпечному поєднанні з частотою, наближеною до 350 випадків на 100000 дорослих мешканців нашої планети [91]. Обидва захворювання є взаємно обтяжливими станами, які одночасно спрямовані на декілька органів-мішеней. Серед таких перебувають й судини головного мозку [97]. Асоційованим з АГ і ЦД2 енцефалопатіям притаманний тривалий латентний період із невиразною неврологічною симптоматикою, легкими та помірними когнітивними порушеннями [201]. Особливу увагу дослідників привертає проблема так званої «діабетичної мікроангіопатії», що характеризується утворенням «німих інфарктів» та більш тяжким перебігом симптомного мозкового інсульту [67].

Патогенетичними механізмами розвитку когнітивних порушень і деменції у хворих на ЦД2 вважають порушення нейрогенезу, втрату цілісності ГЕБ, системне запалення, гіпер- і гіпоглікемію, інсулінорезистентність, дисфункцію судин мікроциркуляторного русла та гіперпродукцію глюкокортикостероїдів [97, 182, 201]. В основі мікроструктурної дезорганізації білої речовини головного мозку хворих на цукровий діабет 2-го типу перебувають процеси специфічної нейродегенерації (первинна – за рахунок глікування білків; вторинна – внаслідок макрофаг-залежного запалення) [52]. МРТ- ознаками таких змін є достовірне зростання тягаря ХМС за рахунок утворення чисельних субкортикальних гіперінтенсивних осередків .

Серед сучасних наукових розробок, що присвячені змінам когнітивного стану хворих на АГ і ЦД2, найбільш повними є вітчизняні дослідження Н.Ю. Бачинської та О.О. Копчак [5]. Вчені виявили особливості формування інтелектуально-мнестичних змін у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом (МС) у віковому аспекті. При помірних когнітивних порушеннях і МС у середньому та похилому віці вони спостерігали погіршення короткочасної пам'яті, уваги та зменшення швидкості обробки інформації; в старечому віці додатково констатували порушення орієнтації в часі.

Лонгітудинальні дослідження О.О. Копчак [34] довели, що поєднання дисциркуляторної енцефалопатії та метаболічного синдрому сприяє зростанню темпів поглиблення когнітивного дефіциту та його трансформуванню в деменцію.

З огляду на загальносвітову статистику, вплив іонізуючого випромінення - далеко не найчастіший серед факторів ризику розвитку цереброваскулярної патології. Тим часом, після Чорнобильської катастрофи, для мешканців України [16, 157] й прилеглих до аварійної АЕС територій Північно-Східної Європи цей патогенетичний чинник набув особливого значення [2, 21, 41, 42]. Прогресивне зростання числа та тяжкості когнітивних порушень у цієї категорії хворих більшість дослідників визнають основним клінічним проявом церебральної мікроангіопатії. Розвиток ПКП та інвалідної деменції в учасників ліквідації аварії

на ЧАЕС може бути наслідком впливу різних медіаторів. Окрім прямого або опосередкованого пошкодження ендотелію та активації пероксидаз, розглядають психогенні фактори реальної загрози для життя і здоров'я; перенесену професійну напругу; наступний спосіб життя [25, 79, 157]. Вивчення патогенезу ЦХМС в УЛНА на ЧАЕС також ускладнює 35-річний період, що минув з дня катастрофи, який характеризується зменшенням медичних аспектів аварії й статистичної потужності ефектів, що вивчаються [14].

Серед одиничних публікацій з проблеми впливу радіаційного опромінення на перебіг ЦХМС [16] особливо вирізняються звіти про наукове дослідження І.М. Левашкіної [41, 42]. При порівнянні групи хворих на дисциркуляторну енцефалопатію 1-2 ст. (АГ та ЦД2), що зазнали дії іонізуючого випромінювання, з аналогічною когортою обстеження без радіаційного чинника, дослідниця довела, що в УЛНА на ЧАЕС спостерігаються більш виразні атрофічні зміни головного мозку та більш поширені гіперінтенсивні осередки в глибокій білій речовині великих півкуль. Вченій також вдалося встановити наявність кореляційних зв'язків між когнітивними порушеннями та зменшенням коефіцієнта фракційної анізотропії у провідних трактах передніх ніжок внутрішньої капсули, лобних і скроневих часток головного мозку.

На підставі аналізу наукових публікацій, що присвячені віковим особливостям когнітивних порушень у пацієнтів із ЦХМС, дійшли наступних висновків:

1. Проблема, яку було обрано для дисертаційного дослідження є актуальною, оскільки, незважаючи на загрозливий наслідки церебральної хвороби малих судин, її рання клініко-інструментальна діагностика не привернула належної уваги вчених.

2. Предметом переважної більшості відомих досліджень були:

- а) ЦХМС середнього й тяжкого ступеня (ДЕП 2-3 ст.), постінсультні стани;
- б) нейровізуалізаційні критерії прогнозу ГПМК, ХА та деменції в осіб похилого і старечого віку;

в) вікові відмінності ЦХМС і когнітивних порушень з точки зору загальної тривалості хвороби, а не в аспекті особливостей її маніфестації в середньому або похилому віці.

3. На сучасному етапі розвитку медичної науки існують об'єктивні передумови для створення методологічних засад ранньої діагностики ЦХМС, що враховують вік пацієнтів та наявність факторів ризику, що модифікуються. До таких належать:

а) існування консенсусу стосовно визначення, класифікації та нейровізуалізаційних ознак ЦХМС;

б) наявність ефективних когнітивних шкал, які призначені для скринінгу та визначення доменної належності недементних когнітивних порушень;

в) запровадження нових нейровізуалізаційних технологій, які дозволяють здійснити молекулярні (дифузійні) дослідження та отримати зображення зі субміліметровою роздільною здатністю.

ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 1:

Семьонова ОВ. Церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення. Radiation Diagnostic. Radiation Therapy. 2021; 4 (12):35-60 <https://doi.org/10.3736/2707-07002021-4>.

РОЗДІЛ 2.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу

З метою дослідження особливостей перебігу церебральної хвороби малих судин, залежно від віку, в якому її діагноз встановлено вперше (середній або похилий – за класифікацією ВООЗ у перегляді 2015р.), зі загальної сукупності обстежених (110 осіб) сформовано 4 групи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл досліджуваних за групами та демографічними ознаками

| Характеристика груп | СВ (n= 34) | | КГСВ (n= 19) | | ПВ (n = 37) | | КГПВ (n = 20) | |
|--------------------------------------|---------------|-------|-----------------|-------|----------------|-------|------------------|-------|
| | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж |
| Вік (M±SD) | 52,5±8,1 | | 50,9±5,6 | | 68,2±8,2 | | 65,4±5,7 | |
| Гендерна належність n % | 24 | 10 | 14 | 5 | 20 | 17 | 12 | 8 |
| | 70,6% | 29,4% | 73,7% | 26,3% | 54,1% | 45,9% | 60,0% | 40,0% |
| Рівень освіти (n/%) | Вища | | С/спец. | | Середня | | | |
| СВ | 21 (60,8%) | | 13 (38,2%) | | 0 | | | |
| КГСВ | 13 (68,4%) | | 4 (21,1) | | 2 (10,5) | | | |
| ПВ | 21 (56,8%) | | 11 (29,7%) | | 5 (13,5%) | | | |
| КГПВ | 14 (70,0%) | | 4 (20,0%) | | 2 (10,0%) | | | |

До контрольних груп: контрольна група середнього (КГСВ: n= 19) і похилого віку (КГПВ: n= 20) після комплексного обстеження віднесено 39 практично здорових осіб, без анамнезу і клініко-нейровізуалізаційних ознак патологічних змін головного мозку та вищої нервової діяльності. Результати їх досліджень покладено в основу вивчення вікових особливостей когнітивних

функцій, церебральної гемодинаміки та структури глибокої білої речовини головного мозку (див. Розділ 3).

Спостереження основних груп досліджуваних: СВ (середній вік: $n=34$) і ПВ (похилий вік: $n=37$) відповідали наступним критеріям:

- вік пацієнтів: діагноз ЦХМС встановлено вперше у період від 44 – до 59 років (СВ) та від 60 до 75 років (ПВ);
- вперше встановлений діагноз артеріальної гіпертензії (1-2 ст., I-II ст.; тривалість хвороби - до 10 років) у віковій періоді 44-59 р. та 60 -75 р.;
- клінічні ознаки ЦХМС типу СНАМА, що відповідають I-II стадіям дисциркуляторної енцефалопатії без домінуючих (дискоординаційний, пірамідний, аміостатичний та ін.) неврологічних синдромів;
- суб'єктивні та помірні когнітивні розлади, що виявлені при нейропсихологічних дослідженнях;
- початкові ознаки атеросклерозу брахіоцефальних судин за даними УЗДС;
- ранні візуальні МРТ- ознаки ЦХМС відповідно до критеріїв STRIVE [256]: РПВП, ГІГБГМ, ГПВГБГМ, одиничні ЛІ.

Критерії виключення з дослідження визначені як такі:

- вік пацієнтів: менше від 44 та більше за 75 років;
- встановлений діагноз артеріальної гіпертензії (3 ст., III ст.; тривалість хвороби понад 10 років);
- церебральні інсульти, пухлини та наслідки значних травматичних пошкоджень головного мозку;
- демієлінізуючі захворювання, хвороба Альцгеймера;
- ЦХМС інших типів (ЦАА, CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі, ЦХМС при мутації гена COL4A1, ХМС запальної та імунологічної природи, венозний колагеноз та інші варіанти);

- клінічні ознаки ЦХМС типу СНАМА, що відповідають II-III стадіям дисциркуляторної енцефалопатії;
- деменція;
- атеросклероз брахіоцефальних судин із гемодинамічно значимими стенозами, що виявлені при УЗДС;
- виразні візуальні МРТ- ознаки патології головного мозку;
- протипоказання для провадження МРТ.

Розподіл спостережень за груповою належністю та демографічними ознаками, який викладено в таблиці 2.1, свідчить про можливість адекватного порівняння результатів досліджень.

Діагноз артеріальної гіпертензії I-II стадії 1-2 ступеня з ознаками ЦХМС типу СНАМА встановлено 55 (77,5%) хворим у неврологічних відділеннях Національного військово-клінічного центру «Головний клінічний госпіталь» МО України та ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

В 16 (22,5%) випадках АГ виявлено вперше після нейровізуалізаційного обстеження при самозверненні до ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

У групі пацієнтів середнього віку з контрольованою АГ артеріальний тиск становив $135,8 \pm 9,6$ (САТ) та $89,4 \pm 5,9$ мм рт. ст. (ДАТ). Відповідні показники для старших за 60 років хворих перебували на рівні $141,0 \pm 10,4$ та $91,1 \pm 7,7$ мм рт. ст., відповідно (табл. 2.2).

Когорта спостережень неконтрольованої АГ представлена пацієнтами з незадовільною прихильністю до лікування. Слід відзначити, що, навіть при нерегулярній та/або неадекватній терапії (аж до повної відмови від неї), АТ у залучених до основної групи спостереження хворих не досягав надто високих рівнів (СВ: $144,5 \pm 12,4$ (САТ) і $92,6 \pm 7,7$ мм рт. ст. (ДАТ); ПВ: $167,3 \pm 13,1$ (САТ) і $98,8 \pm 10,1$ мм рт. ст. (ДАТ)).

Таблиця 2.2 – Відомості про захворювання пацієнтів на АГ

| Групи | | СВ (n = 34) | | ПВ (n = 37) | |
|--|------------|-------------|-------|-------------|-------|
| Число спостережень | | Абс. | % | Абс. | % |
| Стадія АГ | Ступінь АГ | | | | |
| I | | 26 | 76,5 | 6 | 16,2 |
| | 1 | 26 | 100,0 | 6 | 100,0 |
| II | | 8 | 23,5 | 31 | 83,8 |
| | 1 | 5 | 14,7 | 6 | 19,4 |
| | 2 | 3 | 8,8 | 25 | 80,6 |
| Контрольована АГ | | 29 | 85,3 | 23 | 62,2 |
| Неконтрольована АГ | | 5 | 14,7 | 9 | 24,3 |
| Тривалість захворювання на АГ (роки) M± SD | | 4,2 ± 3,7 | | 7,3 ± 4,6 | |

Результати клініко-неврологічного обстеження пацієнтів містить таблиця 2.3.

Таблиця 2.3 – Результати клініко-неврологічного обстеження хворих

| Групи | СВ (n = 34) | | ПВ (n = 37) | |
|---|-------------|------|-------------|-------|
| Число спостережень | Абс. | % | Абс. | % |
| Суб'єктивні ознаки | | | | |
| Головний біль та/або відчуття важкості в голові | 11 | 32,4 | 34 | 91,9 |
| Загальна слабкість | 29 | 85,3 | 37 | 100,0 |
| Підвищена втомлюваність | 11 | 32,4 | 35 | 94,6 |
| Емоційна лабільність | 27 | 79,4 | 30 | 81,1 |
| Запаморочення | 3 | 8,8 | 9 | 24,3 |
| Об'єктивні ознаки | | | | |
| Анізорефлексія | 7 | 20,6 | 12 | 42,4 |
| Вестибулярна атаксія | 11 | 32,3 | 24 | 64,7 |
| Симптоми орального автоматизму | 8 | 23,5 | 19 | 51,4 |
| Астенічний синдром | 11 | 32,3 | 35 | 94,6 |

Наведені в таблиці 2.3 дані свідчать про цілком закономірне зростання з віком частоти як суб'єктивних так і об'єктивних проявів цереброваскулярного захворювання.

У групі молодших від 60 років пацієнтів превалювали скарги на загальну слабкість та емоційну лабільність (85,3% і 79,4% спостережень). У хворих похилого віку в діапазоні 81,1 – 100,0% випадків перебувала частота всіх суб'єктивних ознак ЦХМС, за винятком запаморочень (24,5%).

За результатами неврологічного обстеження, у т. ч. тестування за допомогою розробленої для оцінки рухових порушень при ЦХМС шкали PEPS (Pyramidal and extrapyramidal scale) [23, 64], в обстежених хворих виявлено: анізорефлексію (СВ – 20,6%; ПВ – 42,4% спостережень), вестибулярну атаксію (СВ – 32,3%; ПВ – 64,7% спостережень) і симптоми орального автоматизму (СВ – 23,5%; ПВ – 51,4% спостережень). Формування астеничного синдрому констатовано у 32,3% досліджуваних основної групи середнього віку та майже в усіх (94,6%) старших за 60 років пацієнтів.

Для вирішення завдань стосовно особливостей ранньої діагностики ЦХМС у хворих на цукровий діабет 2 типу та в осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінення, додатково створено відповідні основні та контрольні групи (АГ+ЦД2: n=22, АГ: n=25 та КГ: n =15; АГ+ІО: n=20, АГ: n=25 та КГ: n=15). Детальну характеристику зазначених спостережень викладено в Розділі 6.

2.2 Методи дослідження

Всі пацієнти та досліджувані контрольних груп піддані ретельному клініко-неврологічному (анамнез, фізикальне обстеження, клініко-неврологічний огляд) та лабораторному (загальні аналізи крові та сечі; біохімічний аналіз крові (показники функції печінки, нирок, ліпідний та глікемічний профіль, електроліти); коагулограма; аналіз гормонів щитоподібної залози; визначення

концентрації вітаміну В12 та фолієвої кислоти; серологічні дослідження (сифіліс, ВІЛ та інші нейроінфекції)) обстеженню.

За показаннями виконували дослідження ліквора (загальний аналіз, серологічний, визначення рівня тау-протеїну та β -амілоїда). Детальну характеристику нейропсихологічних та нейровізуалізаційних методів дослідження викладено у наступних підрозділах.

2.2.1 Нейропсихологічне обстеження

На підставі аналізу відомих способів оцінки когнітивного статусу людини [21, 39, 90, 206] обрано ряд тестів, що відповідають меті та завданням даного наукового дослідження:

а) MMSE - опитувальник для первинної оцінки когнітивних функцій і скринінгу їх порушень. Шкала містить ряд питань, що спрямовані на визначення розладів пам'яті, уваги, сприйняття, орієнтації в часі та просторі, здатності до письма та рахування. Максимальна оцінка тесту – 30 балів (норма: 28-30 балів), Сума 24 – 27 балів відповідає помірним когнітивним порушенням (ПКП). Менша бальна оцінка характеризує різні ступені деменції (від 20 до 23 — легка, від 11 до 19 — помірна, до 10 — тяжка). Отримані зі застосуванням MMSE результати вважаються недостатньо чутливими в ранній діагностиці ментальних розладів, проте визнані цілком адекватними для характеристики дементних станів [154].

б) MoCA – шкала, що розроблена для швидкого скринінгу м'яких (легкі та помірні) когнітивних порушень [171]. За її допомогою оцінюють увагу, здатність до концентрації, виконавчі функції, оптико-просторову діяльність, пам'ять, мовлення, концептуальне мислення, рахунок, орієнтованість. Обстеження пацієнта триває близько 10-15 хвилин. Максимальна кількість балів – 30; норма перебільшує 26 балів. Якщо тривалість формальної освіти досліджуваного менша 12 років, - при підрахунку результату додається один бал.

В даному дослідженні застосовано опитувальник МоСА у перегляді Р. Julayanont, M. Brousseau, H. Chertkow et al., [171] та N. Carson, L. Leach, K.J. Murphy [111]. Обчислювали сумарний бал Σ МоСА та бальні оцінки в когнітивних доменах: орієнтації (orientation - OIS), уваги (attention - AIS), мови (language - LIS), візуально-просторової функції (visuospatial function - VIS), пам'яті (memory - MIS) та виконавчої функції (executive function - EIS):

- Оцінку Σ MIS здійснювали шляхом додавання кількості слів, що запам'ятовуються під час вільного відкладеного відтворення (від 0 до 5 балів).
- Сума Σ EIS була результатом додавання балів модифікованого тесту копіювання геометричних фігур, креслення годинника, називання цифр по зростанню й у зворотному порядку, натискання букви А, віднімання серійного 7, вільного володіння літерами та абстракції (від 0 до 13 балів).
- Сумарний візуально-просторовий індекс (Σ VIS) визначали додаванням оцінок копіювання куба, креслення годинника та називання (0 – 7 балів).
- Оцінка індексу мовлення (Σ LIS) – сума балів від називання, повторення речень і вільного володіння літерами (від 0 до 6).
- Σ AIS отримували через додавання балів наданих за називання цифр по зростанню й у зворотному порядку, натискання букви А, віднімання серійного 7, повторення речення та негайного відтворення слів (від 0 до 18).
- Σ OIS була розрахована як сума балів для розділу орієнтації МоСА з оцінкою від 0 до 6.

в) SSR і PhSR - тести оцінки семантичної і фонетичної швидкості мови. Вони надають можливість поглибленого вивчити стан когнітивних доменів LIS, MIS і EIS [154]. Тест PhSR є числом названих протягом 1 хвилини іменників, що починаються на літеру «С» (норма - більше 10 балів); SSR - числом названих протягом 1 хвилини тварин (норма – більше 17 балів).

г) FAB - (Frontal Assessment Battery, укр. - батарея тестів для оцінки лобної

дисфункції) застосована як така, що з датою оцінити виконавчі функції при порушеннях кортикально-субкортикальних зв'язків у хворих на цереброваскулярну патологію [111]. Шкала складається з 6 блоків – абстрактне мислення (концептуалізація), фонетична швидкість мови, динамічний праксис, проста реакція вибору, ускладнена реакція вибору, дослідження хапального рефлексу. Кожний блок оцінюється у балах від 0 до 3, максимальна сума - 18 балів. Σ FAB від 16 до 18 вважали нормою, від 12 до 15 – помірними когнітивними порушеннями, менше 11 балів – деменцією [90, 154].

2.2.2 Нейровізуалізаційні дослідження

2.2.2.1 Ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) судин голови/ший

УЗДС посідає одне з чільних місць серед інструментальних методів діагностики цереброваскулярних захворювань [5, 15, 38, 83]. Дотепер у результаті чисельних наукових розробок, що тривають більш ніж чверть століття, практично вичерпно досліджено вікові особливості кровопостачання головного мозку та гострі й хронічні його порушення у хворих на АГ [38, 102, 166].

У даному науковому дослідженні УЗДС провадили з метою оцінки інтегральних показників швидкості церебрального об'ємного кровотоку ($T_c VBF$ – Total cerebral volume blood flow) та виключення наявності гемодинамічно значимих стенооклюзуючих процесів. Задля уникнення негативного впливу високого артеріального тиску на результати, - обстеження здійснювали при офісних показниках САТ = 140 ± 10 мм рт. ст., ДАТ ≤ 90 мм рт. ст..

Дослідження виконували зі застосуванням сканера «Aplio-500» (Toshiba) датчиками частотою 7,5 і 2,5 МГц. Під час сканування оцінювали характер ходу судин, стан судинної стінки, розміри і структуру атероматозних бляшок (за наявності).

Об'ємна швидкість кровотоку — кількість (об'єм) крові, що проходить через певну судину за одиницю часу (л/хв). Показник загального церебрального об'ємного кровотоку обчислено як суму VBF через обидві внутрішні сонні та

обидві хребтові артерії ($TcVBF = VBF_{rICA} + VBF_{lICA} + VBF_{rVA} + VBF_{lVA}$).

2.2.2.2 Мультипараметрична магнітно-резонансна томографія

MPT проводили на томографі «Ingenia» (Philips) з індукцією магнітного поля 3T в режимах: AX T₂WI, DWI(b 1000), SG T₂WI, SG 3D Brain FLAIR SHC, COR T₂WI, AX sT₁WI 3D tra, VEN BOLD, DTI medium iso SENSE. Постпроцесинг дифузійно-зважених зображень із мультипланарними реконструкціями виконували за допомогою SOFTWARE «IntelliSpacePortal MR Fibertrac».

Візуальні MPT- ознаки ЦХМС (рис. 2.1): розширення периваскулярних просторів (РПВП), гіперінтенсивність перивентрикулярної глибокої білої речовини головного мозку (ГПВБРГМ); гіперінтенсивність глибокої білої речовини головного мозку (ГГБРГМ); лакунарний інфаркт (ЛІ); церебральні мікрокрововиливи (ЦМКВ) характеризували відповідно Стандартам опису судинних змін при нейровізуалізації (STRIVE) [256]. Принципи віртуальної реконструкції провідних трактів, вибору ROI та обчислення дифузійних коефіцієнтів представлено на рисунку 2.2.

В процесі виконання дисертаційної роботи розроблено та запроваджено модифіковану для ранньої MPT діагностики церебральної хвороби малих судин бальну шкалу обчислення тягаря ЦХМС (ТЦХМСр) (табл.2.4) [17].

Оцінку MPT- зображень за стандартами STRIVE і шкалою ТЦХМСр співставлено з традиційними градаціями Fazekas Scale. Скринінг на наявність атрофії глибокої білої речовини головного мозку здійснювали через розрахунок Індекса Еванса (ІЕ: відношення максимальної відстані між латеральними стінками передніх рогів бокових шлуночків на рівні їх келихоподібних розширень до максимальної відстані між внутрішніми пластинками тім'яних кісток x 100).

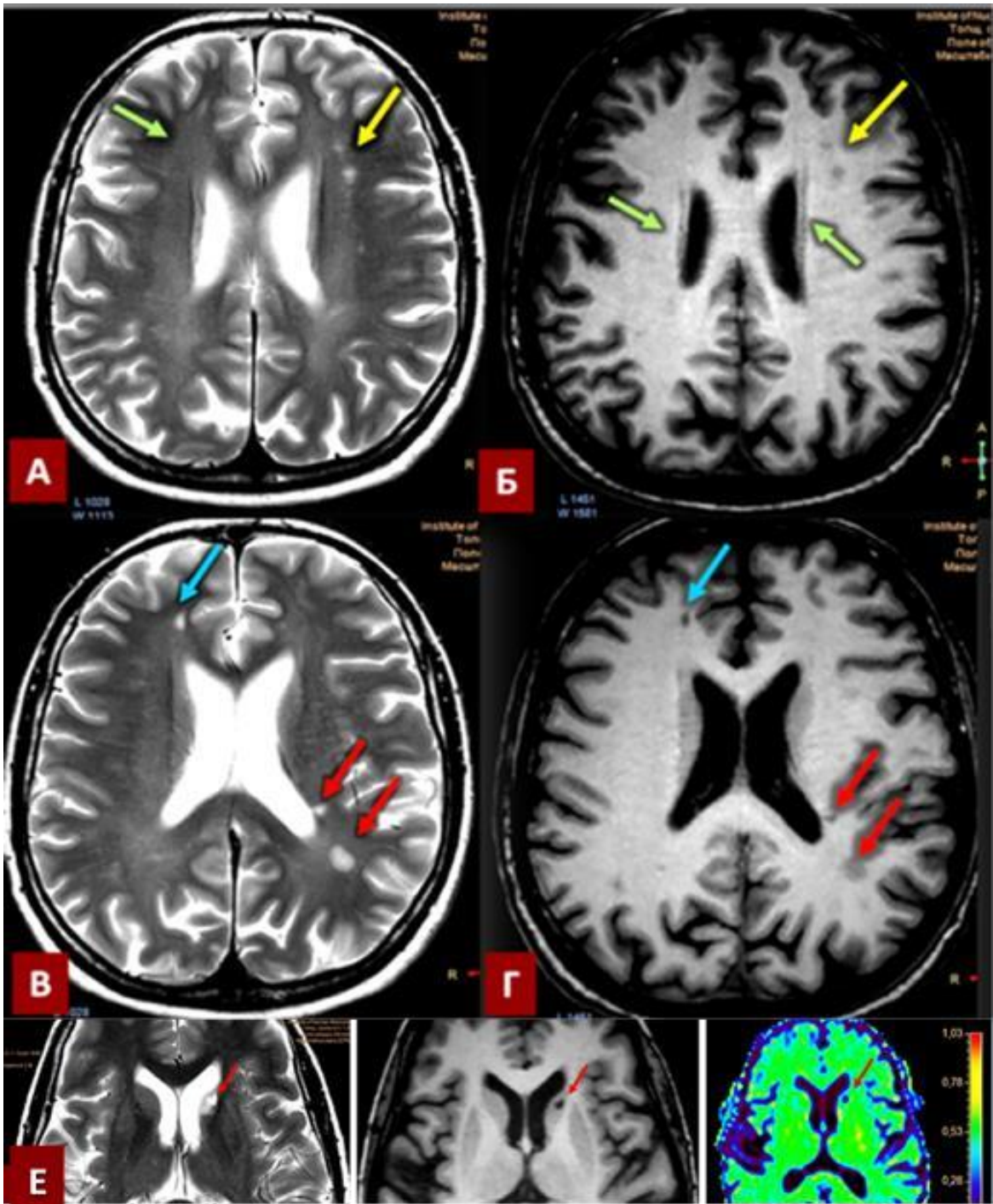


Рисунок 2.1 - Візуальні МРТ- ознаки ЦХМС (T_2WI , T_1WI): ГПВГБРГМ - помірно (до 4,5) гіперінтенсивне “halo” (А,Б - зелені стрілки); РПВП - криблюра в лівій ПФД діаметром 6,62 мм (В, Г, Д – сині стрілки); ГІГБРГМ – субкортикальні осередки правої ПФД (А, Б – жовті стрілки): ЛІ в ГБРГМ праворуч 4,24 і 10,22 мм в діаметрі (В, Г, Д – червоні стрілки). (T_2WI , T_1WI , DWI): наслідки ЛІ в перивентрикулярній ГБРГМ праворуч (Е).

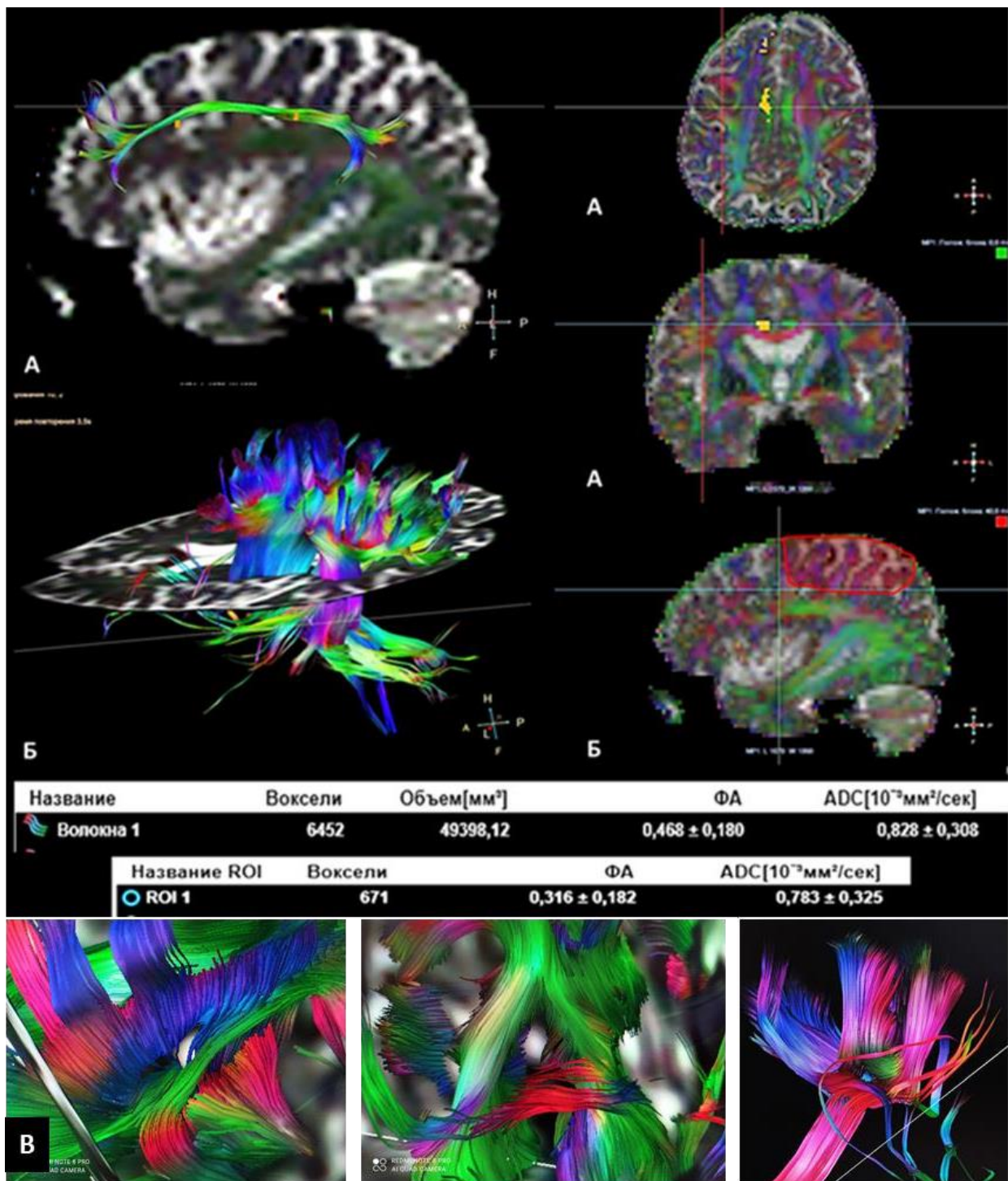


Рисунок 2.3 – DTI MR- трактографія (SOFTWARE «IntelliSpacePortal MR Fibertrac»): А - реконструкція лівого поясу із визначенням ФА і MD (волокна); Б - реконструкція провідних шляхів лівої тім'яної ROI (Б) із визначенням ФА і MD (ROI); В – реконструкція волокон провідних трактів в проекції гіперінтенсивних осередків ГБРГМ.

Таблиця 2.4 – Шкала визначення ТЦХМСр

| Ознака | Бал | Критерії |
|-----------------|-----------|---|
| РПВП | 0 | не візуалізуються, або візуалізуються одиничні (до 5 у кожній півкулі) до 3мм в діаметрі |
| | 1 | множинні (6 – 20), < 3мм в діаметрі |
| | 2 | множинні (> 20), > 3мм в діаметрі, локалізовані у БРГМ |
| | 3 | множинні (> 20), > 3мм в діаметрі, локалізовані у БРГМ та базальних гангліях |
| ГПВГБРГМ | 0 | зміни відсутні |
| | 1 | гіперінтенсивні “ковпачки” або тонкі (до 3 мм) лінії |
| | 2 | помірне (до 5 мм) гіперінтенсивне “halo” |
| | 3* | перивентрикулярні гіперінтенсивні зони > 7мм із нерівними контурами та поширенням на глибокі відділи БРГМ |
| ГГБРГМ | 0 | зміни відсутні |
| | 1 | одиничні фокуси до 5 мм в діаметрі |
| | 2 | множинні точкові фокуси до 10 мм в діаметрі |
| | 3 | множинні точкові фокуси зі залученням базальних гангліїв та/або гіперінтенсивні осередки, тенденція до консолідації |
| | 4* | поширені консолідовані гіперінтенсивні осередки |
| ЛІ | 0 | зміни відсутні |
| | 3 | одиничний осередок |
| | 6 | 2 осередки |
| | 9* | ≥ 3 осередків |

Примітки: * - Оцінки ГГБРГМ = 4 бали; ГПВГБРГМ = 3 бали; ЛІ = 9 балів – не відповідають раннім ознакам ЦХМС.

Максимальний показник Σ ТЦХМСр не повинен перебільшувати 14 балів.

Кількісну оцінку ступеня порушення мікроструктури БРГМ надавали за допомогою показників ізотропної (коефіцієнт середньої дифузії, MD – англ.) та анізотропної дифузії (коефіцієнт фракційної анізотропії – FA англ.).

Відомо, що коефіцієнт фракційної анізотропії характеризує дифузію молекул води уздовж нервових волокон. При пошкодженні мієлінової оболонки, руйнуванні та/або просторових відхиленнях аксонів FA зменшується. MD, визначений в зоні інтересу, характеризує сферичну дифузію молекул води у міжклітинних просторах. Його збільшення свідчить про розрідження структури БРГМ. Визначений у нервових пучках волокон коефіцієнт відображає радіальну дифузію, ступінь якої зростає при руйнуванні мієлінової оболонки аксонів [101, 117, 132, 193].

Спираючись на ці положення, визнали доцільним обчислити FA та MD:

- безпосередньо у волокнах основних асоціативних (верхній поздовжній пучок - ВПП, пояс - П, гачкуватий пучок ГП, нижній поздовжній пучок) і комісуральних трактів (коліно і валик мозолистого тіла - КМТ і ВМТ);
- в зонах інтересу (ROI), які пов'язані з когнітивними функціями (префронтальна ділянка - ПФД, орбітофронтальна ділянка - ОФД, тім'яна, потилична, скронева ділянки – ТД, СД, ПД) та є «критичними» для ранніх проявів ЦХМС (передні перивентрикулярні ділянки – ППВД, семіовальні центри – СОЦ, смугасте тіло – СТ, таламус – Т).

2.3. Методи статистичної обробки даних

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com [40, 53].

Нормально розподілені дані були представлені у вигляді середнього значення та середнього квадратичного відхилення ($\text{mean} \pm \text{SD}$). Оскільки у більшості випадків закон розподілу показників відрізнявся від нормального

($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), - для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Кореляційні зв'язки між параметрами визначали через розрахунок коефіцієнта біваріантної рангової кореляції за Спірменом (r_s). При $r_s = 0$ – зв'язок вважали відсутнім; значення $r_s = 0,1 - 0,29$ відповідали слабкому зв'язку; $0,3 - 0,49$ – помірному; $0,5 - 0,69$ – помітному; $0,7 - 0,9$ - високому. Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при $p \leq 0,05$.

Дослідження проведені у відповідності до стандартів “Належної клінічної практики” (Good Clinical Practice) і принципами Гельсінської Декларації. Учасники дослідження були ознайомлені з метою й основними положеннями дослідження та підписали письмово оформлену згоду на участь в ньому. Протокол дослідження схвалено комітетами з медичної етики ДУ «ІЯМПД НАМН України» та НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Одержані результати вважалися статистично значимими, якщо $p < 0,05$.

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ 2:

Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Семьонова ОВ. і співав. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2020.4.05>

(Автором особисто проведено клінічне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; запропоновано модифіковану для ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин бальну шкалу обчислення тягара ЦХМС (ТЦХМСр); здійснено віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів).

РОЗДІЛ 3.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНОГО СТАТУСУ, СТРУКТУРИ ТА КРОВОПОСТАЧАННЯ БІЛОЇ РЕЧОВИНИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

З метою з'ясування закономірностей природних (фізіологічних) вікових змін когнітивних функцій, об'ємного церебрального кровотоку та структури БРГМ сформовано дві групи обстежених. До групи контролю середнього віку (КГсв: 45 – 59 р., $M \pm SD = 50,9 \pm 5,6$ р.) залучено 19 практично здорових осіб, у т. числі: жінок – 5 (26,3%), чоловіків – 14 (73,4%). Контрольну групу практично здорових людей ($n = 20$) похилого віку (КГпв: 60 – 75 р., $M \pm SD = 65,4 \pm 5,7$ р.) склали 12 (60,0%) чоловіків і 8 (40,0%) жінок. За загальною тривалістю освіти (СВ: $14,5 \pm 2,8$ р.; ПВ: $14,6 \pm 3,1$ р.) та співвідношенням вища/середня спеціальна/середня освіта групи були статистично порівняними (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 — Розподіл досліджуваних контрольних груп за віком, гендерною належністю та рівнем освіти

| Характеристика груп | КГсв (n= 19) | | | КГпв (n = 20) | | |
|---------------------------|--------------------|----------|---------|---------------|----------|---------|
| | Вік ($M \pm SD$) | 50,9±5,6 | | | 65,4±5,7 | |
| Гендерна належність (n/%) | ч | ж | | ч | ж | |
| | 14/73,7% | 5/26,3% | | 12 /60,0% | 8/40,0% | |
| Рівень освіти (n/%) | Вища | С/спец. | Середня | Вища | С/спец. | Середня |
| | 13/68,4% | 4/21,1% | 2/10,5 | 14/70,0% | 4/20,0% | 1/10,0% |

Формування переліку відповідності обстежених груп здорових осіб певної вікової категорії виявилось непростим завданням, оскільки основним об'єктом дисертаційного дослідження обрані ранні недементні (суб'єктивні та помірні)

когнітивні порушення, що розвиваються на початкових стадіях церебральної хвороби малих судин. Задля досягнення максимально достовірного розмежування ознак за принципом норма/патологія ретроспективно проаналізовано дані проведених клініко-лабораторних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних обстежень усіх 110 досліджуваних.

На підставі отриманих результатів визначено наступні критерії включення до групи контролю середнього віку (КГСВ): вік – від 45 до 59 р.; відсутність АГ, інших серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань та патології, що є фактором ризику їх розвитку; вад розвитку, пухлин і травматичних пошкоджень головного мозку. За даними нейропсихологічних обстежень припустимою вважалася бальна оцінка: за шкалою MMSE – не менше 27; FAB – 16; MoCA – 26 балів. Нейровізуалізаційними критеріями відповідності групі обрано оцінку: за шкалою Fazekas (0-1); за модифікованою для ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин шкалою ТЦХМСр (Σ : 0-4; РПВП: 0-2; ГПВБРГМ : 0-1; ГПГБРГМ : 0-1).

Критерії відбору до контрольної групи похилого віку відрізнялись за нейропсихологічною оцінкою когнітивного статусу (шкала MMSE – не менше 25, FAB – 14, MoCA – 23 балів) та показниками ТЦХМСр (Σ - до 6; РПВП – до 3; ГПВБР - до 1; ГПГБРГМ – до 2 та не більше 2 балів за шкалою Fazekas).

У представників обох груп були відсутні скарги на погіршення розумової діяльності.

Порівняння результатів оцінки когнітивного статусу представників контрольних груп (табл. 3.2) демонструє достовірне зменшення у похилому віці як сумарної бальної оцінки Σ MoCA (Me – 24 проти 27; $p = 0,001$), так і окремих її складових (зорово-реконструктивні та виконавчі функції: $p = 0,04$; здатність до концентрації уваги (V): $p = 0,038$; (VI): $p = 0,043$; мова (VII): $p = 0,001$; абстракція (IX): $p = 0,008$). Також можна відзначити достовірно меншу бальну оцінку в доменах EIS ($p = 0,001$); VIS ($p = 0,002$); LIS ($p = 0,002$); AIS ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2 — Результати нейропсихологічних обстежень контрольних груп досліджуваних середнього та похилого віку

| Показник | | КГСВ (n = 19) | | КГПВ (n=20) | | p |
|---------------|---|---------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|------------------|
| | | Me | Q _I – Q _{III} | Me | Q _I – Q _{III} | |
| МОСА: | | | | | | |
| ➤ I | зорово-конструктивні та виконавчі функції | 4 | 3 – 5 | 5 | 5 – 5 | 0,004 |
| ➤ II | називання | 3 | 3 – 3 | 3 | 3 – 3 | >0,999 |
| ➤ III | пам'ять | 0 | 0 – 0 | 0 | 0 – 0 | >0,999 |
| ➤ IV | увага | 2 | 1,25 – 2 | 2 | 2 – 2 | 0,591 |
| ➤ V | увага | 1 | 1 – 1 | 1 | 0 – 1 | 0,038 |
| ➤ VI | увага | 3 | 3 – 3 | 3 | 3 – 3 | 0,043 |
| ➤ VII | мовлення | 2 | 1 – 2 | 1 | 1 – 1 | 0,001 |
| ➤ VIII | мовлення | 1 | 0 – 1 | 0 | 0 – 1 | 0,435 |
| ➤ IX | абстракція | 2 | 2 – 2 | 2 | 1 – 2 | 0,008 |
| ➤ X | відстрочене відтворення | 3 | 3 – 3 | 3 | 2 – 3,5 | 0,638 |
| ➤ XI | орієнтація | 6 | 6 – 6 | 6 | 6 – 6 | >0,999 |
| ➤ MOCA Σ | | 27 | 27 – 28 | 24 | 22,5 – 26 | 0,001 |
| ➤ EIS | | 12 | 12 – 12 | 10 | 9 – 11 | 0,001 |
| ➤ VIS | | 7 | 7 – 7 | 6 | 5 – 7 | 0,002 |
| ➤ LIS | | 5 | 5 – 6 | 4 | 4 – 5 | 0,002 |
| ➤ AIS | | 18 | 17 – 18 | 16 | 14,5 – 16 | <0,001 |
| ➤ OIS | | 6 | 6 – 6 | 6 | 6 – 6 | >0,999 |
| ➤ MIS | | 12 | 10,5 – 13 | 13 | 10 – 13 | 0,92 |
| SSR | | 16 | 13 – 22 | 16,5 | 14 – 23 | 0,632 |
| PhSR | | 9 | 7 – 11 | 9 | 7 – 12 | 0,989 |
| FAB Σ | | 18 | 17 – 18 | 16 | 14,5 – 17 | <0,001 |
| MMSE Σ | | 29 | 27 – 28 | 27 | 25,5 – 28 | 0,009 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Не встановлено різниці між групами за характеристиками називання (II), пам'яті (III, MIS), відстроченого відтворення інформації (X); орієнтації в часі та просторі (XI, OIS). Також не виявлено відмінностей результатів тестування семантичної (Me: 16,5 проти 16 балів; $Q_I - Q_{III}$: 7 – 12 проти 14 – 23; $p = 0,632$) та фонетичної (Me:= 9; $Q_I - Q_{III}$: 7 – 11 проти 7 – 12; $p = 0,989$) швидкості мови.

У КГ_{ПВ} достовірно меншими виявились суми балів за шкалами FAB (КГ_{СВ}: 18 (Me), 17-18 ($Q_I - Q_{III}$); КГ_{ПВ}: 16 (Me), 14,5-7 ($Q_I - Q_{III}$), $p < 0,001$) і MMSE (СВ: 29 (Me), 27-28 ($Q_I - Q_{III}$); ПВ: 27 (Me), 25,5-28 ($Q_I - Q_{III}$), $p < 0,009$).

Навіть несуттєві зміни в критеріях належності до контрольної групи похилого віку, порівняно зі середнім (табл. 3.3), об'єктивізувалися достовірною різницею індексів Еванса (КГ_{ПВ}: 0,26 (Me), 0,23-0,29 ($Q_I - Q_{III}$); КГ_{СВ}: 0,23 (Me), 0,2-0,25 ($Q_I - Q_{III}$), $p < 0,001$), сумарних балів за шкалою Fazekas (Me; 1 проти 0; $p < 0,001$) та тягаря церебральної хвороби малих судин (Me: 3,5 проти 2; $Q_I - Q_{III}$: 3- 7 проти 1-2, $p < 0,001$).

Таблиця 3.3 — МРТ показники ТЦХМС_р та ІЕ в контрольних групах середнього та похилого віку

| Показник | КГ СВ (n=19) | | КГ ПВ (n=20) | | p |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| | Me | $Q_I - Q_{III}$ | Me | $Q_I - Q_{III}$ | |
| Індекс Еванса | 0,23 | 0,2 – 0,25 | 0,26 | 0,23 – 0,29 | <0,001 |
| Fazekas Scale | 0 | 0 – 0,75 | 1 | 1 – 1 | 0,001 |
| ТЦХМС: РПВП | 1 | 1 – 1 | 2 | 2 – 3 | <0,001 |
| ТЦХМС: Г _{ПВГБРГМ} | 1 | 0 – 1 | 1 | 1 – 3 | <0,001 |
| ТЦХМС: Г _{ГБРГМ} | 0 | 0 – 0 | 1 | 0 – 1 | <0,001 |
| ТЦХМС: Σ | 2 | 1 – 2 | 3,5 | 3 – 7 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Оцінку кровопостачання головного мозку здійснювали за показником тотального церебрального об'ємного кровотоку (T_c VBF), який розраховували при УЗДГ брахіоцефальних та вертебральних артерій. У КГСВ він досягав $0,630 \pm 0,070$ (Me: 0,630; Q_I - Q_{III} : 0,570-0,680) л/хв, У групі контролю ПВ T_c VBF був достовірно нижчим - $0,551 \pm 0,06$ (Me: 0,540; Q_I - Q_{III} : 0,500-0,600) л/хв., ($p < 0,001$). Показники фракційної анізотропії, що отримані в процесі DTI MPT, наведені в таблицях 3.4 і 3.5.

Таблиця 3.4 — FA DTI MPT волокон асоціативних і комісуральних провідних шляхів головного мозку обстежених контрольних груп середнього та похилого віку

| Показник | КГСВ (n=19) | | КГПВ (n=20) | | <i>p</i> |
|----------------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|------------------|
| | Me | $Q_I - Q_{III}$ | Me | $Q_I - Q_{III}$ | |
| FA права півкуля ГМ | | | | | |
| ВПП | 0,499 | 0,493 – 0,502 | 0,432 | 0,413–0,440 | <0,001 |
| П | 0,532 | 0,499 – 0,542 | 0,422 | 0,408–0,436 | <0,001 |
| ГП | 0,485 | 0,482 – 0,494 | 0,422 | 0,410–0,439 | <0,001 |
| НПП | 0,529 | 0,511 – 0,536 | 0,438 | 0,430–0,455 | <0,001 |
| FA ліва півкуля ГМ | | | | | |
| ВПП | 0,509 | 0,499 – 0,516 | 0,421 | 0,415–0,441 | <0,001 |
| П | 0,592 | 0,567 – 0,599 | 0,413 | 0,406–0,440 | <0,001 |
| ГП | 0,499 | 0,497 – 0,501 | 0,421 | 0,405–0,437 | <0,001 |
| НПП | 0,525 | 0,514 – 0,530 | 0,448 | 0,438–0,462 | <0,001 |
| FA МТ | | | | | |
| КМТ | 0,558 | 0,556 – 0,567 | 0,444 | 0,438–0,450 | <0,001 |
| ВМТ | 0,550 | 0,544 – 0,562 | 0,472 | 0,450–0,489 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Таблиця 3.5 – FA DTI MPT ROI великих півкуль головного мозку обстежених контрольних груп середнього та похилого віку

| Показник | КГСВ (n=19) | | КГПВ (n=20) | | p |
|----------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|------------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | Me | Q _I – Q _{III} | |
| FA права півкуля ГМ | | | | | |
| ПФД | 0,293 | 0,287 – 0,294 | 0,241 | 0,230–0,259 | <0,001 |
| ОФД | 0,268 | 0,262– 0,268 | 0,232 | 0,226–0,238 | <0,001 |
| ТД | 0,286 | 0,280 – 0,290 | 0,248 | 0,242–0,261 | <0,001 |
| ПД | 0,313 | 0,305 – 0,323 | 0,259 | 0,253–0,269 | <0,001 |
| СД | 0,316 | 0,309 – 0,320 | 0,275 | 0,263–0,289 | <0,001 |
| ППВД | 0,423 | 0,418 – 0,426 | 0,245 | 0,236–0,254 | <0,001 |
| СОЦ | 0,441 | 0,428 – 0,445 | 0,292 | 0,283–0,299 | <0,001 |
| СТ | 0,319 | 0,312 – 0,323 | 0,285 | 0,273–0,292 | <0,001 |
| Т | 0,444 | 0,422 – 0,451 | 0,349 | 0,342–0,379 | <0,001 |
| FA ліва півкуля ГМ | | | | | |
| ПФД | 0,297 | 0,294 – 0,301 | 0,241 | 0,227–0,258 | <0,001 |
| ОФД | 0,254 | 0,249 – 0,257 | 0,222 | 0,212–0,235 | 0,002 |
| ТД | 0,284 | 0,280 – 0,289 | 0,234 | 0,220–0,252 | <0,001 |
| ПД | 0,328 | 0,327– 0,333 | 0,248 | 0,244–0,271 | <0,001 |
| СД | 0,323 | 0,317 – 0,325 | 0,276 | 0,263–0,292 | <0,001 |
| ППВД | 0,411 | 0,407 – 0,414 | 0,245 | 0,232–0,256 | <0,001 |
| СОЦ | 0,456 | 0,453 – 0,459 | 0,287 | 0,281–0,298 | <0,001 |
| СТ | 0,320 | 0,318 – 0,325 | 0,279 | 0,263–0,297 | <0,001 |
| Т | 0,427 | 0,421 – 0,430 | 0,348 | 0,344–0,359 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I– Q_{III}).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Співвідношення коефіцієнтів FA у волокнах і зонах інтересу (ROI) правої та лівої півкулі великого мозку демонструють діаграми (рис. 3.1).

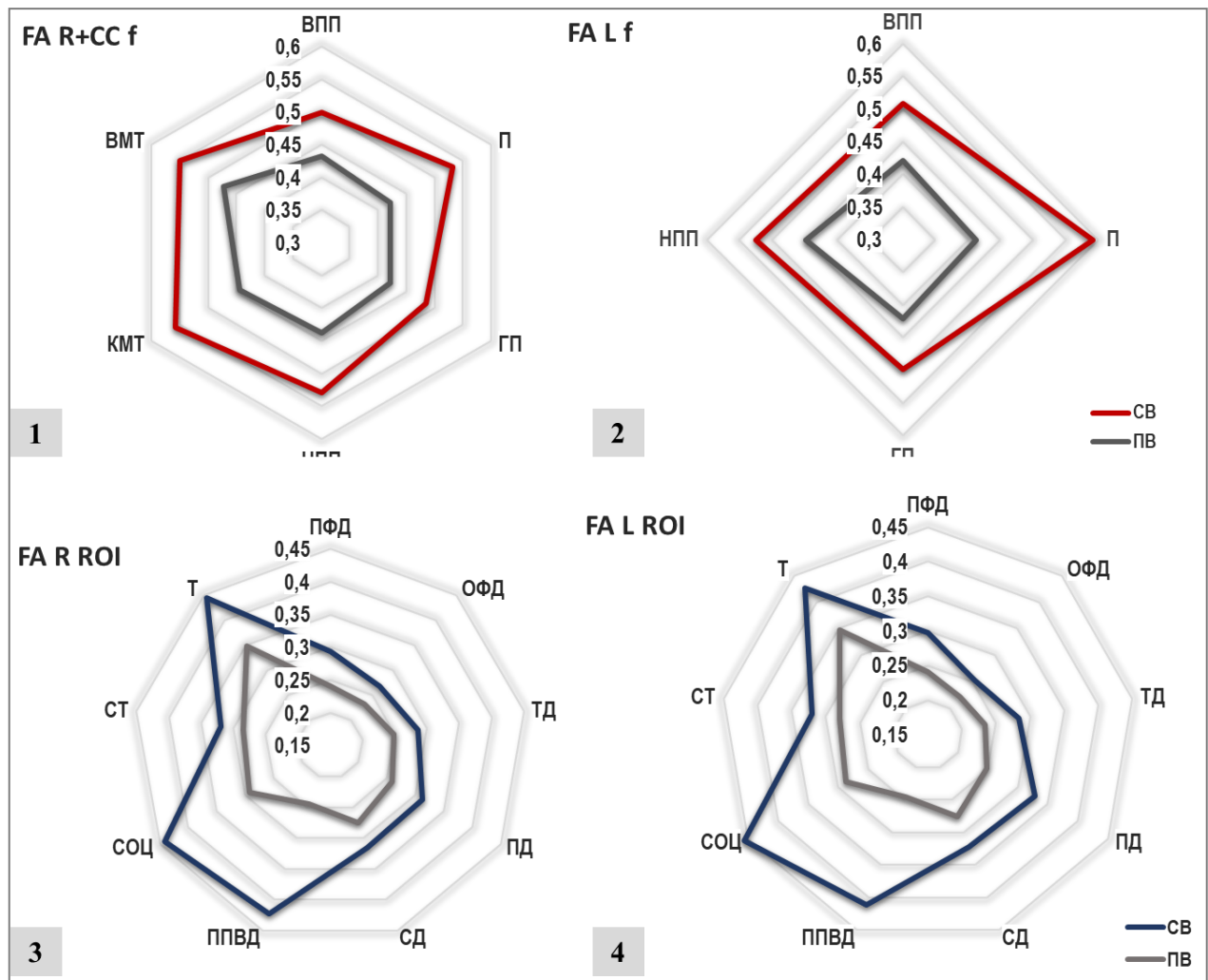


Рисунок 3.1 – Співвідношення коефіцієнтів FA у волокнах і зонах інтересу (ROI) правої та лівої півкулі великого мозку в КГ_{CB} і КГ_{PB}: ПП та МТ, волокна (1); ЛП, волокна (2); ROI: ПП (3) і ЛП (4).

Дифузійні МР- послідовності дозволили виявити суттєві «довізуальні» зміни, що відбуваються в глибокій білій речовині великих півкуль головного мозку внаслідок фізіологічного старіння.

Так, достовірне ($p < 0,001$) зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії у волокнах основних асоціативних (Me - ВПП: від 0,499 – 0,509 до 0,432–0,421; П: від 0,532 – 0,592 до 0,422–0,412; ГП: від 0,485 – 0,499 до 0,438–0,413; НПП: від 0,529 – 0,525 до 0,438–0,448); та комісуральних (Q_I–Q_{III} – КМТ: від 0,556 – 0,567 до 0,438–0,450; ВМТ: від 0,544 – 0,562 до 0,450–0,489) провідних шляхів, посиляючись на результати відомих радіологічних [156, 235] та морфологічних [108, 194] досліджень, можна вважати свідченням пошкодження мієлінової оболонки аксонів. Привертає увагу найбільша міжгрупова різниця показника FA у волокнах поясу (-21,0%), нижнього повздовжнього пучка (-17,0%), коліна (-20,4%) та валика мозолистого тіла (-14,2%) правої півкулі ГМ. Відповідні величини для ВПП і ГП - не менші від -13%. У лівій гемісфері FA волокон поясу в осіб похилого віку виявилась на 30% меншою ніж у середньовіковій контрольній групі. Вираженість та характер змін показника решта лівих асоціативних (ВПП, ГП і НПП) пучків практично не відрізнялись від правих (-17,3%; -16,0% та -14,7%, відповідно).

Визначений у певних зонах інтересу (ROI) коефіцієнт FA надає інтегральну оцінку анізотропної дифузії з урахуванням не лише стану мієлінових оболонок, а й взаємного розташування (впорядкованості) аксонів [101, 132]. Найбільш виразні його відмінності між КГСВ і КГПВ зафіксовані білатерально в семіовальних центрах (Me: від 441 – 456 до 292 – 287; від -32% до -37%) та передніх перивентрикулярних ділянках (Me: від 423 – 411 до 245; від -42% до -40%). Різниця між іншими показниками FA ROI також була достовірною ($p = 0,002 - < 0,001$).

Коефіцієнт MD є мірою вільної ізотропної дифузії молекул води у волокнах провідних трактів БРГМ через клітинні мембрани та міжклітинні простори. MD зростає при пошкодженні аксональних мембран, мієлінових оболонок, зменшенні щільності та втраті односпрямованості волокон у межах пучка [117, 193].

Показники ізотропної дифузії (MD) та їх співвідношення у волокнах і зонах інтересу (ROI) правої та лівої півкулі великого мозку наведено в таблицях 3.6 і 3.7 та ілюстровано серією діаграм (рис. 3.2).

Таблиця 3.6 — MD DTI MPT волокон асоціативних і комісуральних провідних шляхів головного мозку в обстежених осіб контрольних груп середнього та похилого віку

| Показник | КГСВ (n=19) | | КГПВ (n=20) | | p |
|--|----------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|------------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | Me | Q _I – Q _{III} | |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) права півкуля ГМ | | | | | |
| ВПП | 0,699 | 0,687 – 0,709 | 0,792 | 0,777–0,808 | <0,001 |
| П | 0,668 | 0,653 – 0,678 | 0,757 | 0,738–0,776 | <0,001 |
| ГП | 0,626 | 0,620 – 0,631 | 0,766 | 0,754–0,776 | <0,001 |
| НПП | 0,757 | 0,746 – 0,778 | 0,839 | 0,829–0,867 | <0,001 |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) ліва півкуля ГМ | | | | | |
| ВПП | 0,697 | 0,685 – 0,702 | 0,790 | 0,777–0,809 | <0,001 |
| П | 0,682 | 0,677 – 0,690 | 0,768 | 0,749–0,782 | <0,001 |
| ГП | 0,613 | 0,605 – 0,627 | 0,776 | 0,763–0,791 | <0,001 |
| НПП | 0,714 | 0,709 – 0,717 | 0,853 | 0,836–0,871 | <0,001 |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) МТ | | | | | |
| КМТ | 0,690 | 0,686 – 0,699 | 0,765 | 0,725 – 0,786 | <0,001 |
| ВМТ | 0,677 | 0,661 – 0,702 | 0,762 | 0,752 – 0,782 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Порівняльний аналіз MD у групах контролю середнього і похилого віку встановив достовірну різницю між усіма показниками. Найбільші відмінності ізотропної дифузії виявлено в старших обстежених у волокнах гачкуватих пучків (ПП: +18,3%; $0,699 \times 10^{-3}$ мм²/с (Me); $0,687-0,709 \times 10^{-3}$ мм²/с (Q_I–Q_{III}); ЛП:

+21,0%; $0,792 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (Me); $0,777-0,808 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (Q_I-Q_{III})), переважно ліворуч.

Таблиця 3.7 — MD DTI MPT ROI великих півкуль головного мозку в обстежених контрольних груп середнього та похилого віку

| Показник | Група контролю СВ (n=19) | | Група контролю ПВ (n=20) | | p |
|---|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|--------|
| | Me | $Q_I - Q_{III}$ | Me | $Q_I - Q_{III}$ | |
| MD ($\times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$) права півкуля ГМ | | | | | |
| ПФД | 0,834 | 0,827 – 0,843 | 1,023 | 1,014–1,031 | <0,001 |
| ОФД | 0,824 | 0,817 – 0,832 | 1,042 | 1,015–1,073 | <0,001 |
| ТД | 0,739 | 0,734 – 0,747 | 1,048 | 1,029–1,071 | <0,001 |
| ПД | 0,798 | 0,788 – 0,803 | 0,982 | 0,959–0,996 | <0,001 |
| СД | 0,869 | 0,863 – 0,878 | 1,014 | 0,993–1,026 | <0,001 |
| ППВД | 0,863 | 0,859 – 0,869 | 0,962 | 0,943–1,006 | <0,001 |
| СОЦ | 0,814 | 0,808 – 0,819 | 1,009 | 0,988–1,022 | <0,001 |
| СТ | 0,736 | 0,664 – 0,686 | 0,876 | 0,861–0,894 | <0,001 |
| Т | 0,675 | 0,668 – 0,681 | 0,797 | 0,784–0,838 | <0,001 |
| MD ($\times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$) ліва півкуля ГМ | | | | | |
| ПФД | 0,829 | 0,822 – 0,833 | 1,024 | 1,009–1,043 | <0,001 |
| ОФД | 0,840 | 0,835 – 0,845 | 1,032 | 1,020–1,071 | <0,001 |
| ТД | 0,838 | 0,834 – 0,853 | 1,059 | 1,018–1,081 | <0,001 |
| ПД | 0,789 | 0,781 – 0,794 | 0,964 | 0,948–0,993 | <0,001 |
| СД | 0,900 | 0,894 – 0,908 | 1,020 | 0,998–1,025 | <0,001 |
| ППВД | 0,888 | 0,822 – 0,893 | 0,975 | 0,952–0,995 | <0,001 |
| СОЦ | 0,808 | 0,798 – 0,815 | 1,006 | 0,986–1,024 | <0,001 |
| СТ | 0,651 | 0,645 – 0,653 | 0,867 | 0,851–0,874 | <0,001 |
| Т | 0,666 | 0,658 – 0,671 | 0,819 | 0,783–0,850 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Так само невиразно асиметричне, в більшій мірі лівостороннє (див. табл. 3.6), зростання MD зафіксовано в КГПВ у НПП (ЛП: $+16,3\%$; $0,853 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (Me); $0,836 - 0,871 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ ($Q_I - Q_{III}$) проти ПП: $+9,8\%$; $0,839 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (Me); $0,829 - 0,867 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ ($Q_I - Q_{III}$)).

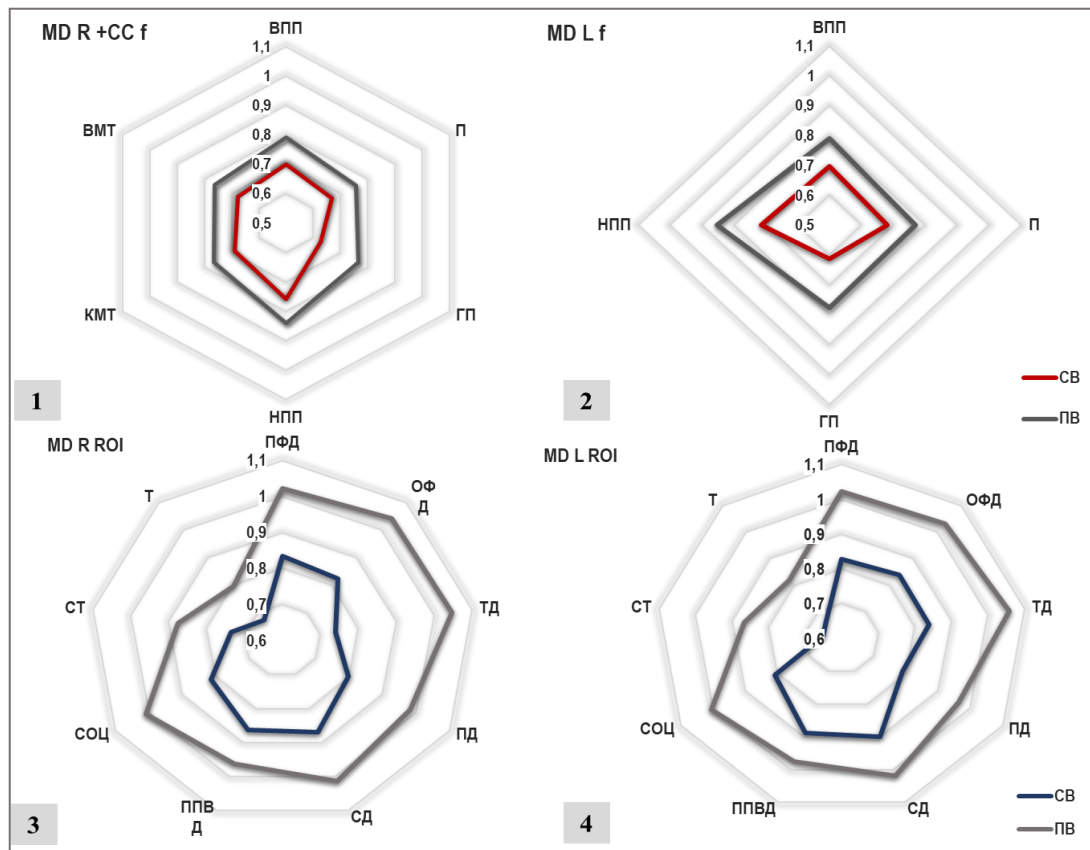


Рисунок 3.2 – Співвідношення коефіцієнтів MD ($\times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$) у волокнах і зонах інтересу (ROI) правої та лівої півкулі великого мозку в КГ_{CB} і КГ_{PB}: ПП та МТ, волокна (1); ЛП, волокна (2); ROI: ПП (3) і ЛП (4).

При співставленні MD у волокнах і ROI БРГМ перш за все привертає увагу більший рівень вільної дифузії молекул води в обраних «зонах інтересу», що не мають належності до певного провідного тракту (див. рис. 3.2). Якщо у волокнах максимальні значення медіани (Me) коефіцієнта не перевищували $0,95 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, то в префронтальній, орбітофронтальній і тім'яній ділянках – досягали $1,073 - 1,081 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$. Найбільше відносне (%) зростання MD у групі контролю

похилого віку виявлено в тім'яних ділянках (ПП: 29,5%, Me – від 0,739 до $1,047 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$.; ЛП: 20,1%, Me – від 0,838 до $1,059 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$).

Загалом, середні відносні зміни показників DTI-MPT у обстежених похилого віку виявилися наступними: FA в провідних трактах – $-17,12 \pm 3,58 \%$; підкіркових ROI (СОЦ) – $-34,50 \pm 3,54 \%$; MD в провідних трактах – $+13,05 \pm 4,60 \%$; підкіркових ROI (СОЦ) – $+24,86 \pm 4,70 \%$.

Півкульна асиметрія показників DTI-MPT у досліджуваних КГСВ і КГПВ була незначною. Найбільша різниця ($\Delta = 8,5 \%$) визначена для MD у тім'яних ділянках ГМ старших за 60 років здорових осіб (рис.3.3).

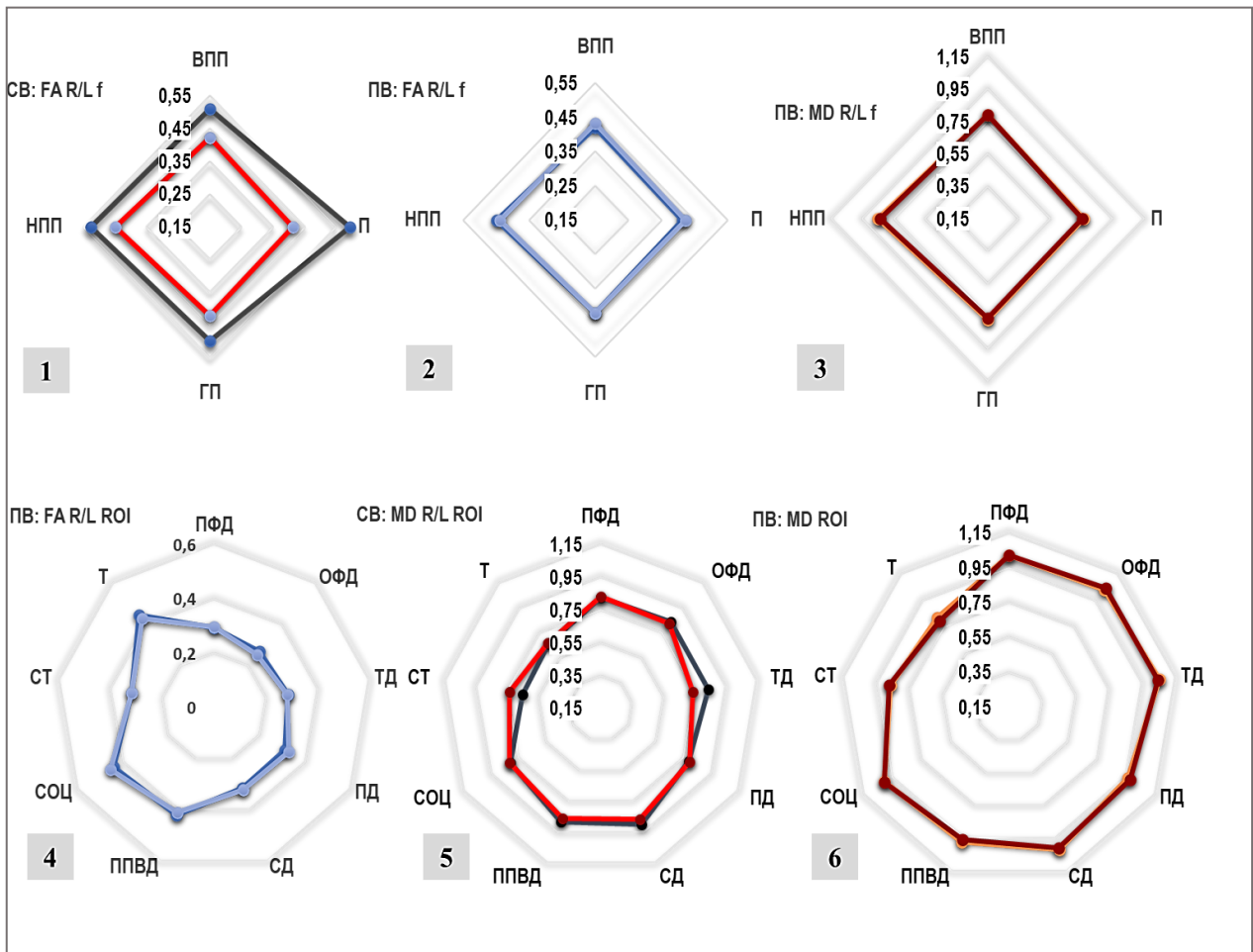


Рисунок 3.3 – Співвідношення коефіцієнтів FA (1,2,4) і MD ($\times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$) (3,5,6) у волокнах (1,2,3) і ROI (4,5,6) правої та лівої півкулі великого мозку в КГСВ (1,5) і КГПВ (2,3,4,6).

Несиметричне, із різницею в межах 2-5%, збільшення ізотропної дифузії зафіксовано у зорових горбах (ПП: 15,4%; ЛП: 18,7%) і скроневих ділянках (ПП: 14,3%; ЛП: 11,8%). У ПФД (ПП: 19,5%; ЛП: 19,04%), ОФД (20,1%; ЛП: 18,5%) і СОЦ (ПП: 19,3%; ЛП: 19,7%) вікове зростання MD виявилось однаковим в обох півкулях ГМ.

Кореляційні зв'язки швидкості церебрального об'ємного кровотоку з віком та показниками нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень представників КГСВ і КГПВ представлені в таблицях 3.8, 3.9.

Таблиця 3.8 – Кореляційні зв'язки TcVBF із віком та показниками нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень обстежених КГСВ і КГПВ

| Показники | | | | | | | | | |
|-----------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|---------------|-------|
| TcVBF | Σ MoCA | MIS | EIS | SSR | PhSR | Σ FAB | Σ ТЦХМСр | ІЕ | Вік |
| rs | | | | | | | | | |
| КГСВ | 0,388 | 0,384 | 0,803 | 0,643 | 0,087 | 0,041 | -0,142 | -0,083 | 0,055 |
| КГПВ | 0,349 | 0,420 | 0,511 | 0,401 | 0,653 | 0,842 | -0,314 | -0,707 | 0,155 |

Таблиця 3.9 – Кореляційні зв'язки TcVBF із показниками DTI MPT обстежених КГСВ і КГПВ

| Показники DTI MPT | | | | | | | |
|-------------------|-------|---------------|---------------|--------------|--------|---------------|---------------|
| rs | Групи | П | | ГП | | СОЦ | |
| | | ПП | ЛП | ПП | ЛП | ПП | ЛП |
| FA | КГСВ | 0,166 | 0,269 | 0,406 | 0,113 | 0,220 | 0,672 |
| | КГПВ | 0,208 | 0,133 | 0,487 | 0,133 | 0,257 | 0,163 |
| MD | КГСВ | -0,409 | -0,537 | -0,045 | -0,169 | -0,001 | -0,155 |
| | КГПВ | -0,288 | -0,134 | -0,103 | -0,006 | -0,462 | -0,694 |

Згідно показників рангової кореляції Спірмена, швидкість об'ємного кровотоку перебувала у позитивному зв'язку від помірної до високої сили (r_s – від 0,384 до 0,803) з: Σ MoCA, MIS, EIS і PhSR у представників обох контрольних груп. У старших за 60 років практично здорових осіб помірну/високу (-0,314/+0,842) кореляцію знайшли між TcVBF і PhSR, Σ FAB, Σ ТЦХМСр і ІЕ (рис.3.4).

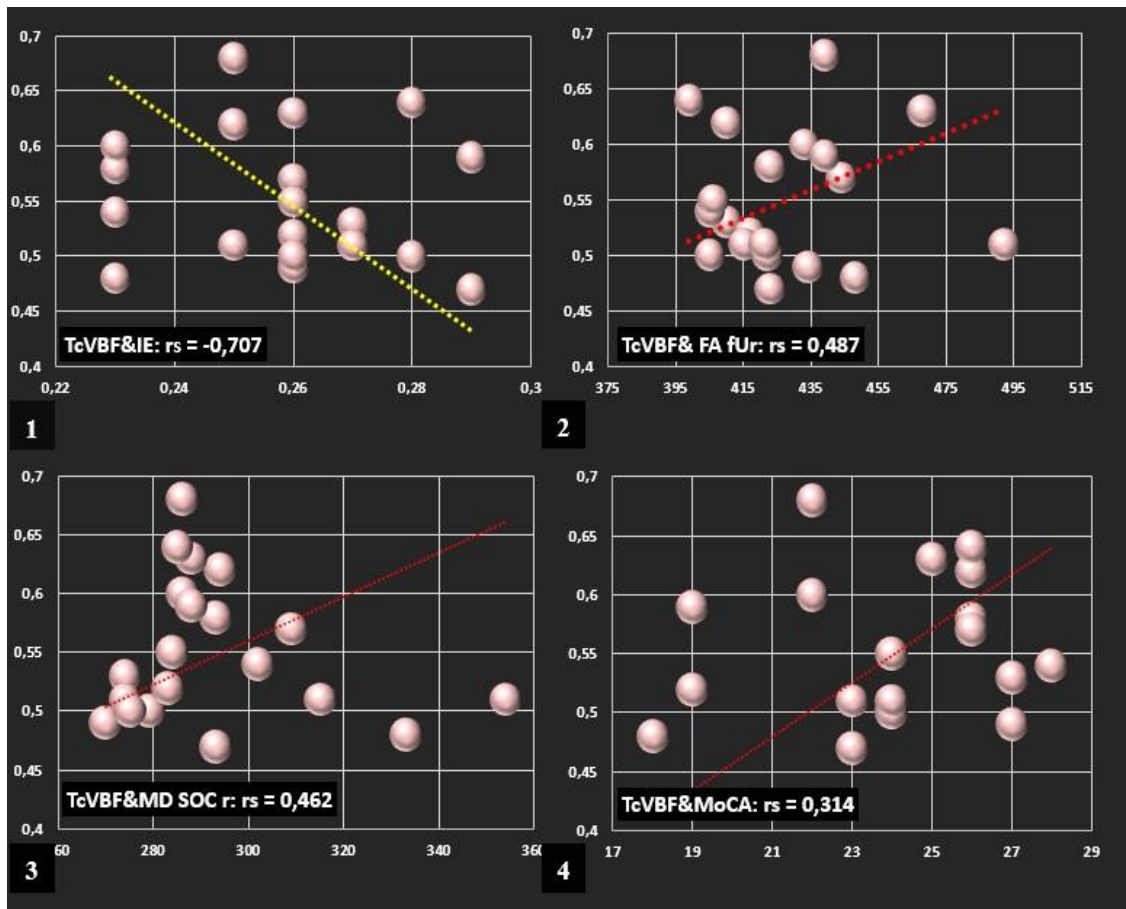


Рисунок 3.4 – Зв'язки між рівнем церебрального об'ємного кровотоку (TcVBF) та: ІЕ (1); FA у волокнах правого ГП (2); MD у правому СОЦ (3); й сумою балів шкали MoCA (4) в контрольній групі похилого віку.

Також досліджено рангову кореляцію між віком та окремими показниками нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень у представників КГСВ і КГПВ (табл. 3.10, 3.11). Наведені в таблицях показники r_s презентують негативний кореляційний зв'язок помірної сили між віком досліджуваних КГСВ та бальними

оцінками Σ FAB й когнітивних доменів MoCA MIS і EIS. Із додаванням років у осіб цієї групи внаслідок атрофії ГБРГМ збільшувався об'єм шлуночків головного мозку (IE: $r_s = 0,679$). У здорових осіб, що перетнули шестидесятилітню межу, природне старіння помірно негативно позначалося на SSR ($r_s = -0,302$) й перебувало в помірному/високому позитивному кореляційному зв'язку із показниками, що характеризують структурні зміни ГБРГМ (Σ ТЦХМСр: $r_s = 0,809$; IE: $r_s = 0,517$) (рис.3.5 – 1,2).

Таблиця 3.10 – Кореляційні зв'язки віку з показниками нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень у обстежених КГСВ і КГПВ

| Показники | | | | | | | | | |
|-------------|------------------|---------------|---------------|---------------|--------|---------------|--------------------|--------------|--------|
| Вік | Σ MoCA | MIS | EIS | SSR | PhSR | Σ FAB | Σ ТЦХМСр | IE | TcVBF |
| r_s | | | | | | | | | |
| КГСВ | -0,129 | -0,444 | -0,542 | -0,245 | -0,209 | -0,443 | 0,256 | 0,679 | -0,206 |
| КГПВ | -0,138 | -0,166 | -0,058 | -0,302 | -0,259 | -0,134 | 0,809 | 0,517 | -0,005 |

Таблиця 3.11 – Кореляційні зв'язки віку обстежених КГСВ і КГПВ із показниками DTI МРТ

| Показники DTI МРТ | | | | | | | |
|-------------------|-------------|--------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| r_s | Групи | П | | ГП | | СОЦ | |
| | | ПП | ЛП | ПП | ЛП | ПП | ЛП |
| FA | КГСВ | -0,142 | -0,168 | -0,726 | -0,672 | -0,170 | -0,209 |
| | КГПВ | -0,259 | -0,227 | -0,552 | -0,445 | -0,387 | -0,359 |
| MD | КГСВ | 0,098 | 0,129 | 0,466 | 0,372 | 0,219 | 0,078 |
| | КГПВ | 0,115 | 0,312 | 0,445 | 0,499 | 0,359 | 0,721 |

В обстежених обох контрольних груп встановлено наявність зв'язків помірної сили для віку та показників DTI МРТ у волокнах гачкуватих пучків (негативні для FA: r_s — від -0,445 до -0,726; позитивні для MD: r_s — від 0,372 до 0,499). Для представників КГПВ також був притаманний негативний вплив збільшення віку на FA (ROI СОЦ: r_s ПП = -0,387; r_s ЛП = -0,359) та позитивний на MD (ROI СОЦ: r_s ПП = 0,359; r_s ЛП = 0,727) (рис.3.5 – 3,4).

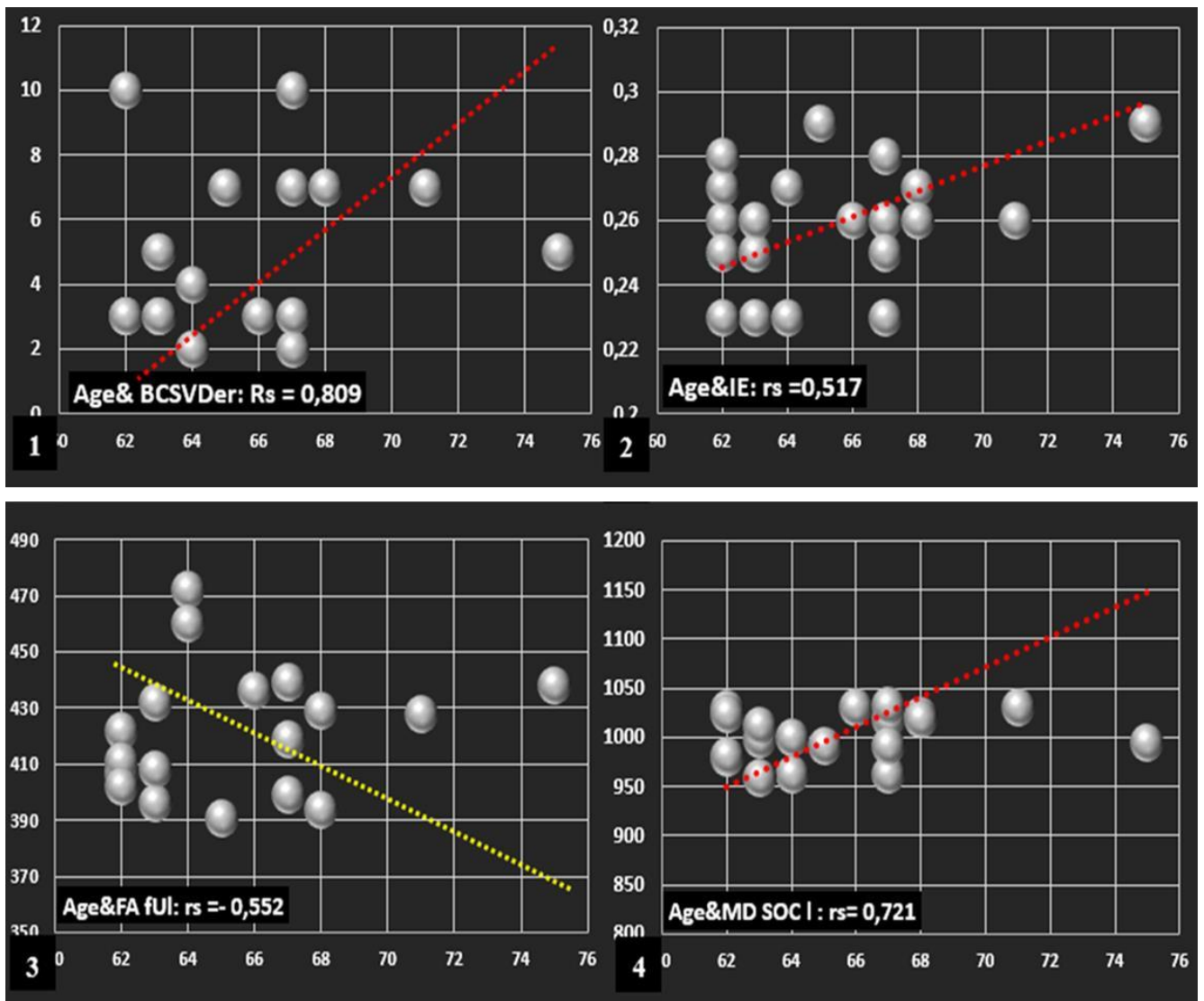


Рисунок 3.4 – Зв'язки між віком та: ТЦХМСр (1); ІЕ (2) FA у волокнах правого ГП (3); MD у правому СОЦ (4) в обстежених КГПВ.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3:

1. Фізіологічні зміни у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії білої речовини великих півкуль головного мозку, які відбуваються в процесі переходу від середнього до похилого віку, характеризуються: частковою втратою на 11,8 – 20% ($p = 0,002 - <0,001$) ментальних функцій, за винятком орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільненням на 11,8 – 12,3% ($p = 0,023$) церебрального об'ємного кровотоку; зменшенням на 21,0 – 37,0% ($p = 0,02 - <0,001$) анізотропної та зростанням на 16,3 – 29,5 % ($p < 0,001$) вільної дифузії молекул води в провідних трактах та поза їх межами.

2. Розроблено оригінальну шкалу обчислення ранніх МРТ ознак тягаря церебральної хвороби малих судин – ТЦХМСр. Встановлено, що частина гіперінтенсивних осередків у глибокій білій речовині головного мозку (розширені периваскулярні простори, точкові підкіркові вогнища, перивентрикулярні ковпачки й обідки) можуть утворюватися в процесі природного старіння та мають тенденцію до збільшення числа і поширеності (Σ ТЦХМС (Me (Q1 - Q3)): від 2 (1-2) балів у середньому віці до 3,5 (3-7) балів у похилому віці; $p < 0,001$).

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ 3:

Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Павлюк ОВ. Вікові особливості показників фракційної анізотропії та ізотропної дифузії білої речовини головного мозку. Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. 2021;3:67 //Матеріали VII Національного Конгресу геронтологів і геріатрів України, 6-8 жовтня 2021р., м.Київ. *(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані вікові групи досліджуваних; здійснені, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку й доповіді).*

РОЗДІЛ 4.
РАННЯ ДІАГНОСТИКА КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ, ПОРУШЕНЬ
СТРУКТУРИ ТА КРОВОПОСТАЧАННЯ БІЛОЇ РЕЧОВИНИ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ХВОРОБИ МАЛИХ СУДИН
У СЕРЕДНЬОМУ ВІЦІ

До основної когорти досліджуваних середнього віку (СВ) залучено 34 пацієнти з церебральною хворобою малих судин типу СНАМА (спорадична неамілоїдна мікроангіопатія), у т. числі: жінок – 10 (29,4%), чоловіків – 24 (70,6%). Контрольну групу склали 19 спостережень практично здорових людей (див. Розділ 2). За загальною тривалістю формальної освіти (СВ – $11 \pm 4,3$ р; КГСВ – $14,5 \pm 2,8$ р.) та співвідношенням вища/середня спеціальна/середня освіта (СВ – 68,4% / 21,1% / 10,5% ; КГСВ - 61,8% / 38,2% / 0) групи були статистично порівняними.

Діагноз есенціальної АГ був встановлений у термін від 44 до 59 років, у тому числі: до початку даного дослідження - у 28 (82,4%) пацієнтів; у 6 (17,6%) випадках – у його процесі. Середня тривалість захворювання – $4,2 \pm 3,7$ р. АГ I стадії 1 ступеня виявлено в 26 (76,5%) спостереженнях; у 8 (23,5%) пацієнтів діагностована артеріальна гіпертензія II стадії (1 ст. – у 5 (14,7%); 2 ст. – у 3 (8,8%)). Перебіг хвороби у 29 (85,3%) пацієнтів відрізнявся достатнім контролем артеріального тиску. Неконтрольованою АГ була в 5 (14,7%) випадках.

З усієї когорти пацієнтів із церебральною ХМС середнього віку тільки 20 (58,8%) осіб висловлювали скарги на підвищену втомлюваність (11 (32,4%)), погіршення пам'яті (9 (26,5%)) та концентрації уваги (11 (32,4%)). Натомість, за результатами нейропсихологічного обстеження (шкала МоСА) відхилення від контрольних показників виявлено у 85,3% (29) хворих (табл. 4.1). Суб'єктивних (висловлених пацієнтом, але не підтверджених тестуванням) когнітивних

порушень серед хворих на церебральну хворобу малих судин середнього віку не було.

Таблиця 4.1 — Результати нейропсихологічних обстежень контрольної та основної груп досліджуваних середнього віку

| Показник | | КГСВ (n=19) | | СВ (n=34) | | p |
|--------------|----------------------------|----------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|------------------|
| | | Me | Q _I – Q _{III} | Me | Q _I – Q _{III} | |
| МОСА: | | | | | | |
| ➤ I | з/к і виконавчі функції | 5 | 5 – 5 | 3 | 3 - 4 | <0,001 |
| ➤ II | називання | 3 | 3 – 3 | 3 | 3 – 3 | >0,999 |
| ➤ III | пам'ять | 0 | 0 – 0 | 0 | 0 – 0 | >0,999 |
| ➤ IV | увага | 2 | 1 – 2 | 2 | 1 – 2 | 0,62 |
| ➤ V | увага | 1 | 1 – 1 | 1 | 0 – 1 | 0,021 |
| ➤ VI | увага | 3 | 3 – 3 | 3 | 3 – 3 | 0,024 |
| ➤ VII | мовлення | 2 | 1 – 2 | 1 | 1 – 2 | 0,008 |
| ➤ VIII | мовлення | 1 | 0 – 1 | 0 | 0 – 0 | 0,004 |
| ➤ IX | абстракція | 2 | 2 – 2 | 2 | 1 – 2 | 0,010 |
| ➤ X | відтерміноване відтворення | 3 | 3 – 3 | 3 | 2 – 4 | 0,428 |
| ➤ XI | орієнтація | 6 | 6 – 6 | 6 | 6 – 6 | >0,999 |
| ➤ | МОСА Σ | 27 | 27 – 28 | 23 | 21 – 24 | <0,001 |
| ➤ | EIS | 12 | 12 – 12 | 10 | 8 – 10 | <0,001 |
| ➤ | VIS | 7 | 7 – 7 | 6 | 5 – 7 | <0,001 |
| ➤ | LIS | 5 | 5 – 6 | 4 | 4 – 5 | <0,001 |
| ➤ | AIS | 18 | 17 – 18 | 16 | 15 – 16 | <0,001 |
| ➤ | OIS | 6 | 6 – 6 | 6 | 6 – 6 | >0,999 |
| ➤ | MIS | 12 | 10,5 – 13 | 13 | 10 – 13 | 0,664 |
| | SSR | 16 | 13 – 22 | 16 | 14 – 16 | 0,653 |
| | PhSR | 9 | 7 – 11 | 8 | 7 – 13 | 0,594 |
| | FAB Σ | 18 | 17 – 18 | 16 | 14 – 17 | <0,001 |
| | MMSE Σ | 29 | 27,25 – 29 | 27 | 26 – 28 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Стан пізнавальних функцій у 5 пацієнтів (14,7%) класифіковано як легкі когнітивні порушення. В цих спостереженнях сумарний бал МоСА відповідав контрольному для середнього віку (22-23 бали), проте був нижчим від нього в окремих доменах (частіше EIS – 4 із 5 випадків). Зважаючи на цей факт та посилаючись на системний огляд R. Petersen, 2016 [206], визнали за доцільне не відокремлювати легкі КП до окремої групи, та вивчати їх у сукупності зі помірними ментальними розладами.

Питома вага спостережень погіршення виконавчої функції (EIS) була найбільшою (31 (91,2%)), та перебувала на рівні 79,4%, 76,5% і 67,6% у доменах AIS, VIS і LIS, відповідно. Когнітивні розлади одночасно в 5 доменах (за винятком збереженої в усіх пацієнтів здатності вірно орієнтуватись у часі та просторі – OIS), виявлено тільки у трьох хворих. Переважну більшість (16 (47,1%)) складала спостереження поєднаних помірних порушень виконавчої, візуально-конструктивної функцій, мовлення та уваги.

Відповідно даних статистичного аналізу, достовірно зменшеними виявились суми балів опитувальника МоСА (Σ : 23 проти 27 (Me), $p < 0,001$) для зорово-реконструктивних та виконавчих функцій ($p < 0,001$), уваги ($p = 0,021$; $p = 0,024$), мовлення ($p = 0,004$; $p = 0,008$), абстракції ($p = 0,01$). Аналогічними були зміни рівнів бальних оцінок у доменах EIS, VIS, LIS і AIS ($p < 0,001$).

Суттєвою була й статистична різниця між основною і контрольною групами за результатами тестування зі застосуванням шкал FAB (Σ : 14-17 (Q_I-Q_{III}) проти 17 -18, $p < 0,001$) і MMSE (Σ : 26-28 (Q_I-Q_{III}) проти 27,25 -29; $p < 0,001$).

Спорадична неамілоїдна мікроангіопатія на початку свого розвитку практично не вплинула на стан пам'яті (MIS: $p = 0,664$), семантичну (SSR: $p = 0,563$), і фонетичну (PhSR: $p = 0,594$) швидкість мови.

У таблиці 4.2 наведені порівняння виразності ранніх МРТ- морфологічних змін, або тягаря церебральної хвороби малих судин в основній та контрольній групах обстежених середнього віку.

За напівкількісними шкалами оцінки ранніх візуальних ознак ЦХМС виявлено достовірну різницю всіх показників, за винятком індексу Еванса (Q_I - Q_{III} : 0,23-0,25 проти 0,2 – 0,25, $p = 0,549$). Осередок перенесеного лакунарного інфаркту (15x18x14мм) візуалізовано в одному випадку. Інтрацеребральні крововиливи зі застосуванням мультипараметричної МРТ не виявлені у жодному спостереженні.

Із усієї сукупності МРТ- маркерів ТЦХМСр найбільшим було число спостережень розширення периваскулярних просторів. Множинні, > 3 мм в діаметрі, локалізовані в глибокій білій речовині ГМ (ТЦХМСр - 2 б.) візуалізовані у 10 (29,4%) пацієнтів; множинні (> 20), більші 3мм та локалізовані не лише в ГБРГМ, а й у базальних гангліях (ТЦХМСр - 3 б.) – у 17(50,0%) хворих. В 20,6% (7) спостережень стан периваскулярних просторів не відрізнявся від такого в групі контролю.

Таблиця 4.2 – МРТ показники ТЦХМСр, шкали Fazekas та ІЕ в основній контрольній групі досліджуваних середнього віку

| Показник | КГсв (n=19) | | СВ (n=34) | | p |
|------------------------------|----------------|-----------------|--------------|-----------------|------------------|
| | Me | $Q_I - Q_{III}$ | Me | $Q_I - Q_{III}$ | |
| Індекс Еванса | 0,23 | 0,2 – 0,25 | 0,24 | 0,23 – 0,25 | 0,549 |
| Fazekas Scale | 0 | 0 – 0,75 | 1 | 1 – 2 | <0,001 |
| ТЦХМСр: РПВП | 1 | 1 – 1 | 2,5 | 2 – 3 | <0,001 |
| ТЦХМСр: Г _{ПВГБРГМ} | 1 | 0 – 1 | 1 | 1 – 2 | <0,001 |
| ТЦХМСр: Г _{ГБРГМ} | 0 | 0 – 0 | 1 | 0 – 1 | <0,001 |
| ТЦХМСр: Σ | 2 | 1 – 2 | 4 | 3 – 6 | <0,001 |

Примітка: Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Незмінені перивентрикулярні ділянки БРГМ (ТЦХМСр = 1-2б.) візуалізовані у 24 (70,6%) хворих. У 6 (17, 6%) пацієнтів по контуру бокових

шлуночків спостерігали помірно гіперінтенсивне “halo” товщиною до 5 мм (ТЦХМСр = 2 б.). Більші за 7мм перивентрикулярні зони гіперінтенсивності білої речовини з нерівними контурами та поширенням на глибокі відділи БРГМ (ТЦХМСр= 3 б.) виявлено в 4 (11,8%) випадках.

Число та розмір вогнищ $\Gamma_{\text{ГБРГМ}}$ відповідало критеріям норми для осіб середнього віку в 24 (70,6%) спостереженнях. Множинні точкові фокуси до 10 мм у діаметрі (ТЦХМСр = 2б.) та множинні вогнища, у т.ч. й у базальних гангліях, із тенденцією до консолідації (ТЦХМСр = 3б.) виявлено у 3 (8,8%) і 6 (17,6%) пацієнтів, відповідно. Поширені консолідовані фокуси $\Gamma_{\text{ГБРГМ}}$ (ТЦХМСр = 4б.) візуалізовано в одного хворого.

Загалом, за сумарною оцінкою ТЦХМСр віковій нормі відповідали результати МРТ 23 із 34 (67,6%) досліджуваних основної групи. Незначне збільшення (6 - 7 балів) тягара хвороби малих судин виявлено в 10 (29,4%) спостереженнях. Наявність залишкового осередку після перенесеного лакунарного інфаркту в одного пацієнта підвищила сумарний бал шкали до 15, що, в решті решт, забезпечило високу достовірність різниці між показниками $\Sigma\text{ТХМСр}$ основної та контрольної групи ($p < 0,001$).

В таблиці 4.3 представлено результати визначення коефіцієнту рангової кореляції Спірмена для показників когнітивного статусу та візуальних МРТ-маркерів спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії (не наведені показники, які свідчили про відсутність негативного впливу ранніх структурних змін глибокої білої речовини головного мозку (візуальні МРТ- ознаки ТЦХМСр) на стан пам'яті (MIS), орієнтації в просторі й часі (OIS), семантичної та фонетичної швидкості мови).

Гіперінтенсивність перивентрикулярної глибокої білої речовини головного мозку ($\Gamma_{\text{ПВБРГМ}}$) на початку свого утворення (ТЦХМСр — 1-2 б.) також майже не сприяла погіршенню розумової діяльності ($r_s = - 0,299, = -0,311$). Помірний

зв'язок виявлено лише зі сумами балів шкал FAB ($r_s = -0,436$) і MoCA (LIS: $r_s = -0,300$).

Цілком закономірним, на наш погляд, було існування помірної негативної кореляції між числом і розмірами гіперінтенсивних осередків в ГБРГМ (ГІГБРГМ) та, доменами EIS (-0,402), VIS (-0,373), LIS (-0,337), AIS (-0,375), Σ MoCA (-0,429), Σ FAB (-0,436), Σ MMSE (-0,345).

Таблиця 4.3 — Кореляційні зв'язки (r_s) між показниками нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень при ЦХМС у пацієнтів середнього віку

| Показники | MoCA | | | | | FAB | MMSE |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Σ | EIS | VIS | LIS | AIS | | |
| Fazekas Scale | -0,398 | -0,294 | -0,33 | -0,363 | -0,446 | -0,381 | -0,506 |
| РПВП | -0,344 | -0,319 | -0,299 | -0,280 | -0,419 | -0,286 | -0,277 |
| ГІ пвГБРГМ | - | - | - | -0,300 | - | -0,311 | - |
| ГІ ГБРГМ | -0,429 | -0,402 | -0,373 | -0,337 | -0,315 | -0,436 | -0,345 |
| Σ ТЦХМСр | -0,506 | -0,453 | -0,470 | -0,422 | -0,447 | -0,461 | -0,375 |

Примітка: Spearman Rank ($p < 0.05$)

Збільшення числа та ступеня розширень периваскулярних просторів також було помірно та негативно пов'язано з концентрацією уваги та виконавчими функціями (AIS: $r_s = -0,419$; EIS: $r_s = -0,319$). Кореляцію МРТ- маркера РПВП зі шкалами FAB (-0,280) і MMSE (-0,277), на відміну від MoCA (0,344), оцінено як слабку. Більш виразні візуальні структурні зміни БРГМ (збільшення бальної оцінки за Fazekas Scale) перебувають у помітному негативному зв'язку Σ MMSE ($r_s = -0,506$).

Рівні рангової кореляції між величинами ІЕ, що характеризує церебральну атрофію, із віком хворих ($r_s = 0,65$), ТЦХМСр ($r_s = 0,455$), Fazekas Scale ($r_s = - 0,34$), зорово-конструктивними (VIS: $r_s = - 0,498$) й мовними (LIS: $-0,397$; SSR: $-0,67$; PhSR: $-0,449$) функціями класифікуються як помірні.

У цілому, в групі пацієнтів із церебральною хворобою малих судин середнього віку в 5 спостереженнях показники нейропсихологічних досліджень не відрізнялись від контрольних. У 10 обстежених при скануванні в режимах AX T₂, SG T₂, SG 3D Brain FLAIR SHC, COR T₂, AX sT₁ 3D tra, VEN BOLD, не було виявлено МРТ- маркерів ЦХМС. На особливу увагу заслуговували випадки неузгодження результатів клініко-візуалізаційних досліджень. Тобто, при суттєвих змінах на зважених по T₂ і Brain FLAIR- томограмах показники нейропсихологічних досліджень не відрізнялись від норми й, навпаки, за наявності когнітивних порушень не відбувалось зростання ТЦХМСр, - (клінічне спостереження 4.1).

Клінічне спостереження 4.1

Пацієнт Д., ч., 50 років. Освіта вища.

Клінічний діагноз: Артеріальна гіпертензія; 1 ступінь, І стадія, контрольована. Скарги на підвищену втомлюваність та погіршення пам'яті.

Результати нейропсихологічних досліджень: ознаки помірних когнітивних порушень (MoCA Σ - 18; EIS – 8; VIS – 5; LIS – 4; AIS – 15; MIS – 9). Семантична і фонетична швидкість мови збережена.

За даними УЗДГ брахіоцефальних судин виявлено початкові ознаки атеросклеротичного процесу у вигляді потовщення комплексу інтима – медіа зовнішніх сонних артерій до 1,0 - 1,15 мм. Показник TcVBF (0,69 л/хв) свідчив про достатнє кровопостачання головного мозку. На МРТ- зображеннях (режими: AX T₂, SG T₂, SG 3D Brain FLAIR SHC, COR T₂) візуалізовані ранні маркери ЦХМС (рис. 4.1) – РПВП та ГІ_{ПВБРГМ}.

На зважених по T_2 зображеннях виявлено множинні гіперінтенсивні периваскулярні простори діаметром до 3 мм (ТЦХМСр - 1 б.) у глибокій білій речовині (рис. 4.1 - 1,2) та базальних гангліях (рис. 4.1 - 4,5) ГМ. Перивентрикулярні зони гіперінтенсивності БРГМ відповідали 2 балам за шкалою ТЦХМСр (рис. 4.1 – 3,4). За загальним підрахунком: Σ ТЦХМСр= 3 бали. Ознак атрофії БРГМ (індекс Еванса – 0,25) та мікрокрововиливів (послідовність: VEN BOLD) не виявлено.

Оскільки підсумки проведеного клініко-нейровізуалізаційного обстеження не дозволили виявити можливих причин помірних когнітивних порушень, додатково виконали DTI MPT (рис.4.2 і 4.3).

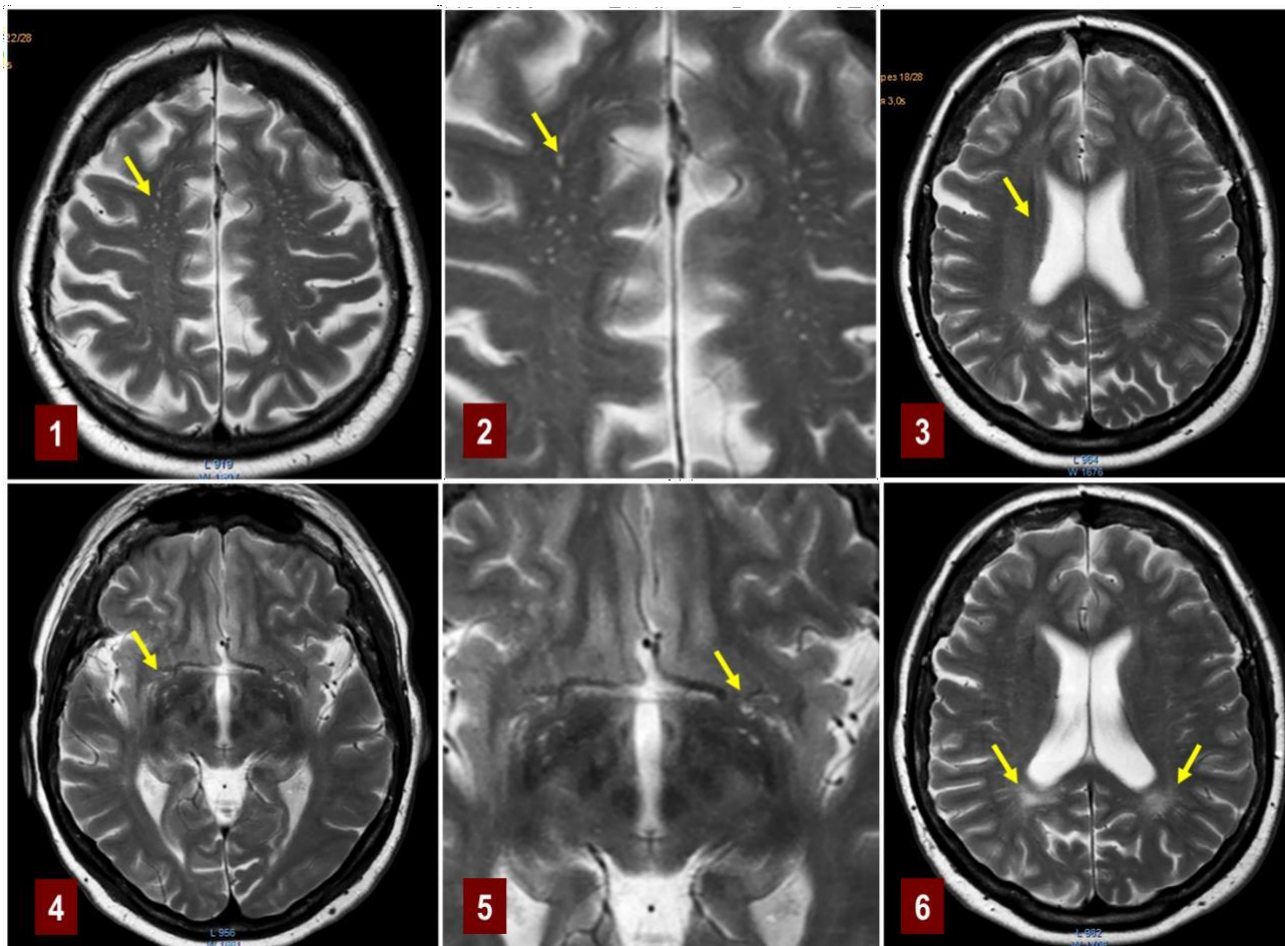


Рисунок 4.1 – МРТ (АХ T_2 WI) пацієнта Д. Периваскулярні простори (1,2,4,5) та перивентрикулярні гіперінтенсивні зони (3,6).

Результати обчислень коефіцієнта фракційної анізотропії продемонстрували його значне білатеральне, практично симетричне, зменшення відносно нижніх граничних контрольних рівнів (Q_1) у волокнах поясу, верхнього поздовжнього і правого гачкуватого пучків; в ROI потиличних, тім'яних, передніх перивентрикулярних ділянок, смугастих тіл і семіовальних центрів.

Серед змін коефіцієнта MD привертають увагу значно вищі рівні ізотропної дифузії практично в усіх обраних для вимірювання зонах інтересу. Найбільше зростання показників (відносно максимальних (Q_{III}) у групі контролю) зафіксоване в поясах, префронтальних, тім'яних, потиличних та скроневих ROI обох півкуль. Асиметричне збільшення MD спостерігали в правих гачкуватому пучку, передній перивентрикулярній ділянці й зоровому горбі.

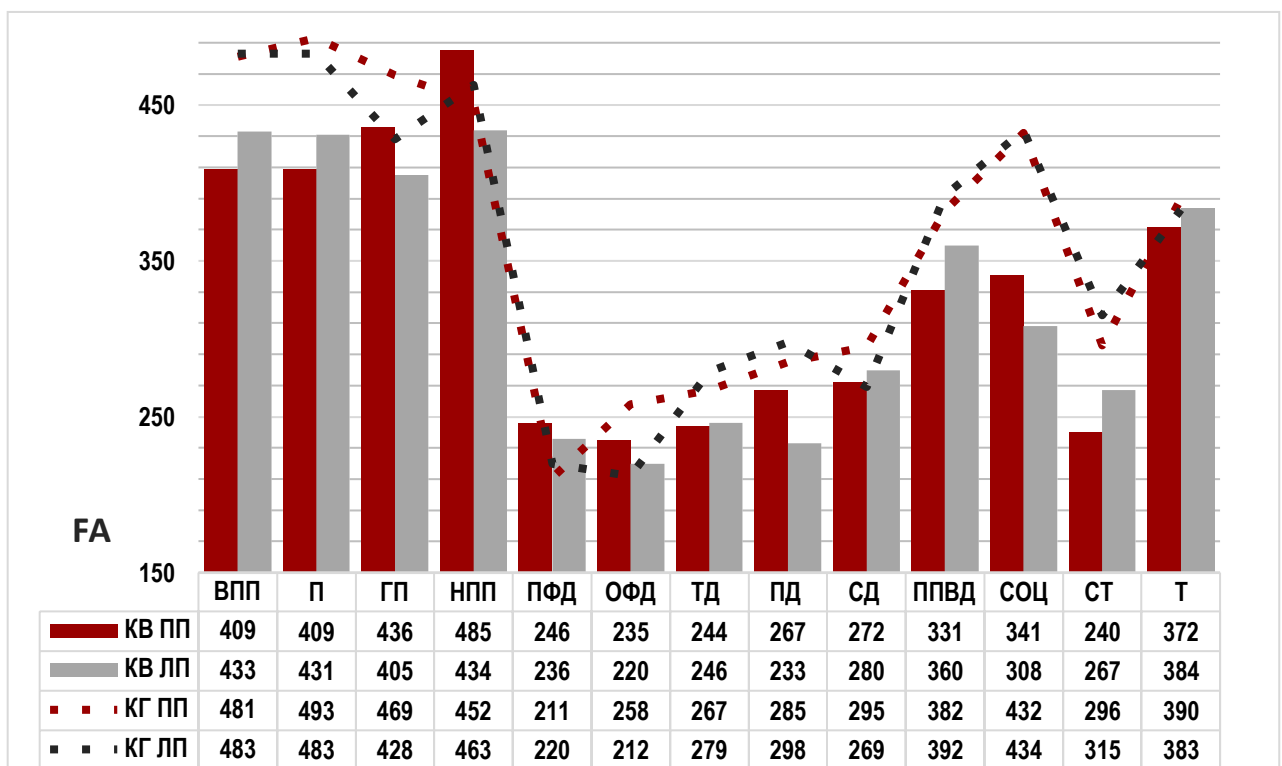


Рисунок 4.2 – DTI MPT пацієнта Д. Порівняння коефіцієнтів FA в асоціативних волокнах і ROI великих півкуль головного мозку з нижніми граничними контрольними рівнями (Q_1).

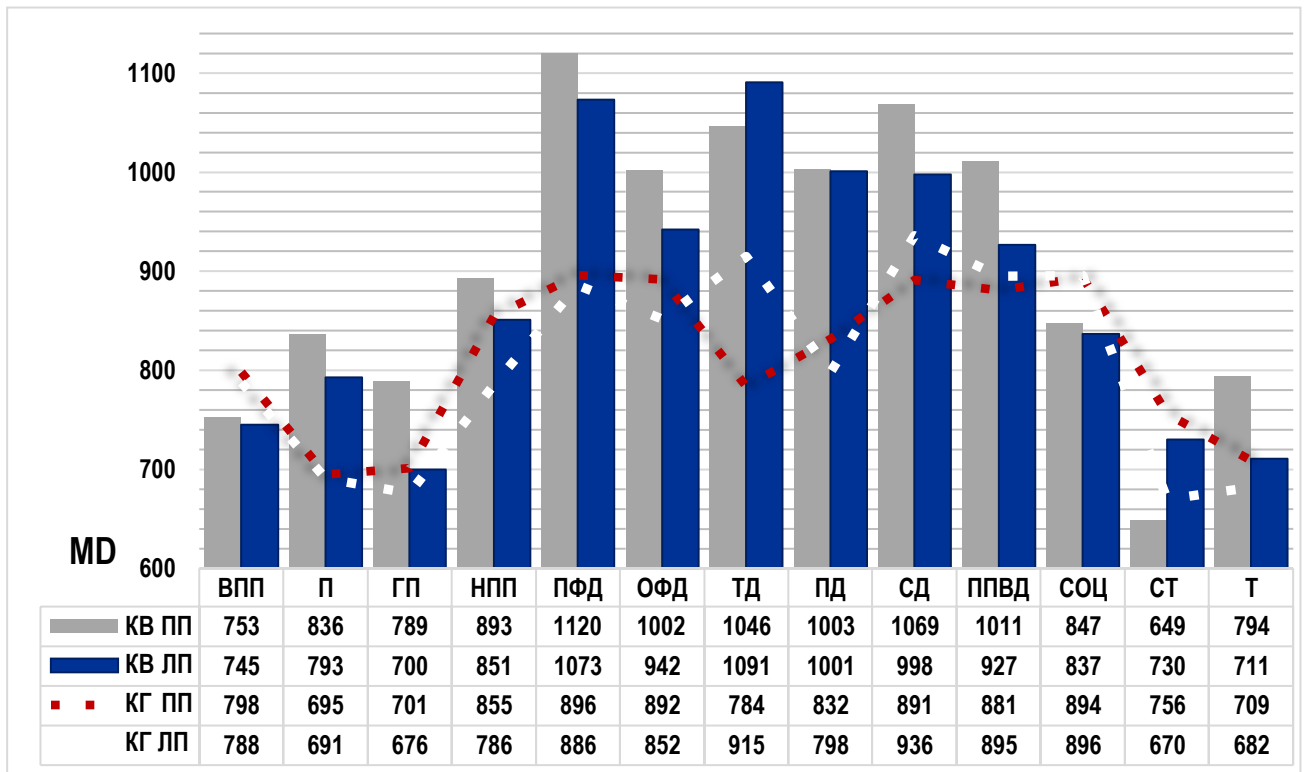


Рисунок 4.3 – DTI MPT пацієнта Д. Порівняння коефіцієнтів MD в асоціативних волокнах і ROI великих півкуль головного мозку з верхніми граничними контрольними рівнями (Q_{III}).

Наведене клінічне спостереження свідчить про існування так званих «довізуальних» MPT – маркерів ЦХМС, якими є зменшення коефіцієнта анізотропної (FA) дифузії та зростання коефіцієнта ізотропної (MD) дифузії.

Таблиці 4.4, 4.5 та діаграма (рис. 4.4) демонструють результати порівняльного статистичного аналізу FA обстежених основної та контрольної груп середнього віку.

Попри достовірне ($p < 0,001$) зменшення коефіцієнта в усіх асоціативних провідних трактах і ROI, в котрих вимірювали FA, - найсуттєвіші відмінності зафіксовані у волокнах поясу (Me: ПП – від 0,532 до 0,405 (-23,9%); ЛП – від 0,592 до 0,406 (-31,4%)). Відносне зниження Me FA в решта провідних шляхів

коливалась у межах 17,3-14,0% (ВПП: ПП – від 0,499 до 0,429 (-14,0%), ЛП – від 0,509 до 0,421 (-17,3%); ГП: ПП – від 0,485 до 0,415 (-14,4%), ЛП – від 0,499 до 0,415 (-16,8%); НПП: ПП – від 0,529 до 0,447 (-15,5%), ЛП – від 0,525 до 0,446 (-15,0%)). Процентне зменшення фракційної анізотропії в комісуральних волокнах мозолистого тіла становила -19,4 (КМТ) та 13,8 (ВМТ).

Таблиця 4.4 — FA DTI МРТ волокон асоціативних і комісуральних провідних шляхів головного мозку в основній та контрольній групах досліджуваних середнього віку

| Показник | КГСВ (n=19) | | СВ (n=34) | | p |
|----------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------|-----------------------------------|------------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | Me | Q _I – Q _{III} | |
| FA права півкуля ГМ | | | | | |
| ВПП | 0,499 | 0,493 – 0,502 | 0,429 | 0,409 – 0,438 | <0,001 |
| П | 0,532 | 0,499 – 0,542 | 0,405 | 0,385 – 0,424 | <0,001 |
| ГП | 0,485 | 0,482 – 0,494 | 0,415 | 0,392 – 0,427 | <0,001 |
| НПП | 0,529 | 0,511 – 0,536 | 0,447 | 0,434 – 0,482 | <0,001 |
| FA ліва півкуля ГМ | | | | | |
| ВПП | 0,509 | 0,499 – 0,516 | 0,421 | 0,411 – 0,434 | <0,001 |
| П | 0,592 | 0,567 – 0,599 | 0,406 | 0,372 – 0,429 | <0,001 |
| ГП | 0,499 | 0,497 – 0,501 | 0,415 | 0,405 – 0,437 | <0,001 |
| НПП | 0,525 | 0,514 – 0,530 | 0,446 | 0,433 – 0,459 | <0,001 |
| FA МТ | | | | | |
| КМТ | 0,558 | 0,556 – 0,567 | 0,450 | 0,443 – 0,476 | <0,001 |
| ВМТ | 0,550 | 0,544 – 0,562 | 0,474 | 0,462 – 0,487 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Таблиця 4.5 — FA DTI MPT ROI великих півкуль головного мозку в основній та контрольній групах досліджуваних середнього віку

| Показник | КГсв (n=19) | | СВ (n=34) | | p |
|----------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------|-----------------------------------|------------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | Me | Q _I – Q _{III} | |
| FA права півкуля ГМ | | | | | |
| ПФД | 0,293 | 0,287 – 0,294 | 0,230 | 0,215 – 0,246 | <0,001 |
| ОФД | 0,268 | 0,262– 0,268 | 0,216 | 0,197 – 0,230 | <0,001 |
| ТД | 0,286 | 0,280 – 0,290 | 0,245 | 0,238 – 0,264 | <0,001 |
| ПД | 0,313 | 0,305 – 0,323 | 0,261 | 0,257 – 0,298 | <0,001 |
| СД | 0,316 | 0,309 – 0,320 | 0,282 | 0,266 – 0,315 | 0,004 |
| ППВД | 0,423 | 0,418 – 0,426 | 0,341 | 0,316 – 0,348 | <0,001 |
| СОЦ | 0,441 | 0,428 – 0,445 | 0,328 | 0,292 – 0,335 | <0,001 |
| СТ | 0,319 | 0,312 – 0,323 | 0,250 | 0,234 – 0,264 | <0,001 |
| Т | 0,444 | 0,422 – 0,451 | 0,409 | 0,370 – 0,431 | <0,001 |
| FA ліва півкуля ГМ | | | | | |
| ПФД | 0,297 | 0,294 – 0,301 | 0,241 | 0,219 – 0,251 | <0,001 |
| ОФД | 0,254 | 0,249 – 0,257 | 0,212 | 0,202 – 0,220 | <0,001 |
| ТД | 0,284 | 0,280 – 0,289 | 0,257 | 0,230 – 0,275 | <0,001 |
| ПД | 0,328 | 0,327– 0,333 | 0,252 | 0,232 – 0,262 | <0,001 |
| СД | 0,323 | 0,317 – 0,325 | 0,279 | 0,274 – 0,309 | <0,001 |
| ППВД | 0,411 | 0,407 – 0,414 | 0,326 | 0,296 – 0,360 | <0,001 |
| СОЦ | 0,456 | 0,453 – 0,459 | 0,303 | 0,280 – 0,324 | <0,001 |
| СТ | 0,320 | 0,318 – 0,325 | 0,267 | 0,232 – 0,281 | <0,001 |
| Т | 0,427 | 0,421 – 0,430 | 0,362 | 0,349 – 0,376 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

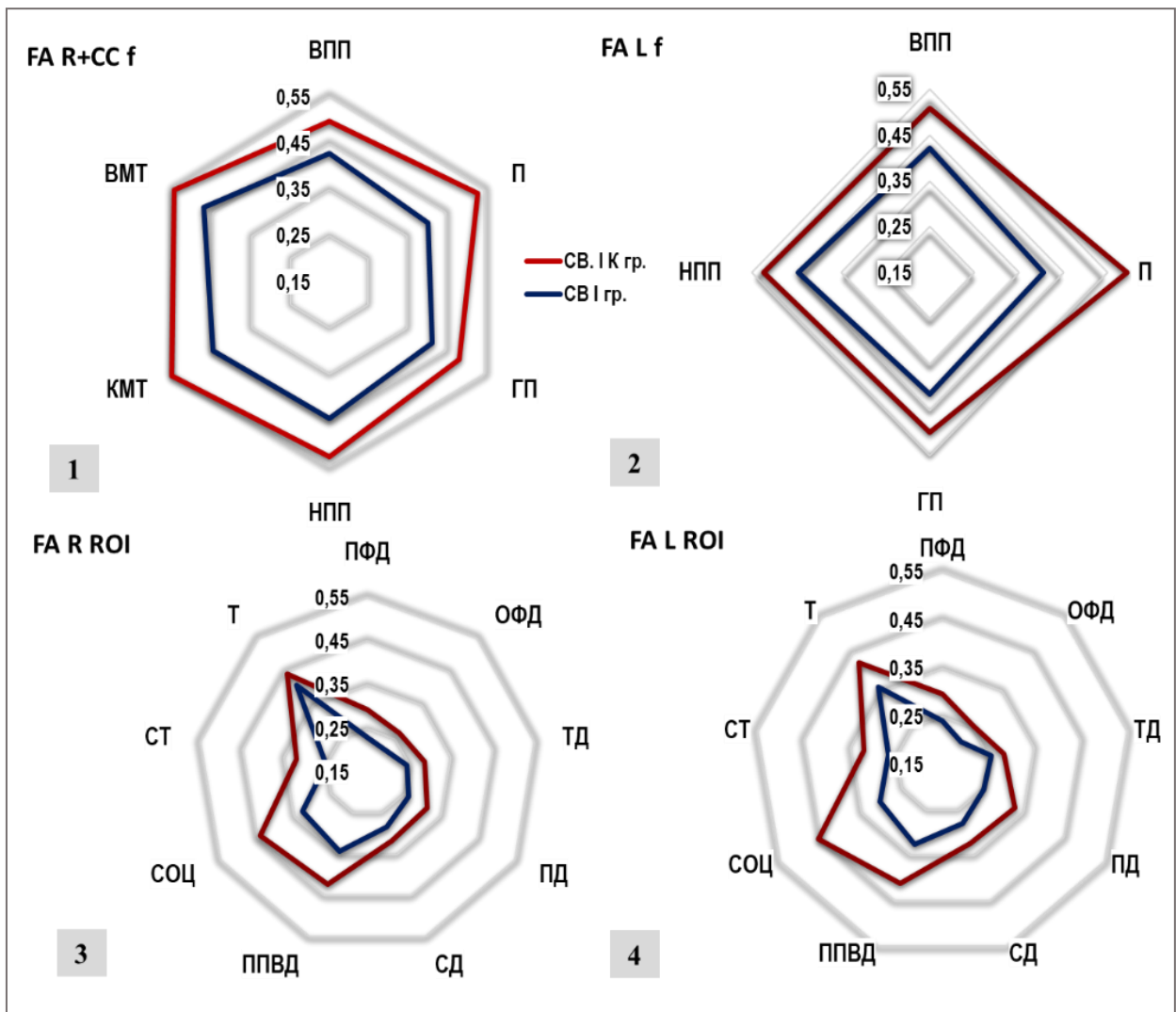


Рисунок 4.4 – Співвідношення коефіцієнтів FA у волокнах і ROI правої та лівої півкулі великого мозку в контрольній та основній групах СВ: ПП та МТ, волокна (1); ЛП, волокна (2); ROI: ПП (3) і ЛП (4).

Стан анізотропної дифузії в обраних зонах інтересу (ROI) глибокої білої речовини головного мозку також відрізняється зменшенням відповідного коефіцієнта в діапазоні 9,5-33,6%. Найбільш значні зміни притаманні префронтальним (Me ПП: від 0,293 до 0,230 (-21,5%), ЛП: від 0,297 до 0,241 (-23,2%)), переднім перивентрикулярним ділянкам (Me ПП: від 0,423 до 0,341 (-19,4%), ЛП: від 0,411 до 0,326 (-20,1%)) і семіовальним центрам (Me ПП: від 0,441 до 0,328 (-25,6%), ЛП: від 0,456 до 0,303 (-33,6%)) обох півкуль великого

мозку. Перетинають п'ятнадцятивідсотковий рівень зменшення коефіцієнти FAV обох орбітофронтальних ділянках (Me ПП: -19,4%, ЛП: -16,5%), потиличних ділянках (Me ПП: -16,6%, ЛП: -23,2%), смугастих тілах (Me ПП: - 21,6%, ЛП: -16,6%), правій скроневій ділянці (Me: -18,8%) та лівому зоровому горбі (Me: -15,2%).

Ізотропна дифузія в БРГМ на тлі ЦХМС змінилась у бік зростання (табл.4.6 і 4.7, рис. 4.5).

Таблиця 4.6 — MD DTI MPT волокон асоціативних і комісуральних провідних шляхів головного мозку в основній та контрольній групах досліджуваних середнього віку

| Показник | КГСВ (n=19) | | СВ (n=34) | | p |
|--|-------------|-----------------------------------|-----------|-----------------------------------|------------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | Me | Q _I – Q _{III} | |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) права півкуля ГМ | | | | | |
| ВПП | 0,699 | 0,687 – 0,709 | 0,788 | 0,761 – 0,800 | <0,001 |
| П | 0,668 | 0,653 – 0,678 | 0,799 | 0,786 – 0,817 | <0,001 |
| ГП | 0,626 | 0,620 – 0,631 | 0,828 | 0,796 – 0,846 | <0,001 |
| НПП | 0,757 | 0,746 – 0,778 | 0,833 | 0,820 – 0,891 | <0,001 |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) ліва півкуля ГМ | | | | | |
| ВПП | 0,697 | 0,685 – 0,702 | 0,782 | 0,777 – 0,808 | <0,001 |
| П | 0,682 | 0,677 – 0,690 | 0,793 | 0,776 – 0,815 | <0,001 |
| ГП | 0,613 | 0,605 – 0,627 | 0,804 | 0,777 – 0,836 | <0,001 |
| НПП | 0,714 | 0,709 – 0,717 | 0,849 | 0,843 – 0,891 | <0,001 |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/сек) МТ | | | | | |
| КМТ | 0,690 | 0,686 – 0,699 | 0,798 | 0,758 – 0,817 | <0,001 |
| ВМТ | 0,677 | 0,661 – 0,702 | 0,791 | 0,767 – 0,826 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Таблиця 4.7 — MD DTI MPT ROI великих півкуль головного мозку в основній та контрольній групах досліджуваних середнього віку

| Показник | КГсв (n=19) | | СВ (n=34) | | p |
|--|-------------|-----------------------------------|-----------|-----------------------------------|------------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | Me | Q _I – Q _{III} | |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) права півкуля ГМ | | | | | |
| ПФД | 0,834 | 0,827 – 0,843 | 1,054 | 1,009 – 1,111 | <0,001 |
| ОФД | 0,824 | 0,817 – 0,832 | 1,040 | 1,017 – 1,100 | <0,001 |
| ТД | 0,739 | 0,734 – 0,747 | 1,026 | 0,980 – 1,061 | <0,001 |
| ПД | 0,798 | 0,788 – 0,803 | 0,920 | 0,861 – 0,962 | <0,001 |
| СД | 0,869 | 0,863 – 0,878 | 0,975 | 0,943 – 1,012 | <0,001 |
| ППВД | 0,863 | 0,859 – 0,869 | 0,969 | 0,943 – 0,986 | <0,001 |
| СОЦ | 0,814 | 0,808 – 0,819 | 0,908 | 0,858 – 0,943 | <0,001 |
| СТ | 0,736 | 0,664 – 0,686 | 0,706 | 0,687 – 0,714 | 0,080 |
| Т | 0,675 | 0,668 – 0,681 | 0,705 | 0,669 – 0,725 | 0,060 |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) ліва півкуля ГМ | | | | | |
| ПФД | 0,829 | 0,822 – 0,833 | 1,003 | 0,997 – 1,066 | <0,001 |
| ОФД | 0,840 | 0,835 – 0,845 | 1,014 | 0,987 – 1,111 | <0,001 |
| ТД | 0,838 | 0,834 – 0,853 | 1,002 | 0,968 – 1,051 | <0,001 |
| ПД | 0,789 | 0,781 – 0,794 | 0,935 | 0,882 – 0,976 | <0,001 |
| СД | 0,900 | 0,894 – 0,908 | 1,001 | 0,953 – 1,028 | <0,001 |
| ППВД | 0,888 | 0,822 – 0,893 | 0,963 | 0,938 – 0,982 | <0,001 |
| СОЦ | 0,808 | 0,798 – 0,815 | 0,889 | 0,857 – 0,962 | <0,001 |
| СТ | 0,651 | 0,645 – 0,653 | 0,708 | 0,680 – 0,747 | 0,207 |
| Т | 0,666 | 0,658 – 0,671 | 0,700 | 0,671 – 0,700 | 0,622 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

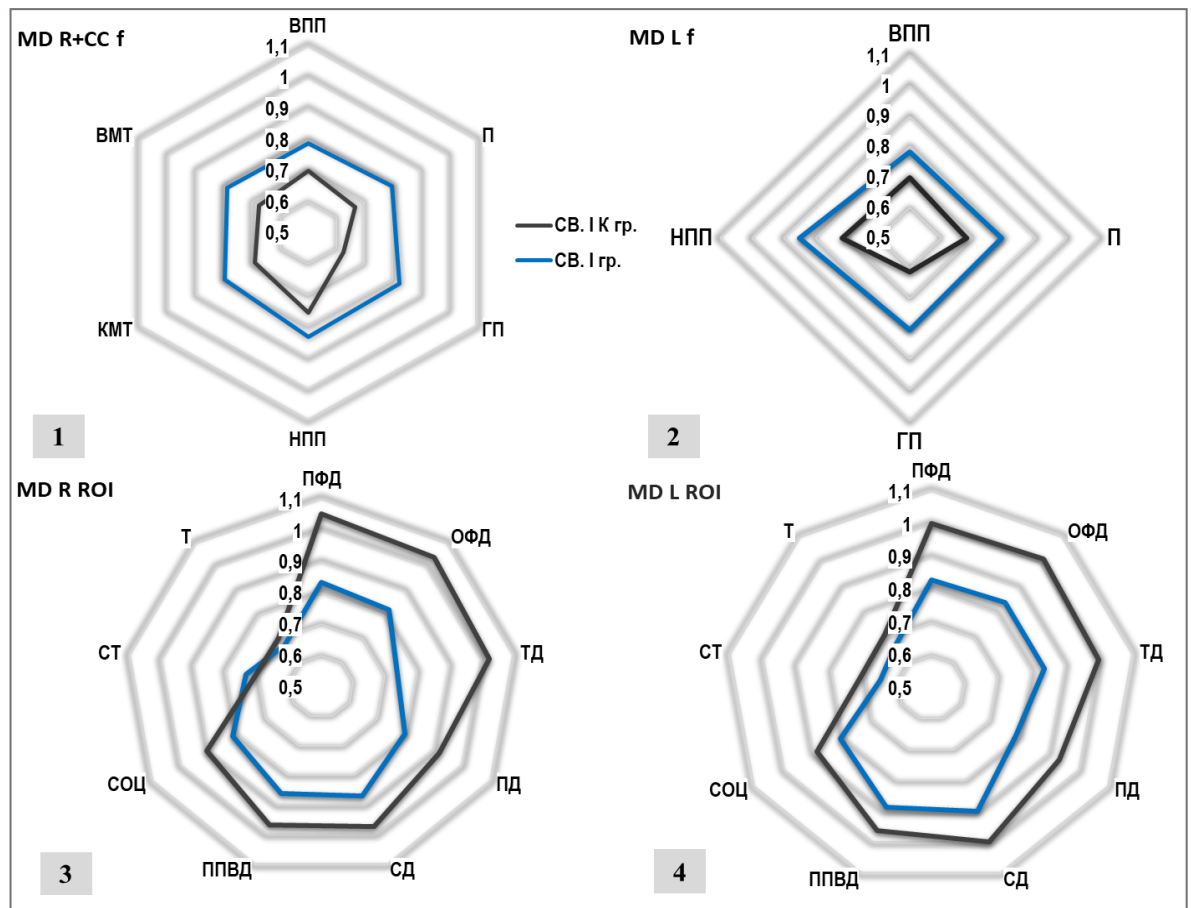


Рисунок 4.5 – Співвідношення коефіцієнтів MD ($\times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$) у волокнах і ROI в контрольній та основній групах СВ: ПП та МТ, волокна (1); ЛП, волокна (2); ROI: ПП (3) і ЛП (4).

Вільний рух молекул води став найбільш активним в обох гачкуватих пучках (ПП: від $0,626$ до $0,828 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ (24,4%), ЛП: від $0,613$ до $0,804 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ (23,8%)); правих префронтальній (від $0,824$ до $1,054 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ (20,9%)), орбітофронтальній (від $0,824$ до $1,040 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ (20,8%)) і тім'яній (від $0,739$ до $1,026 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ (28,0%)) ділянках ($p < 0,001$). Не змінився MD у смугастих тілах (ПП: від $0,736$ до $0,706 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ ($p = 0,08$); ЛП: від $0,651$ до $0,708 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ ($p = 0,207$)) та зорових горбах (ПП: від $0,675$ до $0,705 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ ($p = 0,06$); ЛП: від $0,666$ до $0,700 \times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$ ($p = 0,622$)).

Співставлення показників DTI МРТ, що отримані при обстеженні когорти СВ і КГПВ, дозволяє дійти висновку про практично повне співпадіння величин

коефіцієнтів FA у волокнах провідних трактів (Δ – від 1% до 8%) (рис.4.6 - FA). Єдиним винятком був достовірно вищий коефіцієнт фракційної анізотропії в передніх перивентрикулярних ділянках у пацієнтів із ХМС середнього віку (ПП: 0,341 проти 0,259 ($\Delta = -24,1\%$, $p < 0,001$); ЛП: 0,327 проти 0,245 ($\Delta = -25,1\%$, $p < 0,001$)). Значно менша FA в ROI ППВД у старших обстежених зумовлена сумарним ефектом пошкодження мієлінових оболонок аксонів внаслідок мікроциркуляторних змін і трансепендимального просочування ліквору до перивентрикулярної ГБРГМ [45], які ще не розвинулись у хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію середнього віку.

Також не встановлено й статистично значущої різниці між показниками MD в асоціативних волокнах (ВПП, П, ГП, НПП) і ROI ГБРГМ (ПФД, ОФД, ТД, ПД і СД) в групах СВ і КГПВ (див. рис. 4.6 - MD).

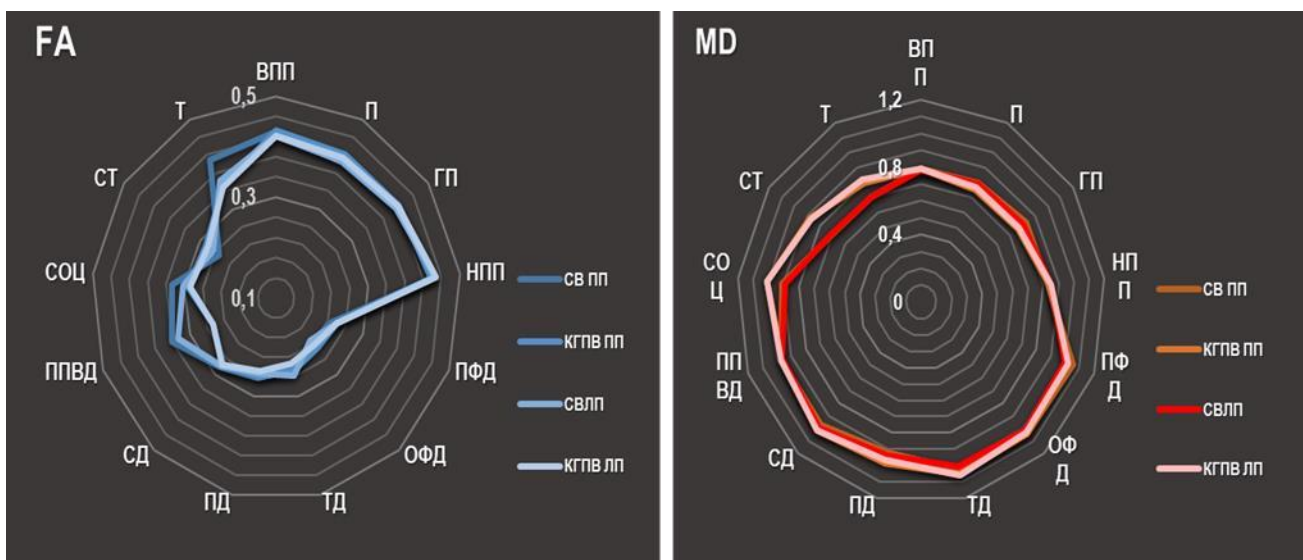


Рисунок 4.6 – Співвідношення коефіцієнтів FA і MD ($\times 10^{-3}\text{мм}^2/\text{с}$) у волокнах і ROI в контрольній групі ПВ та основній групі СВ.

Таблиці 4.8 і 4.9 наочно демонструють існування кореляції достатньо високого рангу між візуальними і довізуальними МРТ- маркерами ЦХМС у пацієнтів середнього віку.

Таблиця 4.8 — Кореляційні зв'язки (r_s) між показниками РПВП і ГІПВГБГМ, FA і MD білої речовини головного мозку пацієнтів середнього віку

| Показники | РПВП | | ГІПВГБГМ | |
|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | ПП | ЛП | ПП | ЛП |
| FA | | | | |
| ВПП | -0,423 | -0,471 | -0,305 | -0,473 |
| П | -0,328 | - | -0,427 | -0,401 |
| ГП | -0,483 | -0,627 | -0,492 | -0,507 |
| НПП | - | -0,402 | - | - |
| КМТ | -0,313 | | -0,593 | |
| ВМТ | -0,29 | | -0,386 | |
| ПФД | -0,425 | -0,397 | -0,27 | -0,332 |
| ОФД | -0,428 | -0,389 | -0,286 | - |
| ТД | -0,45 | - | -0,387 | - |
| ПД | -0,339 | -0,48 | - | -0,538 |
| СД | - | -0,361 | - | -0,397 |
| ППВД | -0,392 | -0,583 | - | -0,599 |
| СОЦ | -0,504 | -0,512 | -0,541 | -0,472 |
| СТ | -0,55 | -0,595 | -0,308 | -0,5 |
| Т | -0,313 | -0,452 | -0,421 | -0,397 |
| MD | | | | |
| ВПП | 0,394 | 0,462 | 0,573 | 0,524 |
| П | 0,399 | 0,375 | 0,491 | 0,435 |
| ГП | 0,543 | 0,49 | 0,443 | 0,501 |
| НПП | 0,444 | 0,477 | 0,467 | 0,561 |
| КМТ | 0,542 | | 0,524 | |
| ВМТ | 0,407 | | 0,401 | |
| ПФД | 0,6 | 0,581 | 0,415 | 0,351 |
| ОФД | 0,532 | 0,483 | 0,273 | 0,444 |
| ТД | 0,498 | 0,438 | 0,323 | 0,434 |
| ПД | 0,415 | 0,627 | 0,411 | 0,414 |
| СД | 0,641 | 0,627 | 0,503 | 0,406 |
| ППВД | 0,524 | 0,61 | 0,5 | 0,499 |
| СОЦ | 0,522 | 0,522 | 0,459 | 0,472 |
| СТ | - | 0,496 | - | 0,407 |
| Т | - | 0,336 | - | 0,386 |

Примітка: Spearman Rank ($p < 0.05$)

Таблиця 4.9 — Кореляційні зв'язки (r_s) між показниками ГІБґРГМ і Σ ТЦХМСр та FA і MD білої речовини головного мозку пацієнтів середнього віку

| Показники | ГІБґРГМ | | Σ ТЦХМС | |
|-------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | ПП | ЛП | ПП | ЛП |
| FA | | | | |
| ВПП | -0,695 | -0,771 | -0,724 | -0,789 |
| П | -0,784 | -0,72 | -0,703 | -0,593 |
| ГП | -0,684 | -0,442 | -0,735 | -0,687 |
| НПП | -0,722 | -0,619 | -0,552 | -0,609 |
| КМТ | -0,67 | | -0,647 | |
| ВМТ | -0,721 | | -0,611 | |
| ПФД | -0,553 | -0,578 | -0,564 | -0,639 |
| ОФД | -0,745 | -0,638 | -0,672 | -0,573 |
| ТД | -0,503 | -0,712 | -0,614 | -0,612 |
| ПД | -0,527 | -0,501 | -0,495 | -0,66 |
| СД | -0,544 | -0,575 | -0,341 | -0,62 |
| ПШВД | -0,464 | -0,598 | -0,528 | -0,723 |
| СОЦ | -0,659 | -0,746 | -0,754 | -0,824 |
| СТ | -0,435 | -0,457 | -0,58 | -0,651 |
| Т | - | -0,627 | -0,439 | -0,708 |
| MD | | | | |
| ВПП | 0,418 | 0,658 | 0,563 | 0,715 |
| П | 0,505 | 0,728 | 0,614 | 0,765 |
| ГП | 0,627 | 0,749 | 0,771 | 0,792 |
| НПП | 0,294 | 0,482 | 0,469 | 0,635 |
| КМТ | 0,478 | | 0,653 | |
| ВМТ | 0,647 | | 0,69 | |
| ПФД | 0,5 | 0,491 | 0,674 | 0,663 |
| ОФД | 0,679 | 0,768 | 0,726 | 0,759 |
| ТД | 0,559 | 0,543 | 0,702 | 0,668 |
| ПД | 0,471 | 0,493 | 0,549 | 0,673 |
| СД | 0,454 | 0,373 | 0,689 | 0,573 |
| ПШВД | 0,619 | 0,593 | 0,779 | 0,761 |
| СОЦ | 0,467 | 0,523 | 0,595 | 0,611 |
| СТ | 0,406 | 0,469 | 0,334 | 0,644 |
| Т | - | 0,403 | 0,281 | 0,506 |

Примітка: Spearman Rank ($p < 0.05$)

Згідно викладеним у таблицях 4.8 і 4.9 даним, слід відзначити, що негативний зв'язок притаманний для коефіцієнта фракційної анізотропії, позитивний — для середнього коефіцієнта дифузії.

Найсуттєвішою негативною виявилась кореляція між:

- ГІБґРГМ і FA волокон провідних трактів (r_s : від $-0,442$ до $-0,771$);
- ГІБґРГМ і ROI (r_s : від $-0,464$ до $-0,746$);
- Σ ТХМСр і FA волокон провідних трактів (r_s : від $-0,552$ до $-0,789$);
- Σ ТХМСр і FA ROI (r_s : від $-0,341$ до $-0,824$).

Переважно помірні та наближені до помітних негативні зв'язки виявлено між РПВП і FA майже всіх волокон і «зон інтересу» (r_s : від $-0,313$ до $-0,627$) ГБґРГМ, за винятком: лівого поясу, лівого нижнього поздовжнього пучка, лівої тім'яної та правої скроневої ROI. Також не встановлено кореляції між вираженістю гіперінтенсивності перивентрикулярної білої речовини й FA обох НПП, лівих ОФД і ТД; правих ПД, СД і ППВД.

Ступінь позитивних кореляційних зв'язків MD класифікується як високий та/або помітний ($0,5 - 0,8$) для:

- РПВП і MD волокон правого ГП ($0,543$) і КМТ ($0,542$);
- РПВП і MD білатерально в ROI ПФД ($0,6$ і $0,581$), ОФД ($0,562$ і $0,483$); СД ($0,641$ і $0,627$), ППВД ($0,524$ і $0,61$) і СОЦ ($0,522$ і $0,522$);
- РПВП і MD лівих ПД ($0,627$) і СТ ($0,496$);
- ГІПВГБґРГМ і MD волокон КМТ ($0,524$), правого й лівого ВПП ($0,573$ і $0,524$), лівих ГП ($0,501$) і НПП ($0,524$);
- ГІПВГБґРГМ і MD ROI правої СД ($0,503$), правої та лівої ППВД ($0,5$ і $0,499$);
- ГІБґРГМ і MD волокон ВМТ ($0,647$), обох П ($0,505$ і $0,728$) та ГП ($0,627$), лівого ВПП ($0,658$);
- ГІБґРГМ і MD ROI обох: ПФД ($0,5$ і $0,491$), ОФД ($0,679$ і $0,768$), ТД ($0,559$ і $0,543$), ППВД ($0,619$ і $0,593$); лівих ПД ($0,493$) та СОЦ ($0,523$).

Цілком закономірним був високий ранг позитивної кореляції між сумарним ТЦХМСр і MD СД усіх досліджених волокон (від 0,469 до 0,792) і ROI (від 0,491 до 0,799), за винятком правих СТ (0,334) і Т (0,281).

На серії діаграм (рис.4.7) представлено співвідношення рівнів рангової кореляції Спірмена із показниками DTI MPT для кожної із використаних когнітивних шкал. Порівняння числа та діапазону помірних /високих зв'язків підтверджує визнання Монреальського опитувальника із поділом на основні когнітивні домени за найбільш адекватний для вирішення поставленого перед даним науковим дослідженням завдання [154]. Батарея лобної дисфункції поступається перед МоСА за числом встановлених негативних кореляцій.

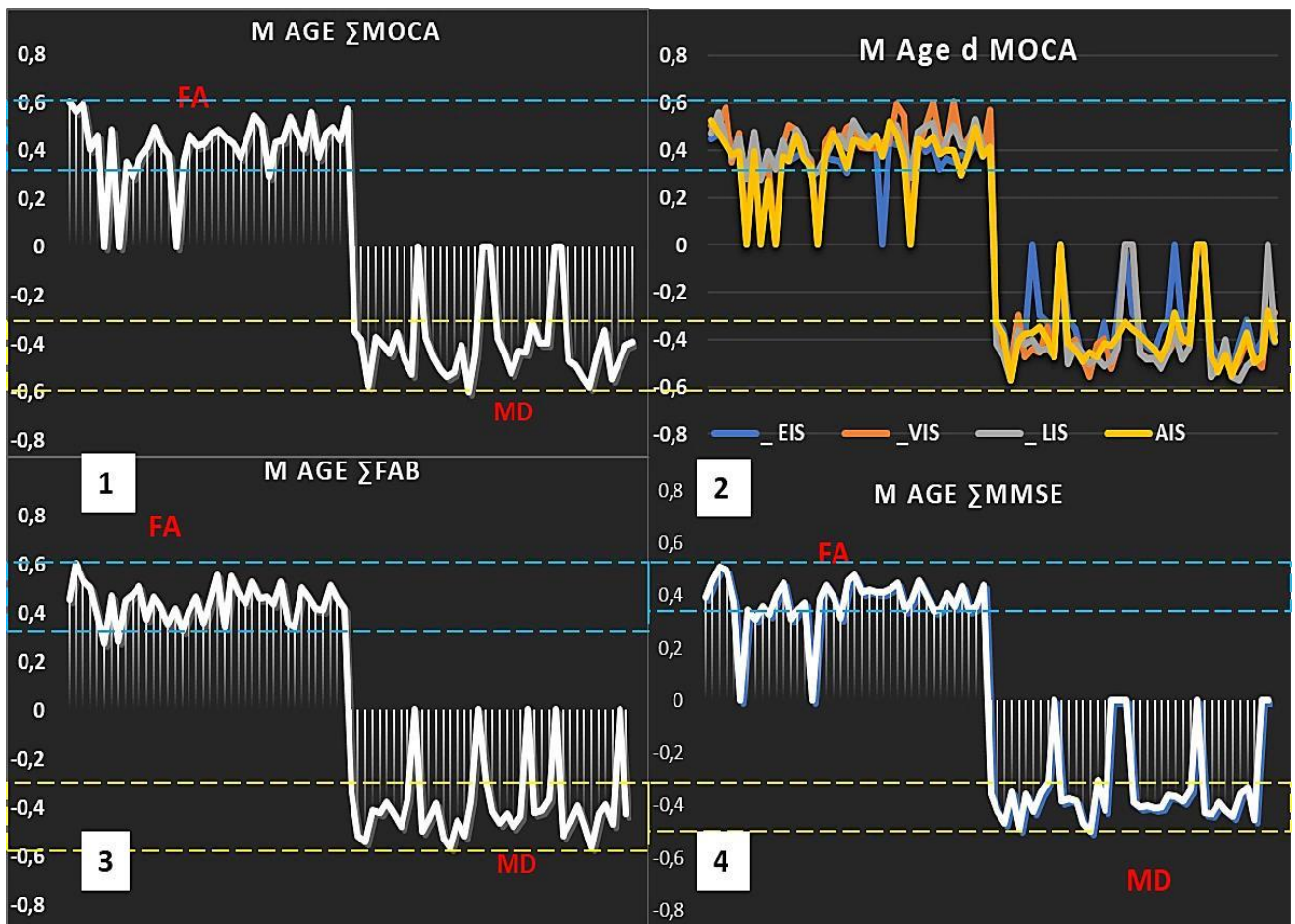


Рисунок 4.7 – Співвідношення рівнів рангової кореляції Спірмена із FA та MD для МоСА (1,2), FAB (3) і MMSE (4).

Таблиці 4.10 - 4.12 презентують інформацію про кореляційні зв'язки основних когнітивних доменів із довізуальними змінами ГБРГМ (FA і MD).

Таблиця 4.10 — Кореляційні зв'язки (r_s) між показниками нейропсихологічних досліджень і FA волокон асоціативних і комісуральних провідних шляхів при ЦХМС у пацієнтів середнього віку

| d MoCA | (r _s) | | | | | | | | | |
|------------|-------------------|-------|-------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| | Σ | | EIS | | VIS | | LIS | | AIS | |
| | ПП | ЛП | ПП | ЛП | ПП | ЛП | ПП | ЛП | ПП | ЛП |
| ВПП | 0,600 | 0,470 | 0,447 | 0,445 | 0,508 | 0,510 | 0,472 | 0,527 | 0,525 | 0,445 |
| П | 0,561 | 0,488 | 0,467 | 0,424 | 0,508 | 0,412 | 0,561 | 0,471 | 0,474 | 0,433 |
| ГП | 0,594 | 0,455 | 0,487 | 0,462 | 0,581 | 0,407 | 0,437 | 0,425 | 0,426 | 0,416 |
| НПП | 0,403 | 0,431 | 0,426 | 0,429 | 0,349 | 0,411 | 0,37 | 0,461 | 0,381 | 0,457 |
| КМТ | 0,417 | | 0,304 | | 0,436 | | 0,445 | | 0,357 | |
| ВМТ | 0,522 | | 0,444 | | 0,496 | | 0,526 | | 0,424 | |

Примітка: Spearman Rank (p<0.05)

Таблиця 4.11 — Кореляційні зв'язки (r_s) між показниками нейропсихологічних досліджень і FA ROI при ЦХМС у пацієнтів середнього віку

| d MoCA | (r _s) | | | | | | | | | |
|-------------|-------------------|--------------|-------|-------|--------------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|
| | Σ | | EIS | | VIS | | LIS | | AIS | |
| | ПП | ЛП | ПП | ЛП | ПП | ЛП | ПП | ЛП | ПП | ЛП |
| ПФД | 0,412 | 0,540 | 0,355 | 0,421 | 0,509 | 0,600 | 0,376 | 0,519 | 0,357 | 0,458 |
| ОФД | 0,496 | 0,468 | 0,376 | 0,320 | 0,488 | 0,452 | 0,487 | 0,383 | 0,461 | 0,383 |
| ТД | 0,425 | 0,406 | 0,394 | 0,367 | 0,397 | 0,421 | 0,432 | 0,444 | 0,367 | 0,400 |
| ПД | 0,383 | 0,558 | 0,362 | 0,352 | 0,350 | 0,603 | 0,291 | 0,506 | 0,328 | 0,401 |
| СД | - | 0,372 | - | 0,378 | - | 0,419 | 0,312 | 0,426 | - | 0,297 |
| ППВД | 0,358 | 0,471 | 0,372 | 0,368 | 0,435 | 0,443 | 0,372 | 0,405 | 0,382 | 0,375 |
| СОЦ | 0,460 | 0,495 | 0,359 | 0,434 | 0,489 | 0,505 | 0,440 | 0,530 | 0,475 | 0,499 |
| СТ | 0,419 | 0,442 | 0,355 | 0,38 | 0,418 | 0,39 | 0,461 | 0,415 | 0,415 | 0,373 |
| Т | 0,431 | 0,575 | 0,308 | 0,469 | 0,499 | 0,573 | 0,411 | 0,405 | 0,324 | 0,415 |

Примітка: Spearman Rank (p<0.05)

Таблиця 4.12 — Кореляційні зв'язки (r_s) між показниками нейропсихологічних досліджень і MD волокон асоціативних і комісуральних провідних шляхів і ROI при ЦХМС у пацієнтів середнього віку

| Показники | | Волокна | | | | |
|------------|----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | Σ | EIS | VIS | LIS | AIS |
| ВПП | ПП | -0,350 | -0,313 | -0,377 | -0,420 | -0,325 |
| | ЛП | -0,379 | -0,332 | -0,456 | -0,459 | -0,380 |
| П | ПП | -0,383 | -0,359 | -0,445 | -0,474 | -0,381 |
| | ЛП | -0,436 | -0,430 | -0,481 | -0,480 | -0,408 |
| ГП | ПП | -0,574 | -0,497 | -0,508 | -0,572 | -0,570 |
| | ЛП | -0,524 | -0,450 | -0,485 | -0,479 | -0,438 |
| НПП | ПП | -0,372 | -0,311 | -0,297 | -0,362 | -0,403 |
| | ЛП | -0,433 | -0,362 | -0,461 | -0,523 | -0,486 |
| КМТ | | -0,542 | -0,400 | -0,492 | -0,566 | -0,505 |
| ВМТ | | -0,561 | -0,468 | -0,502 | -0,453 | - |
| ROI | | | | | | |
| ПФД | ПП | -0,454 | -0,355 | -0,401 | -0,421 | -0,445 |
| | ЛП | -0,490 | -0,484 | -0,501 | -0,529 | -0,540 |
| ОФД | ПП | -0,510 | -0,495 | -0,484 | -0,457 | -0,495 |
| | ЛП | -0,541 | -0,465 | -0,475 | -0,399 | -0,465 |
| ТД | ПП | -0,539 | -0,531 | -0,559 | -0,504 | -0,453 |
| | ЛП | -0,582 | -0,530 | -0,547 | -0,557 | -0,555 |
| ПД | ПП | -0,518 | -0,459 | -0,421 | -0,477 | -0,473 |
| | ЛП | -0,448 | -0,415 | -0,489 | -0,572 | -0,460 |
| СД | ПП | -0,406 | -0,326 | -0,396 | -0,515 | -0,416 |
| | ЛП | -0,343 | -0,317 | -0,402 | -0,515 | -0,372 |
| ППВД | ПП | -0,597 | -0,498 | -0,523 | -0,495 | -0,423 |
| | ЛП | -0,547 | -0,457 | -0,481 | -0,483 | -0,500 |
| СОЦ | ПП | -0,443 | -0,292 | -0,435 | -0,437 | -0,384 |
| | ЛП | -0,485 | -0,405 | -0,516 | -0,477 | -0,472 |
| СТ | ПП | - | - | - | - | -0,327 |
| | ЛП | -0,406 | -0,350 | -0,290 | - | -0,278 |
| Т | ПП | - | -0,294 | - | - | -0,358 |
| | ЛП | -0,394 | -0,409 | -0,287 | -0,375 | -0,407 |

Примітка: Spearman Rank ($p < 0.05$)

Співвідношення між сумарним балом МоСА і FA ГБРГМ демонструють позитивну кореляцію переважно помірної сили (r_s : від 0,304 до 0,603). Найбільші показники відповідають:

- Σ МоСА та FA волокон: обох ВПП (0,6 і 0,47), ГП (0,594 і 0,455), П (0,561 і 0,488), і ВМТ (0,522);
- Σ МоСА та FA ROI: обох ПФД (0,412 і 0,54), ОФД (0,496 і 0,468), СОЦ (0,46 і 0,495), лівих ПД (0,558) і Т (0,575);
- Σ EIS та FA волокон обох ГП (0,487 і 0,462);
- Σ VIS та FA волокон: обох ВПП (0,508 і 0,51), ГП (0,508 і 0,412), правого П (0,581) і ВМТ (0,496);
- Σ VIS та FA ROI: обох ПФД (0,509 і 0,6), ОФД (0,488 і 0,452), СОЦ (0,489 і 0,505), Т (0,499 і 0,573) та лівої ПД (0,603);
- Σ LIS та FA волокон: обох ВПП (0,472 і 0,527), П (0,561 і 0,471) і ВМТ (0,526);
- Σ LIS та FA ROI: лівих ПФД (0,519) і ПД (0,506);
- Σ AIS та FA волокон: обох ВПП (0,525 і 0,445), правого П (0,474) та лівого НПП (0,457);
- Σ AIS та FA ROI: правої ОФД (0,461), лівої ПФД (0,458) та обох СОЦ (0,475 і 0,499).

Рівні негативної кореляції MD і когнітивних доменів також не досягали високого ступеня та за рангом були навіть відносно нижчими за відповідні показники для фракційної анізотропії. Найбільш сильні негативні кореляційні зв'язки встановлено для:

- Σ МоСА і MD: ГП (-0,574 та -0,524), КМТ (-0,542), ВМТ (-0,561), ОФД (-0,51 та -0,541), ТД (-0,539 та -0,582), ПД (-0,518 та -0,448), ППВД (-0,498 та -0,547);
- Σ EIS і MD: ГП (-0,497 та -0,45), ОФД (-0,465 та -0,465), ТД (-0,531 та -0,53), ППВД (-0,498 та -0,457);

- Σ VIS і MD: П (-0,445 та -0,481), ГП (-0,508 та -0,485), ОФД (-0,484 та -0,475), ТД (-0,559 та -0,547), ППВД (-0,523 та -0,481); СОЦ (-0,435 та -0,516), лівої ПФД (-0,501), КМТ (-0,492), ВМТ (-0,502);
- Σ LIS і MD: П (-0,47 та -0,484), ГП (-0,572 та -0,478), ТД (-0,504 та -0,557), ПД (-0,477 та -0,577), СД (-0,515 та -0,515), ППВД (-0,495 та -0,483), КМТ (-0,566), ВМТ (-0,453), лівих НПП (-0,523), ПФД (-0,0,557), СОЦ (-0,447);
- Σ AIS і MD: ПФД (-0,445 та -0,54), ОФД (-0,445 та -0,465), ТД (-0,453 та -0,553), ПД (-0,473 та -0,46), КМТ (-0,505), лівих НПП (-0,486), ППВД (-0,5) і СОЦ (-0,472).

Порушень пам'яті (MIS) й орієнтації (OIS) в усіх пацієнтів із ХМС середнього віку не виявлено.

Стан кровопостачання головного мозку оцінювали за УЗДГ- показником тотальної швидкості церебрального об'ємного кровотоку (T_c VBF), який вимірювали при офісних показниках САТ = 140 ± 10 мм рт. ст., ДАТ ≤ 90 мм рт. ст.. Встановлено, що T_c VBF у пацієнтів із ЦХМС середнього віку ($M \pm SD$: $0,498 \pm 0,075$ л/хв; Me ($Q_I - Q_{III}$): $0,480$ ($0,440 - 0,530$) л/хв) достовірно менший, ніж у відповідній контрольній групі (КГсв — $M \pm SD$: $0,633 \pm 0,007$ л/хв; Me ($Q_I - Q_{III}$): $0,630$ ($0,570 - 0,680$) л/хв; $p < 0,05$). Подібно до показників нейропсихологічного та МРТ- обстеження, не виявлено статистично значущої різниці швидкостей церебрального об'ємного кровотоку у хворих середнього віку та старших за 60 років умовно здорових осіб (КГпв — $M \pm SD$: $0,556 \pm 0,006$ л/хв; Me ($Q_I - Q_{III}$): $0,540$ ($0,50 - 0,60$) л/хв; $p = 48$).

Водночас, кореляційний аналіз даних комплексного обстеження пацієнтів дозволив стверджувати, що при ЦХМС у молодших від 60 років пацієнтів на стані церебральної гемодинаміки (T_c VBF) негативно позначаються старіння ($r_s = -0,512$) та вираженість доступних візуалізації структурних змін ГБРГМ (Fazekas Scale: $r_s = -0,68$). (рис. 4.8 – 1, 2). У свою чергу, високий рівень кровопостачання

ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ НА ПАМ'ЯТЬ (MIS: $r_s = 0,802$) і, меншою мірою, — на виконавчу функцію (EIS: $r_s = 0,317$) (рис.4.8 – 3, 4).

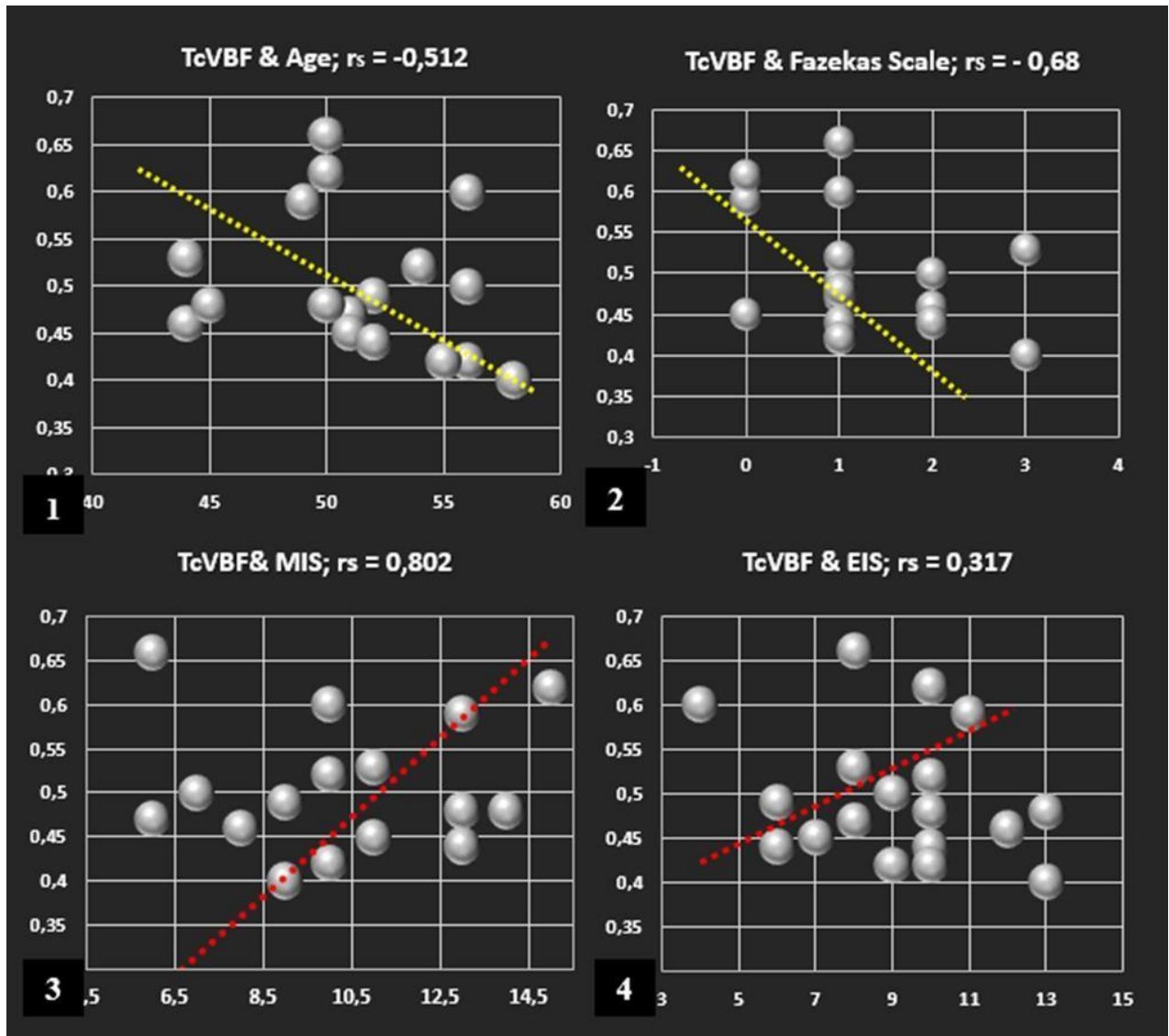


Рисунок 4.10 – Кореляційні зв'язки між рівнем церебрального об'ємного кровотоку (TcVBF) та: віком пацієнтів із ЦХМС (1); вираженістю структурних змін БРГМ за Fazekas Scale (2); станом когнітивних функцій за шкалою MoCA в доменах MIS (3) і EIS (4).

Ініціальні фази спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії характеризуються мінімальними змінами конвенційних зважених по T_2 МРТ-зображень. Отже, кореляційних зв'язків між об'ємним мозковим кровотоком і ранніми візуальними маркерами ЦХМС та ТЦХМСр не встановлено.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4:

1. Характер та вираженість ранніх когнітивних розладів при ЦХМС у середньому віці ідентичні до вікових змін у 60 - 75-літніх здорових осіб: мультидоменні неамнестичні помірні порушення зі збереженими функціями пам'яті, орієнтації, семантичної та фонетичної швидкості мови. Ступінь порушення пізнавальних функцій головним чином визначають: старіння (rs: +0,631); атрофія (rs: +0,650) й кровопостачання головного мозку (rs: від -0,317 до -0,802) та процеси дифузії в основних провідних трактах і глибокій білій речовині поза їх межами (MD - rs: від +0,495 до +0,597; FA - rs: від -0,412 до -0,603).

2. У пацієнтів із вперше виявленою у середньому віці церебральною хворобою малих судин усі показники мультипараметричної МРТ і мозкового об'ємного кровотоку (Me: Σ ТЦХМС - 4 проти 2 балів; FA у волокнах: 0,405- 0,474 проти 0,485-0,592; FA поза провідними трактами: 0,212-0,362 проти 0,284-0,456; MD: 0,212-0,362x10⁻³мм²/с проти 0,284- 0,456x10⁻³мм²/с; $p < 0,001$ та TcVBF: 0,48 проти 0,63 л/хв; $p < 0,05$) мають достовірні відмінності від контрольних величин. Тим часом, виявлені зміни ідентичні до таких, що відбуваються в процесі фізіологічного старіння у похилому віці ($p=0.548$ - $>0,999$).

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ 4:

Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Глазовська ІІ, Іванова МФ, Красюк ОА. Візуальні та довізуальні МРТ- критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко- нейровізуалізаційні кореляції. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021; 29(3): 89–100. (Здобувачем проаналізовано результати клінічних,нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснені, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).

РОЗДІЛ 5.

РАННЯ ДІАГНОСТИКА КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ, ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРИ ТА КРОВОПОСТАЧАННЯ БІЛОЇ РЕЧОВИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ХВОРОБІ МАЛИХ СУДИН У ПОХИЛОМУ ВІЦІ

Особливості когнітивних порушень, змін структури та кровопостачання білої речовини головного мозку у хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію, яка була виявлена вперше у похилому віці, здійснювали у порівнянні з даними обстежень відповідної контрольної групи (КГ_{ПВ}) та основної групи пацієнтів середнього віку (СВ).

Основна група досліджуваних похилого ($68,2 \pm 8,2$ р) віку (ПВ) налічує 37 пацієнтів, у т. числі: жінок – 17 (45,9%), чоловіків – 20 (54,1%). До контрольної групи (КГ_{ПВ}) увійшли 20 практично здорових людей (див. Розділ 2). За віком і гендерною належністю когорти ПВ і КГ_{ПВ} були практично ідентичними. Тривалість та рівень освіти були співставними в усіх (КГ_{ПВ}, ПВ, СВ) групах обстежених (див. табл. 2.1, 3.1, Розділи 2, 3).

Есенціальну АГ було виявлено до початку наукового дослідження усіх 37 (100%) пацієнтів. Середня тривалість захворювання – $7,3 \pm 4,6$ р.

АГ І стадії 1 ступеня виявлено в 6 (16,2%) спостереженнях; у 31 (83,8%) пацієнтів - артеріальну гіпертензію II стадії (1 ст. – у 6 (19,4%); 2 ст. – у 25 (80,6%)). Неконтрольованою АГ була в 9 (24,3%) з 37 випадків.

Скарги на погіршення пізнавальних функцій висловлювали всі пацієнти з ЦХМС похилого віку. Серед них, так само як і у молодших хворих, превалювали: підвищена втомлюваність (35 (94,6%)), погіршення пам'яті (33 (89,2%)) та концентрації уваги (27 (73,0%)). Результати нейропсихологічних обстежень пацієнтів із ЦХМС похилого віку та достовірність їх відмінності від відповідної контрольної групи (КГПВ та групи СВ) демонструють рисунок 5.1 і таблиця 5.1.

Об'єктивізувати анамнестичні дані (див. табл.5.2) вдалося зі застосуванням Монреальської когнітивної шкали тільки в 22 (59,5%) випадках, Батарей лобової дисфункції – в 14 (57,8%), Короткої шкали оцінки психічного статусу – в 12 (32,4%). У підсумку, до суб'єктивних КП (не підтверджено жодним тестом) віднесено 5 (13,5%) спостережень.

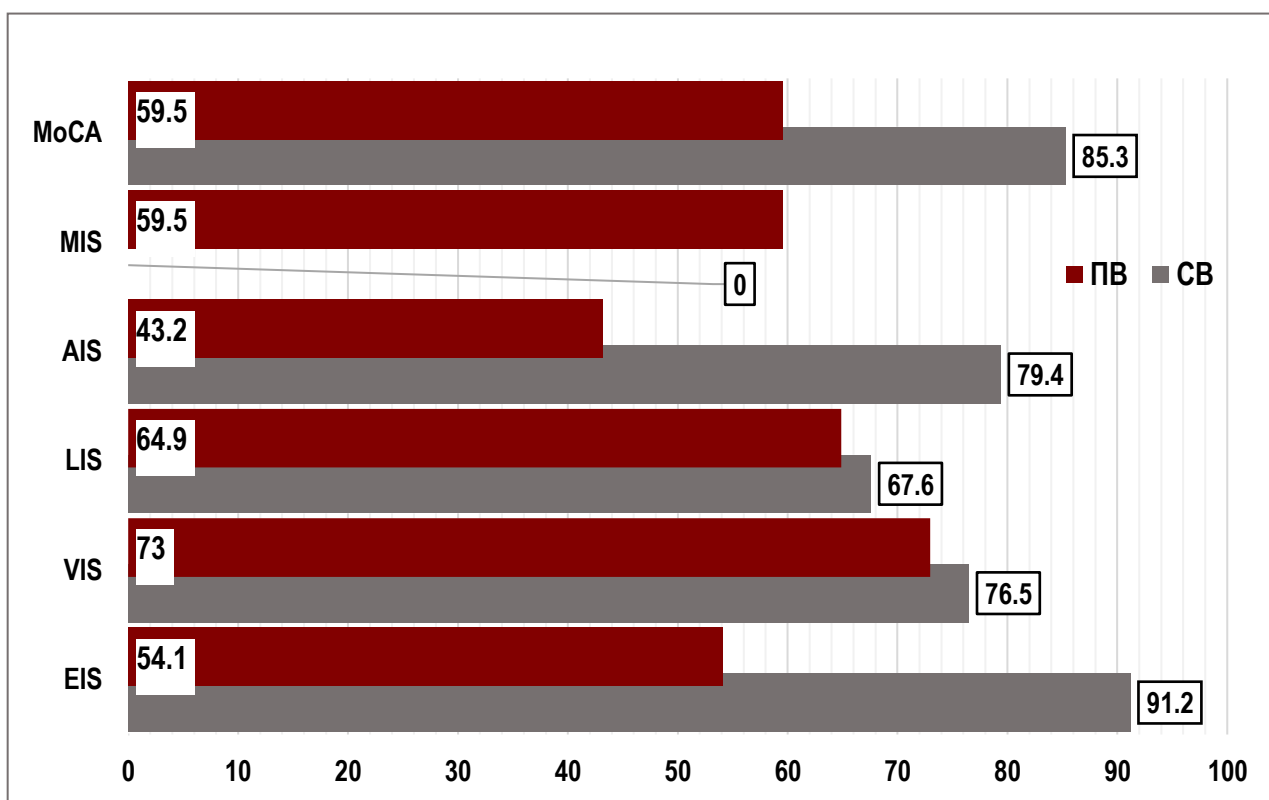


Рисунок 5.1 — Відносне (% від показників відповідних контрольних груп) зменшення бальних оцінок в когнітивних доменах шкали MoCA у пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку.

На відміну від хворих середнього віку, у старших пацієнтів не спостерігали настільки істотного відносного зменшення показників нейропсихологічного обстеження (ПВ: від 43,2% до 73,0%; СВ: від 0 до 91,2%). Питома вага випадків погіршення виконавчих функцій (EIS) відносно контрольних показників у групі ПВ становила тільки 54,1% проти 91,2% у групі СВ. Найбільше число відхилень від контрольних показників в когорті хворих похилого віку зафіксовано в домені VIS (27 (73,0%)).

Таблиця 5.1 — Результати нейропсихологічних обстежень пацієнтів із ЦХМС похилого віку та достовірність їх відмінності від показників контрольної групи й групи хворих середнього віку

| Показник МоСА: | ПВ (n=37) | | <i>p</i> КГПВ | <i>p</i> СВ |
|---------------------------|-----------|-----------------------------------|------------------|----------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | | |
| I з/к і виконавчі функції | 3 | 3 – 4 | 0,097 | 0,097 |
| II називання | 3 | 3 – 3 | >0,999 | >0,999 |
| III пам'ять | 0 | 0 – 0 | >0,999 | >0,999 |
| IV увага | 2 | 1 – 2 | 0,416 | 0,734 |
| V увага | 1 | 0 – 1 | 0,848 | 0,75 |
| VI увага | 3 | 3 – 3 | 0,743 | 0,491 |
| VII мовлення | 1 | 1 – 1 | >0,999 | 0,458 |
| VIII мовлення | 0 | 0 – 0 | 0,087 | 0,639 |
| IX абстракція | 2 | 1 – 2 | 0,212 | 0,317 |
| X відстрочене відтворення | 2 | 1 – 3 | 0,055 | 0,057 |
| XI орієнтація | 6 | 6 – 6 | >0,999 | >0,999 |
| ΣМоСА | 23 | 20 – 25 | 0,059 | 0,667 |
| ✓ EIS | 9 | 9 – 11 | 0,669 | 0,632 |
| ✓ VIS | 5 | 4,5 – 6 | 0,031 | 0,015 |
| ✓ LIS | 4 | 4 – 5 | 0,993 | 0,489 |
| ✓ AIS | 16 | 13 – 16 | 0,897 | 0,516 |
| ✓ OIS | 6 | 6 – 6 | >0,999 | >0,999 |
| ✓ MIS | 10 | 8 – 12 | 0,029 | 0,02 |
| SSR | 13 | 10 – 16 | 0,003 | 0,004 |
| PhSR | 8 | 5 – 9 | 0,05 | 0,226 |
| FAB Σ | 15 | 12 – 17 | 0,058 | 0,051 |
| MMSE Σ | 26 | 25 – 27 | 0,007 | 0,016 |

Примітки:

Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні. КГПВ - контрольна група похилого віку; СВ – основна група середнього віку.

Якщо серед досліджуваних групи СВ випадків зменшення бальної оцінки функції запам'ятовування (MIS) виявлено не було, то в групі ПВ їх відсоток досяг 59,5 (22 спостереження). Помірні порушення пізнавальних функцій одночасно в 5 доменах виявлено у 8 (21,6%) хворих похилого віку, в групі СВ – у трьох. Так само, як і у молодших від шістдесяти років пацієнтів, не зафіксовано повної або часткової втрати орієнтації (OIS – 0), а переважну більшість (24 (64,9%)) складала спостереження поєднаних ПКП виконавчої, візуально-конструктивної функцій, мовлення та уваги.

При співставленні даних статистичного аналізу нейропсихологічних обстежень досліджуваних КГПВ, ПВ і СВ виявлено достовірні відмінності показників МоСА для доменів VIS ($p(KГПВ) = 0,031$; $p(СВ) = 0,015$) і MIS ($p(KГПВ) = 0,029$; $p(СВ) = 0,02$); СШМ ($p(KГПВ) = 0,003$; $p(СВ) = 0,004$) і Σ ММSE ($p(KГПВ) = 0,007$; $p(СВ) = 0,016$). Максимально наближеними до статистично значущих ($p \leq 0,05$) були різниці бальних оцінок відстроченого відтворення (Х: $p(KГПВ) = 0,055$; $p(СВ) = 0,057$) й Σ FAB ($p(KГПВ) = 0,058$; $p(СВ) = 0,051$). У старших хворих достовірно повільніша, порівняно з контрольною, фонетична швидкість мови (ФШМ: $p(KГПВ) = 0,05$).

За шкалами оцінки ранніх візуальних ознак ЦХМС виявлено достовірну різницю: між показниками в групах ПВ/КГПВ і ПВ/СВ (табл. 5.2):

- ІЕ – ($p(KГПВ) = 0,015$; $p(СВ) = 0,024$);
- тягаря хвороби малих судин за показниками: ЛІ ($p(KГПВ) = 0,027$; $p(СВ) = 0,021$); Σ ТХМСр ($p(KГПВ) = 0,019$; $p(СВ) = 0,006$); ГІГБГМ ($p(KГПВ) = 0,015$) і Fazekas scale ($p(KГПВ) = 0,004$).

Лакунарні інфаркти в усіх 9 спостереженнях були клінічно «німими» й візуалізовані як випадкові (інцидентальні) знахідки. Наслідки одиничних ЛІ у вигляді заповнених ліквором порожнин 2-15 мм у діаметрі діагностовано у 6 (16,2%) хворих. У трьох пацієнтів отримано МРТ- зображення по три таких

осередки. Так само, як і в групі СВ, інтрацеребральні крововиливи не виявлені у жодному спостереженні.

Таблиця 5.2 — МРТ- показники ІЕ, Fazekas Scale і ТЦХМСр у хворих похилого віку та достовірність їх відмінності від показників контрольної групи й групи пацієнтів із ЦХМС середнього віку

| Показник | ПВ (n=37) | | <i>p</i> | |
|------------------------------------|-----------|-----------------------------------|--------------|--------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | <i>КГПВ</i> | <i>СВ</i> |
| Індекс Еванса | 0,29 | 0,29 – 0,33 | 0,015 | 0,024 |
| Fazekas Scale | 1 | 1 – 2 | 0,004 | 0,126 |
| ТЦХМСр: РПВП | 3 | 2 – 3 | 0,806 | 0,881 |
| ТЦХМСр: ГІПВГБРГМ | 2 | 1 – 2 | 0,876 | 0,075 |
| ТЦХМСр: ГІГБРГМ | 1 | 1 – 3 | 0,015 | 0,152 |
| ТЦХМСр: ЛІ | 2 | 1 – 2 | 0,027 | 0,021 |
| ТЦХМСр: Σ | 5 | 4 – 6 | 0,019 | 0,006 |

Примітки: Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні:

КГПВ - контрольна група похилого віку; *СВ* – основна група середнього віку.

Розширення периваскулярних просторів в основній групі ПВ (множинні (> 20), > 3мм в діаметрі, локалізовані у ГБРГМ та базальних гангліях - для похилого віку - 3 б. ТЦХМСр) знайдено у 19 (51,4%) старших хворих. Такий варіант РПВП серед молодших пацієнтів виявлено в 10 (29,4%) спостереженнях. Решта розширених навколосудинних просторів візуалізованих в основній групі ПВ не перебільшували 1-2 балів за шкалою ТЦХМСр, що відповідає віковій нормі. Різниця між показниками ПВ/КГПВ та ПВ/СВ виявилась недостовірною ($p(KГПВ) = 0,806$; $p(СВ) = 0,881$). Також статистично незначущими були й міжгрупові відхилення бальних оцінок ГІПВГБРГМ ($p(KГПВ) = 0,876$; $p(СВ) = 0,075$). На відміну від хворих середнього віку (70,6% - 0-1 бал, 17,6% - 2 б., 11,8% - 3 бали),

майже в усіх старших пацієнтів (33 (89,2%)) товщина (≤ 5 мм) гіперінтенсивних перивентрикулярних ділянок не відрізнялась від контрольної.

Число та розмір осередків ГІГБГМ у 24 (64,9%) в обстежених похилого віку оцінено в 0-2 бали ТЦХМСр, що відповідає критеріям норми (КГПВ). На відміну від групи СВ, множинні вогнища із тенденцією до консолідації, у т. ч. й у базальних гангліях (3 бали ТЦХМСр), у обстежених ПВ спостерігали удвічі частіше (12 (32,4%) проти 6 (17,6%)). Поширені консолідовані фокуси ГІГБГМ (4 бали ТЦХМСр) візуалізовано в одного хворого.

За сумарною оцінкою ТЦХМСр, віковій нормі ПВ відповідали результати МРТ 22 із 37 (59,5,6%) досліджуваних основної групи (СВ – 67,6%).

Посилаючись на загально визнані номограми лінійно-волюметричних характеристик церебральних структур [12], можна визнати, що майже в усіх досліджуваних старших за 60 років (34 з 37 (91,9%)) Індекс Еванса відповідав віковій нормі. Між тим, порівняння його значень в досліджуваних групах констатували достовірно більші показники в основній групі хворих похилого віку. Отримані нами дані цілком узгоджуються з відомими науково обґрунтованими положеннями про атрофічні зміни головного мозку, що настають внаслідок природного старіння та захворювання на АГ [12, 81, 108, 142].

У процесі аналізу ранніх візуальних проявів ЦХМС звернули увагу на той факт, що, незалежно від віку пацієнта, в якому сталася її клінічна маніфестація, субкортикальні гіперінтенсивні осередки можуть бути виявлені або як моносимптом, або у поєднанні з іншими МРТ ознаками мікроваскулопатії. Еволюція кожного з осередків ГІГБГМ від поширення за межі периваскулярного простору до наслідків лакунарного інфаркту відбувається не синхронно (рис. 5.2, 5.3).

На рисунку 5.2 представлено серії МРТ T₂WI і FLAIR Sense пацієнток 50-ти (А) й 70-ти (Б) років. Тривалість захворювання на АГ в обох випадках не

перебільшує 10 років. Візуальні МРТ ознаки ЦХМС представлені: чіткими та тонкими перивентрикулярними ковпачками / лініями (1 - білі стрілки, А і Б); розширеними периваскулярними просторами (2 – жовта стрілка, Б), місцями із нечіткими контурами (2 – жовта стрілка, А) та одиничними субкортикальними гіперінтенсивними осередками (3 - зелені стрілки, А і Б). Відмічено відносне розширення шлуночків у старшої хворої (Б - ІЕ= 0,28 проти 0,22).

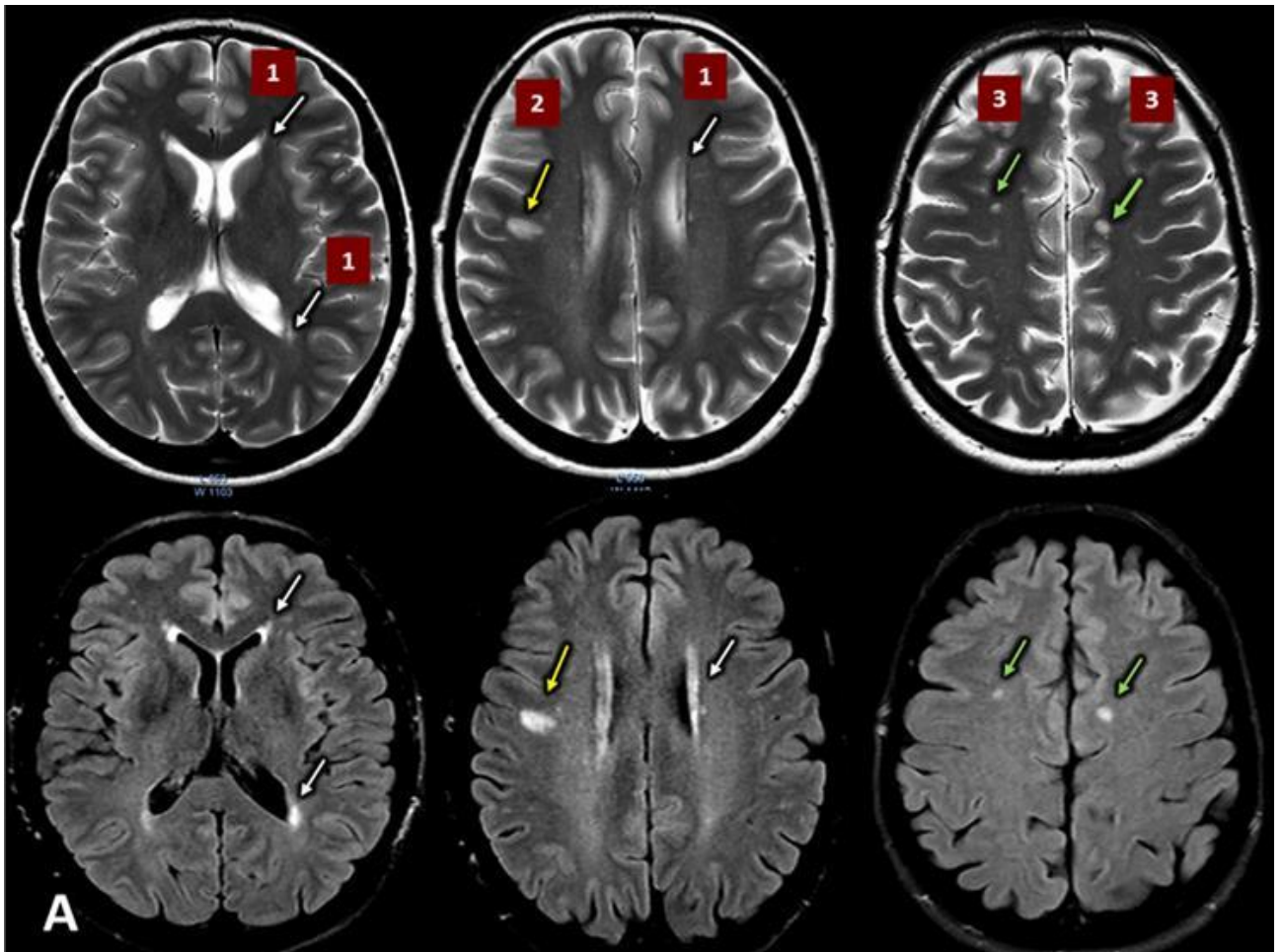


Рисунок 5.2 А — МРТ: T2WI, FLAIR Sense : пацієнтки П.,50 р. (тривалість захворювання на АГ – 3 р.).

МРТ ознаки ЦХМС: чіткі та тонкі перивентрикулярні ковпачки та лінії (1 - білі стрілки); розширені периваскулярні простори, місцями із нечіткими контурами (2 – жовта стрілка); одиничні субкортикальні гіперінтенсивні осередки (3 - зелені стрілки).

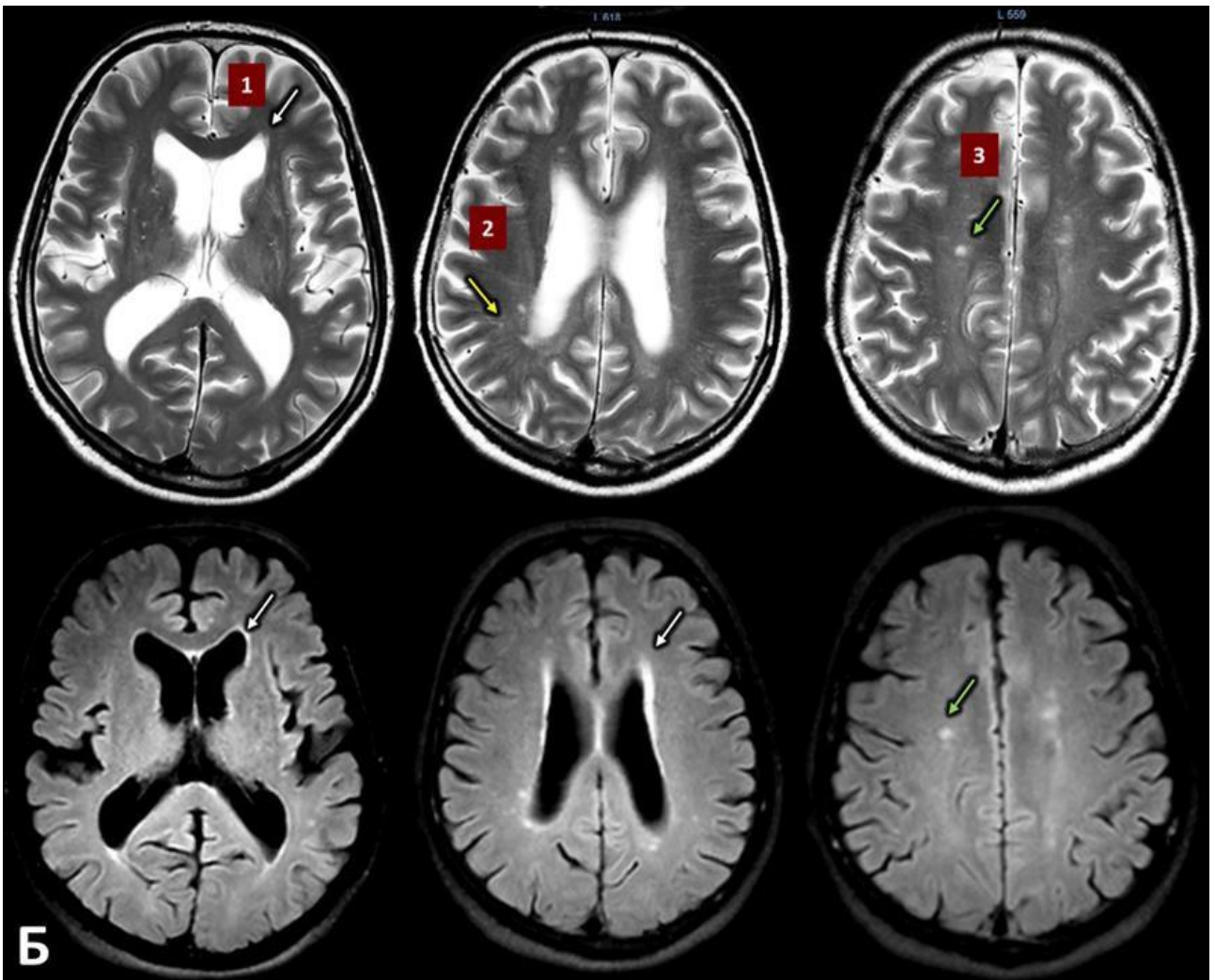


Рисунок 5.2 Б — МРТ: T₂WI, FLAIR Sense : пацієнтки П., 70 р. (тривалість захворювання на АГ – 8 р.).

МРТ ознаки ЦХМС: чіткі та тонкі перивентрикулярні ковпачки та лінії (1 - білі стрілки); розширені периваскулярні простори, місцями із нечіткими контурами (2 – жовта стрілка); одиничні субкортикальні гіперінтенсивні осередки (3 - зелені стрілки). Відмічено відносне розширення шлуночків у старшої хворої (Б - ІЕ= 0,28 проти 0,22).

На рисунку 5.3 представлено серії МРТ T₂WI, T₁WI, FLAIR Sense, DWI, DTI fiber trac T₂WI і FLAIR Sense пацієнтки 54-х років (А) і пацієнта 66-ти (Б) років. Тривалість захворювання на АГ в обох випадках не перебільшує 10 років.

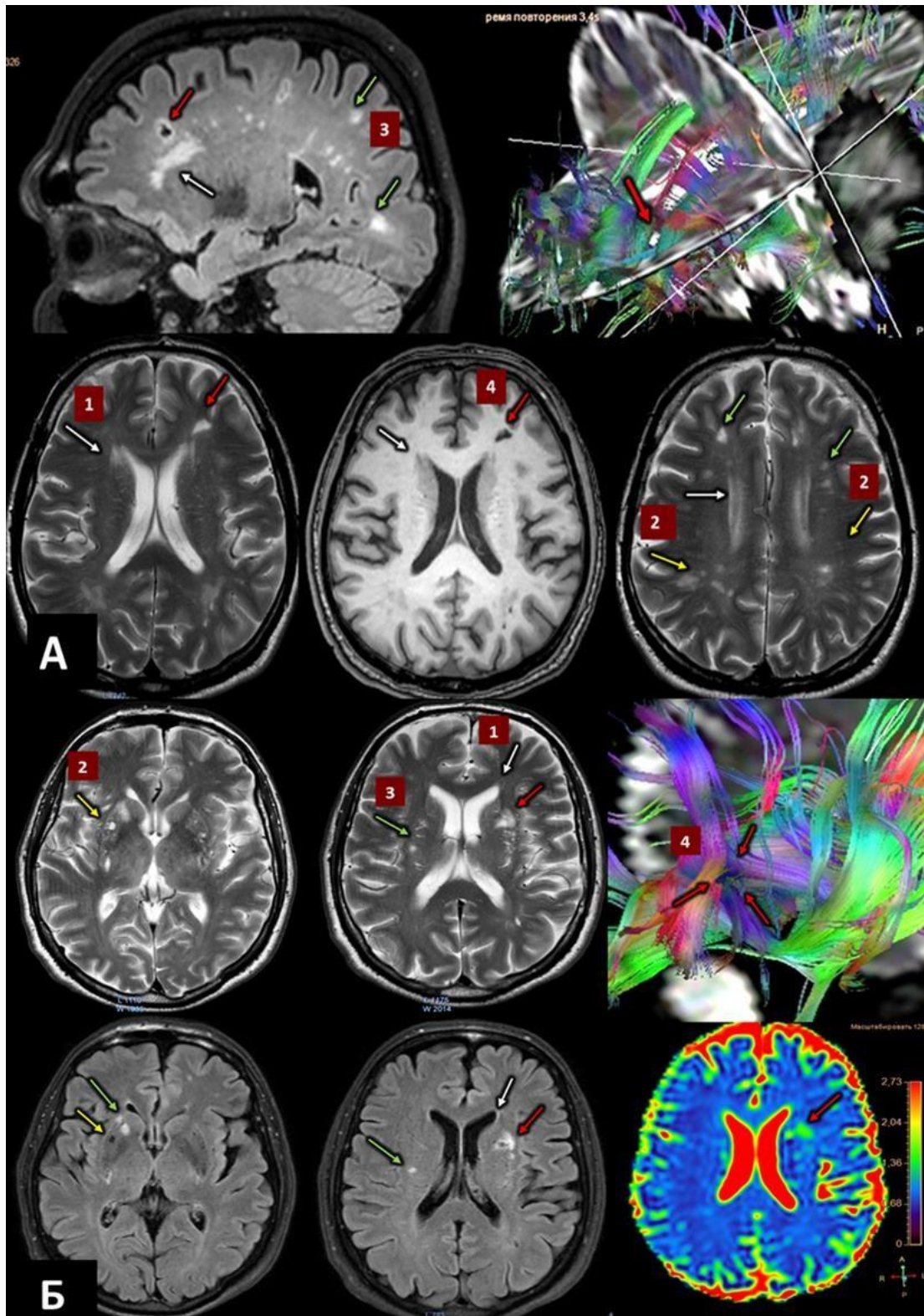


Рисунок 5.3 — МРТ: T₂WI, T₁WI, FLAIR Sense, DWI, DTI fiber trac (коментар в тексті): А - пацієтки Б., 54 р. (тривалість захворювання на АГ – 7 р.), Б – пацієнта Л., 66 р. (тривалість захворювання на АГ – 9,5 р.)

Візуальні МРТ ознаки ЦХМС в обох спостереженнях ідентичні та представлені: ледь помітними, чіткими та тонкими перивентрикулярними лініями (1 - білі стрілки, А і Б); розширеними периваскулярними просторами з чіткими контурами (2 – жовті стрілки, А і Б), одиничними субкортикальними гіперінтенсивними осередками (3 - зелені стрілки, А і Б) та лакунарними інфарктами (червоні стрілки) в проекції передньої частини променистого вінця ліворуч (А) і базальних ядер праворуч (Б). На рівні ЛП при трактографії виявлено частковий обрив волокон провідних трактів.

Діаграма (рис. 5.4) і таблиця 5.4 демонструють дані порівняльного статистичного аналізу FA обстежених групи контролю похилого віку, хворих похилого та середнього віку. Різниця між всіма показниками груп ПВ/КГПВ і ПВ/СВ достовірна.

Характер змін фракційної анізотропії у волокнах провідних трактів старших пацієнтів із ЦХМС відрізнявся від такого у хворих середнього віку. Зокрема, найсуттєвіше зменшення FA у порівнянні з КГПВ зафіксовано не в поясі, а у волокнах верхнього (Me: ПП – від 0,432 до 0,328 (- 24,1%), ЛП – від 0,421 до 0,341 (-18,9%)), нижнього (Me: ПП – від 0,438 до 0,354 (- 19,2%), ЛП – від 0,448 до 0,348 (-22,5%)) поздовжніх пучків та мозолистого тіла (Me: КМТ – від 0,444 до 0,376 (-15,3%), ВМТ – від 0,472 до 0,390 (-17,4%)).

Відхилення показника в гачкуватих пучках (Me: ПП – від 0,423 до 0,375; ЛП – від 0,421 до 0,380) і поясі (Me: ПП – від 0,422 до 0,375; ЛП – від 0,413 до 0,381) перебували в межах -7,6% – -11,1%.

В обраних для вимірювання ROI коефіцієнт FA змінився не так виразно, як у пацієнтів із ЦХМС середнього віку (ПВ: від -3,0% до -18,6%; СВ: від -9,5% до -33,6%). Найбільш значне зменшення показника виявлено в обох ПФД (Me: ПП – від 0,241 до 0,203 (- 15,8%), ЛП – від 0,241 до 0,211 (-12,4%)), СОЦ (Me: ПП –

від 0,292 до 0,241 (- 17,5%), ЛП – від 0,287 до 0,255 (-11,2%)) і СТ (Ме: ПП – від 0,285 до 0,232 (- 18,6%), ЛП – від 0,280 до 0,247 (-11,5%)).

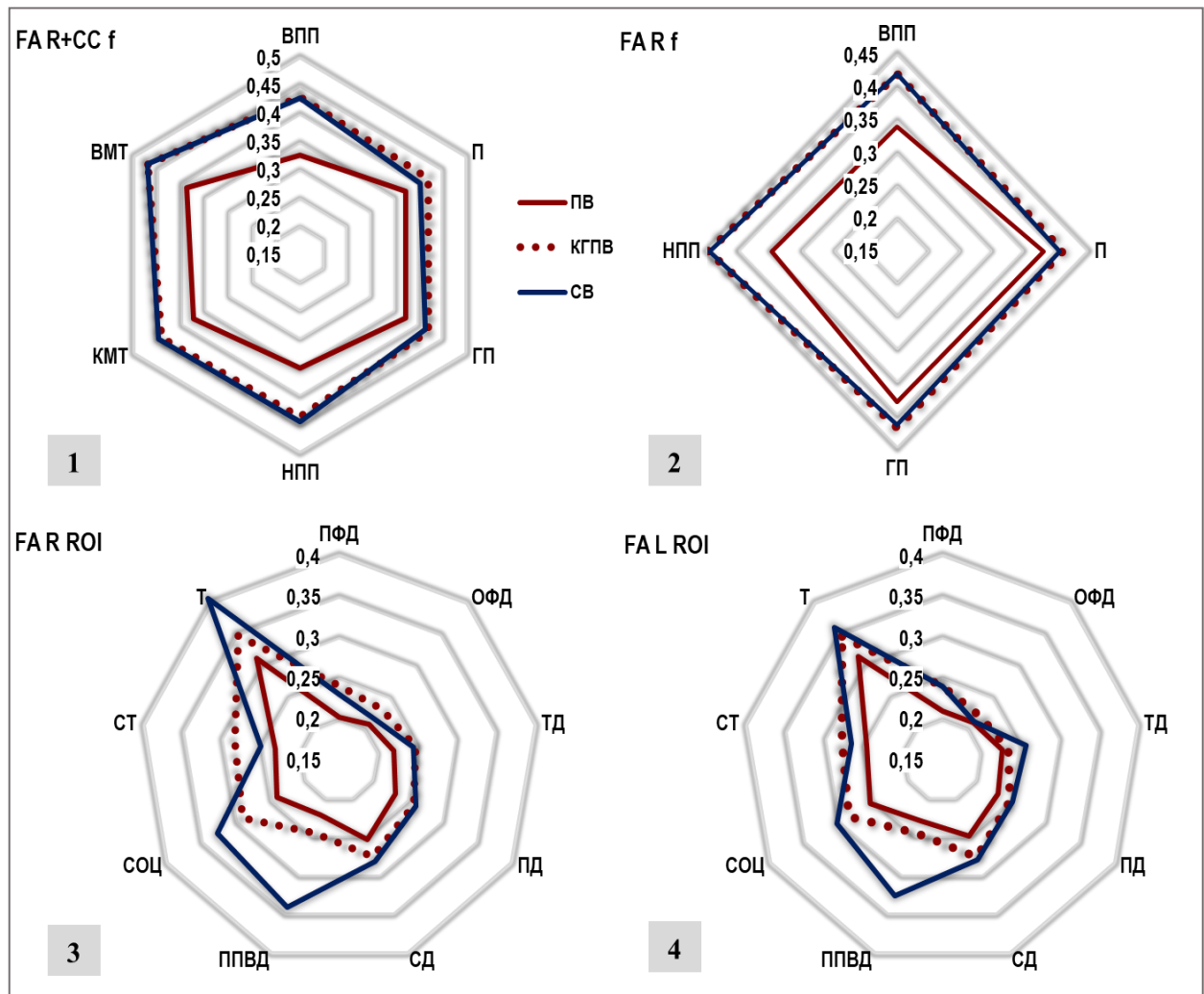


Рисунок 5.4 – Співвідношення коефіцієнтів FA у волокнах і зонах інтересу (ROI) правої та лівої півкулі великого мозку в основній (ПВ), контрольній (КГПВ) групах досліджуваних похилого віку та групі пацієнтів із ЦХМС середнього віку (СВ): ПП та МТ, волокна (1); ЛП, волокна (2); ROI: ПП (3) і ЛП (4).

На особливу увагу заслуговує факт практично повного співпадіння коефіцієнтів FA в обстежених умовно здорових осіб похилого віку та хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію середнього віку (див. рис. 5.4 – 1-4), детальний аналіз якого викладено в Розділі 4 (див. рис. 4.6).

Таблиця 5.4 — FA DTI-MPT волокон і ROI великих півкуль головного мозку хворих похилого віку та достовірність їх відмінності від показників контрольної групи й групи пацієнтів із ЦХМС середнього віку

| Показник | ПВ (n=37) | | p | |
|----------------------------|-----------|-----------------------------------|------------------|------------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | КГ _{ПВ} | СВ |
| FA права півкуля ГМ | | | | |
| ВПП | 0,328 | 0,319–0,344 | <0,001 | <0,001 |
| П | 0,375 | 0,343–0,402 | <0,001 | <0,001 |
| ГП | 0,375 | 0,337–0,393 | <0,001 | <0,001 |
| НПП | 0,354 | 0,337–0,403 | <0,001 | <0,001 |
| ПФД | 0,203 | 0,199–0,211 | <0,001 | <0,001 |
| ОФД | 0,208 | 0,198–0,212 | <0,001 | <0,001 |
| ТД | 0,220 | 0,211–0,229 | <0,001 | <0,001 |
| ПД | 0,232 | 0,220–0,253 | <0,001 | <0,001 |
| СД | 0,253 | 0,233–0,269 | <0,001 | 0,008 |
| ППВД | 0,221 | 0,216–0,232 | <0,001 | <0,001 |
| СОЦ | 0,241 | 0,227–0,253 | <0,001 | <0,001 |
| СТ | 0,232 | 0,227–0,257 | <0,001 | <0,001 |
| Т | 0,313 | 0,302–0,330 | <0,001 | <0,001 |
| FA ліва півкуля ГМ | | | | |
| ВПП | 0,341 | 0,334–0,348 | <0,001 | <0,001 |
| П | 0,381 | 0,348–0,402 | <0,001 | 0,006 |
| ГП | 0,380 | 0,347–0,395 | <0,001 | <0,001 |
| НПП | 0,348 | 0,343–0,369 | <0,001 | <0,001 |
| КМТ | 0,376 | 0,357–0,411 | <0,001 | <0,001 |
| ВМТ | 0,390 | 0,372–0,411 | <0,001 | <0,001 |
| ПФД | 0,211 | 0,197–0,221 | <0,001 | <0,001 |
| ОФД | 0,210 | 0,191–0,219 | 0,001 | 0,303 |
| ТД | 0,227 | 0,209–0,239 | 0,066 | <0,001 |
| ПД | 0,231 | 0,218–0,250 | 0,005 | 0,012 |
| СД | 0,248 | 0,239–0,263 | <0,001 | <0,001 |
| ППВД | 0,229 | 0,222–0,235 | <0,001 | <0,001 |
| СОЦ | 0,255 | 0,232–0,261 | <0,001 | <0,001 |
| СТ | 0,247 | 0,231–0,263 | 0,001 | 0,295 |
| Т | 0,316 | 0,303–0,340 | <0,001 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (p<0,05 за критерієм Шапіро-Уїлка), розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Середні коефіцієнти дифузії (MD), що визначені у волокнах і «зонах інтересу» ГБРГМ у хворих похилого віку (рис. 5.5, 5.6; табл. 5.5, 5.6), достовірно більші показників контрольної групи (p : від 0,02 до $<0,001$). Їх найсуттєвіше зростання зафіксовано в коліні мозолистого тіла ($Q_I - Q_{III}$: $0,849 - 0,906 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+12,0%)), валику мозолистого тіла ($Q_I - Q_{III}$: $0,876 - 0,924 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+14,9%)), обох передніх перивентрикулярних ділянках ($Q_I - Q_{III}$ (ПП): $1,163 - 1,184 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+18,1%); $Q_I - Q_{III}$ (ЛП) $1,167 - 1,193 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+17,6%)), потиличних ділянках ($Q_I - Q_{III}$ (ПП): $1,088 - 1,134 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+11,4%); $Q_I - Q_{III}$ (ЛП): $1,083 - 1,132 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+13,3%)), смугастих тілах ($Q_I - Q_{III}$ (ПП): $0,967 - 1,005 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+11,6%); $Q_I - Q_{III}$ (ЛП): $0,956 - 1,004 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+11,4%)) і зорових горбах ($Q_I - Q_{III}$ (ПП): $0,965 - 0,993 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+18,1%); ($Q_I - Q_{III}$: $0,968 - 1,001 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+17,0%)).

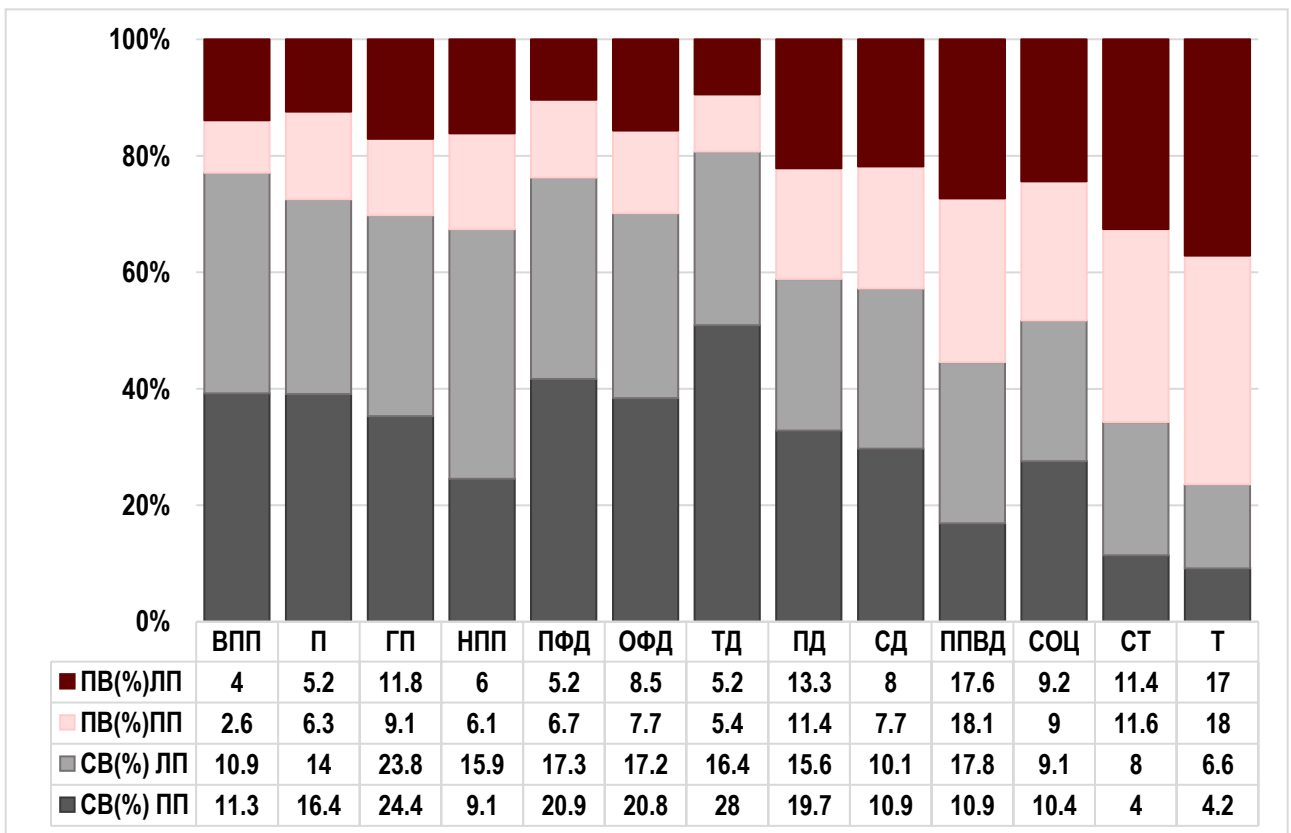


Рисунок 5.5 — Відносне (% від показника відповідної контрольної групи) зростання MD у пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку.

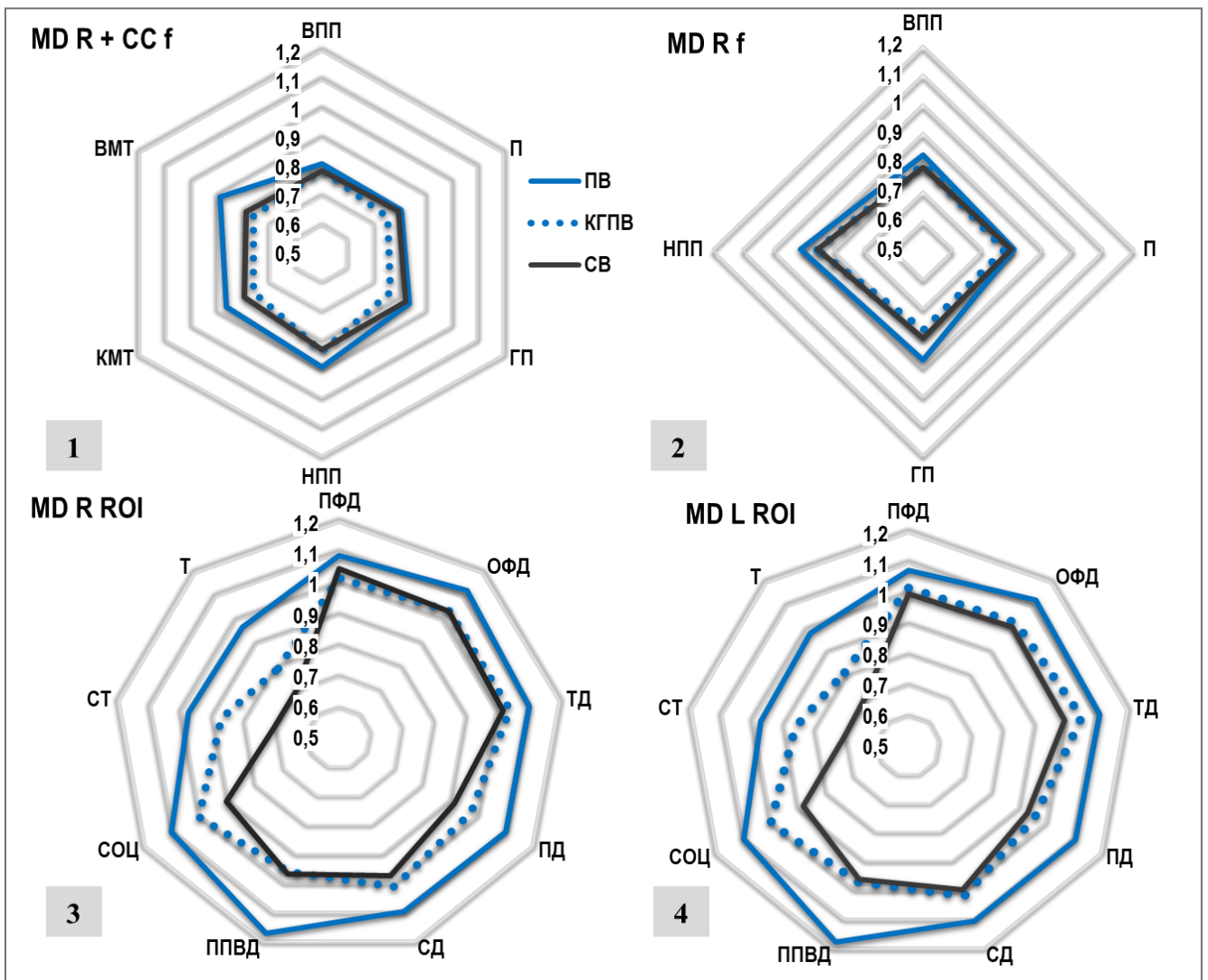


Рисунок 5.4 – Співвідношення коефіцієнтів MD у волокнах і зонах інтересу (ROI) правої та лівої півкулі великого мозку в основній (ПВ), контрольній (КГПВ) групах досліджуваних похилого віку та групі пацієнтів із ЦХМС середнього віку (СВ): ПП та МТ, волокна (1); ЛП, волокна (2); ROI: ПП (3) і ЛП (4).

Так само як і в основній групі СВ, найвищі величини MD серед асоціативних провідних трактів виявлені в гачкуватих пучках ($Q_I - Q_{III}$ (ПП): $0,823 - 0,871 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+11,4%); $Q_I - Q_{III}$ (ЛП): $0,861 - 0,908 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (+13,3%)).

Водночас, стан ізотропної дифузії ГБРГМ у старших за 60 років пацієнтів помітно відрізняється від такого в основній групі середнього віку. Перш за все,

привертає увагу вдвічі менше відносне зростання MD (2,6 – 11,8% проти 9,1-24,4%; див. рис. 5.5) у цієї категорії хворих.

Також слід підкреслити відсутність статистично значущої різниці між середніми коефіцієнтами дифузії в асоціативних волокнах (ВПП, П, ГП, НПП) і ROI ГБРГМ (ПФД, ОФД, ТД, ПД і СД) у пацієнтів основної групи середнього віку та в обстежених контрольної групи похилого віку (див. рис. 5.4 та рис. 4.5, Розділ 4.). Такі зміни MD цілком узгоджуються зі змінами FA, які були описані вище.

Таблиця 5.5 – MD DTI-MPT волокон провідних шляхів головного мозку хворих похилого віку та достовірність їх відмінності від показників контрольної групи й групи пацієнтів із ЦХМС середнього віку

| Показник | ПВ (n=37) | | <i>p</i> | |
|--|-----------|-----------------------------------|------------------|------------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | КГ _{ПВ} | СВ |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) права півкуля ГМ | | | | |
| ВПП | 0,813 | 0,791–0,829 | 0,02 | <0,001 |
| П | 0,808 | 0,801–0,835 | <0,001 | 0,049 |
| ГП | 0,842 | 0,823–0,871 | <0,001 | 0,008 |
| НПП | 0,892 | 0,871–0,905 | <0,001 | <0,001 |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) ліва півкуля ГМ | | | | |
| ВПП | 0,823 | 0,808–0,838 | 0,001 | 0,001 |
| П | 0,810 | 0,789–0,835 | <0,001 | 0,112 |
| ГП | 0,880 | 0,861–0,908 | <0,001 | <0,001 |
| НПП | 0,907 | 0,862–0,928 | <0,001 | 0,009 |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) МТ | | | | |
| КМТ | 0,869 | 0,849–0,906 | <0,001 | <0,001 |
| ВМТ | 0,895 | 0,876–0,924 | <0,001 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Рисунок 5.7 і таблиця 5.7 надають інформацію про кореляційні зв'язки основних пізнавальних доменів MoCA із показниками DTI-MPT.

Таблиця 5.6 – MD DTI-MPT ROI у хворих похилого віку та достовірність їх відмінності від показників контрольної групи й групи пацієнтів із ЦХМС середнього віку

| Показник | ПВ (n=37) | | <i>p</i> | |
|--|-----------|-----------------------------------|------------------------|--------------|
| | Me | Q _I – Q _{III} | <i>KГ_{ПВ}</i> | <i>СВ</i> |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) права півкуля ГМ | | | | |
| ПФД | 1,096 | 1,066–1,109 | <0,001 | 0,008 |
| ОФД | 1,128 | 1,094–1,160 | <0,001 | <0,001 |
| ТД | 1,108 | 1,090–1,134 | <0,001 | <0,001 |
| ПД | 1,108 | 1,088–1,129 | <0,001 | <0,001 |
| СД | 1,098 | 1,068–1,124 | <0,001 | <0,001 |
| ППВД | 1,175 | 1,163–1,184 | <0,001 | <0,001 |
| СОЦ | 1,109 | 1,089–1,123 | <0,001 | <0,001 |
| СТ | 0,981 | 0,967–1,005 | <0,001 | <0,001 |
| Т | 0,972 | 0,965–0,993 | <0,001 | <0,001 |
| MD ($\times 10^{-3}$мм²/с) ліва півкуля ГМ | | | | |
| ПФД | 1,080 | 1,053–1,123 | <0,001 | <0,001 |
| ОФД | 1,128 | 1,094–1,152 | <0,001 | <0,001 |
| ТД | 1,117 | 1,098–1,132 | <0,001 | <0,001 |
| ПД | 1,111 | 1,083–1,132 | <0,001 | <0,001 |
| СД | 1,109 | 1,093–1,121 | <0,001 | <0,001 |
| ППВД | 1,183 | 1,167–1,193 | <0,001 | <0,001 |
| СОЦ | 1,108 | 1,089–1,139 | <0,001 | <0,001 |
| СТ | 0,978 | 0,956–1,004 | <0,001 | <0,001 |
| Т | 0,986 | 0,968–1,001 | <0,001 | <0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

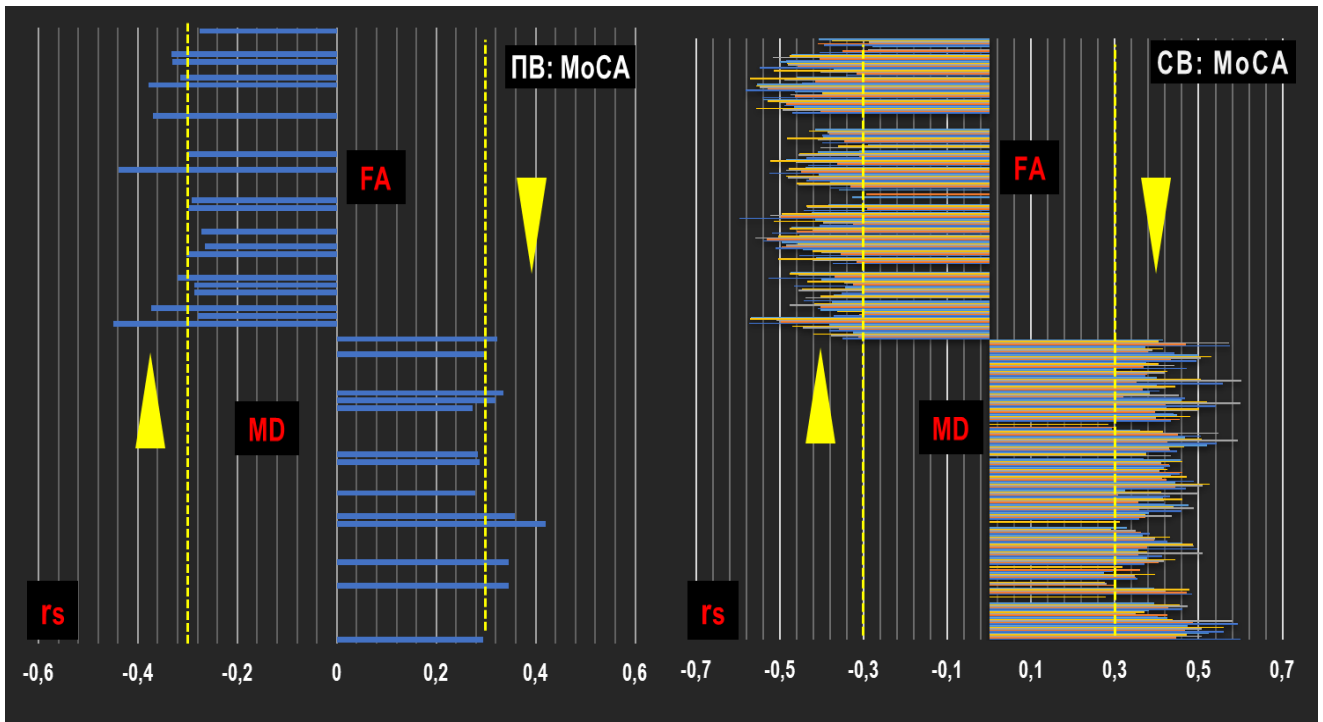


Рисунок 5.7 – Порівняння числа і рангу кореляційних зв'язків основних пізнавальних доменів МоСА із показниками DTI МРТ у хворих на ЦХМС похилого і середнього віку.

Діаграма наочно демонструє принципову відмінність впливу порушень процесів дифузії в білій речовині головного мозку на когнітивний стан пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку (акцентується на числі та рангу кореляцій).

Так, в основній групі хворих СВ встановлено існування 270 із 280 (96,4%) можливих кореляційних зв'язків, у тому числі – 22,1% (60) таких, що класифікуються як помітні ($\geq +0,5/\leq -0,5$). У старших досліджуваних питома вага виявлених помірних кореляційних зв'язків досягла лише 21,4%, при мінімальному негативному $r_s = -0,45$.

У хворих ПВ відсутні будь-які кореляційні зв'язки з FA і MD доменів AIS і OIS. Одиначні позитивні помірні – встановлено для EIS і FA лівої ОФД ($r_s = 0,316$), LIS і FA волокон правого гачкуватого пучка ($r_s = 0,405$).

Для домену VIS встановлено помірні позитивні кореляційні зв'язки з FA в правих СД, ППВД і СТ та лівих ГП, ОФД, і Т (r_s : від 0,279 до 0,389).

Таблиця 5.7 – Кореляційні зв'язки (rs) між показниками нейропсихологічних досліджень і DTI-MPT при ЦХМС у пацієнтів похилого віку

| ФА | rs | | | | | |
|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | VIS | MIS | ΣMoCA | VIS | MIS | ΣMoCA |
| | ПП волокна | | | ЛП волокна | | |
| П | - | - | | - | - | |
| ГП | - | - | 0,276 | 0,388 | - | |
| НПП | - | - | | - | 0,288 | |
| КМТ | - | 0,358 | | - | - | |
| ВМТ | - | - | | - | - | |
| | ПП ROI | | | ЛП ROI | | |
| ПФД | - | - | | - | 0,32 | 0,306 |
| ОФД | - | - | | 0,353 | 0,336 | 0,38 |
| ТД | - | - | | - | - | |
| ПД | - | - | | - | - | |
| СД | 0,389 | 0,421 | | - | - | |
| ППВД | 0,302 | 0,359 | 0,389 | - | - | |
| СОЦ | - | - | 0,311 | - | 0,298 | |
| СТ | 0,298 | - | | - | - | |
| Г | - | 0,279 | | 0,279 | 0,322 | 0,27 |
| MD | ПП волокна | | | ЛП волокна | | |
| | rs | | | | | |
| П | - | -0,45 | | - | -0,438 | -0,375 |
| ГП | -0,406 | -0,28 | -0,292 | -0,342 | - | -0,389 |
| НПП | -0,368 | -0,374 | -0,406 | - | -0,3 | |
| КМТ | - | -0,358 | | - | | |
| ВМТ | -0,404 | -0,298 | | - | | |
| | ПП ROI | | | ЛП ROI | | |
| ПФД | - | -0,266 | | - | - | |
| ОФД | -0,341 | - | | - | -0,379 | -0,328 |
| ТД | -0,301 | -0,272 | | -0,299 | -0,315 | -0,316 |
| ПД | - | - | | - | - | |
| СД | - | - | | -0,272 | -0,331 | -0,312 |
| ППВД | -0,274 | -0,299 | | - | -0,332 | |
| СОЦ | - | -0,291 | | - | - | |
| СТ | - | - | | - | - | |
| Г | -0,273 | - | | -0,28 | -0,275 | -0,275 |

Примітка: Spearman Rank (p<0.05)

Негативна кореляція виявлена з MD у ВМТ, правих ГП, НПП, ОФД, ТД, ППВД і Т та лівих ГП, Д, СД і Т (r_s : від -0,272 до -0,406). Для домену MIS (r_s : від 0,279 до 0,388) позитивну кореляцію помірної сили знайдено з FA КМТ, правих СД, ППВД і Т та лівих НПП, ПФД, ОФД, СОЦ і Т; негативний – з MD КМТ, ВМТ, правих П, ГП, НПП, ПФД, ОФД, ППВД і СОЦ та лівих П, НПП, ОФД, ПД, СД і Т (r_s : від -0,272 до -0,45).

Також доведено існування помірних кореляційних зв'язків між інтегральним показником MoCA (Σ) та FA в правих ППВД і СОЦ, лівих ПФД, ОФД і Т (позитивні, r_s : від 0,27 до 0,389). Негативна кореляція встановлена з MD ГП і ПП праворуч та П, ГП, ОФД, ТД, СД і Т ліворуч (r_s : від -0,275 до -0,389).

Показники швидкості церебрального об'ємного кровотоку (визначені при офісних показниках САТ = 145 ± 10 мм рт.ст., ДАТ ≤ 95 мм рт.ст.) в усіх групах досліджуваних презентує таблиця 5.8.

Таблиця 5.8 – Показники TcVBF у обстежених контрольних та основних груп середнього і похилого віку

| Групи | M \pm SD | Me (Q _I -Q _{III}) | p1 | p2 | p3 | p4 | p5 |
|-------|-------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| КГСВ | 0,633 \pm 0,070 | 0,63(0,57-0,68) | <0,05 | 0,577 | <0,05 | 0,115 | 0,548 |
| СВ | 0,498 \pm 0,075 | 0,48(0,44-0,53) | | | | | |
| КГПВ | 0,556 \pm 0,06 | 0,54(0,50-0,60) | | | | | |
| ПВ | 0,456 \pm 0,124 | 0,44 (0,35-0,57) | | | | | |

Примітки: достовірність різниці p1 – КГСВ/СВ; p2 – КГПВ/ПВ; p3 – КГСВ/КГПВ; p4 – ПВ/СВ; p5 КГПВ/СВ.

Tc VBF у хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію похилого віку характеризується значним розкидом показників: M \pm SD – 0,456 \pm 0,124; Me (Q_I-Q_{III}) – 0,44(0,35-0,57). Тому, попри очевидне уповільнення об'ємного кровотоку, достовірної різниці показників не виявлено між групами ПВ/КГПВ (Me (Q_I-Q_{III}) -

0,54(0,50-0,60), $p_2 = 0,577$) і ПВ/СВ (Me (Q_I-Q_{III}) - 0,48(0,44-0,53), $p_4 = 0,115$) і ПВ/КГСВ (рис. 5.8).

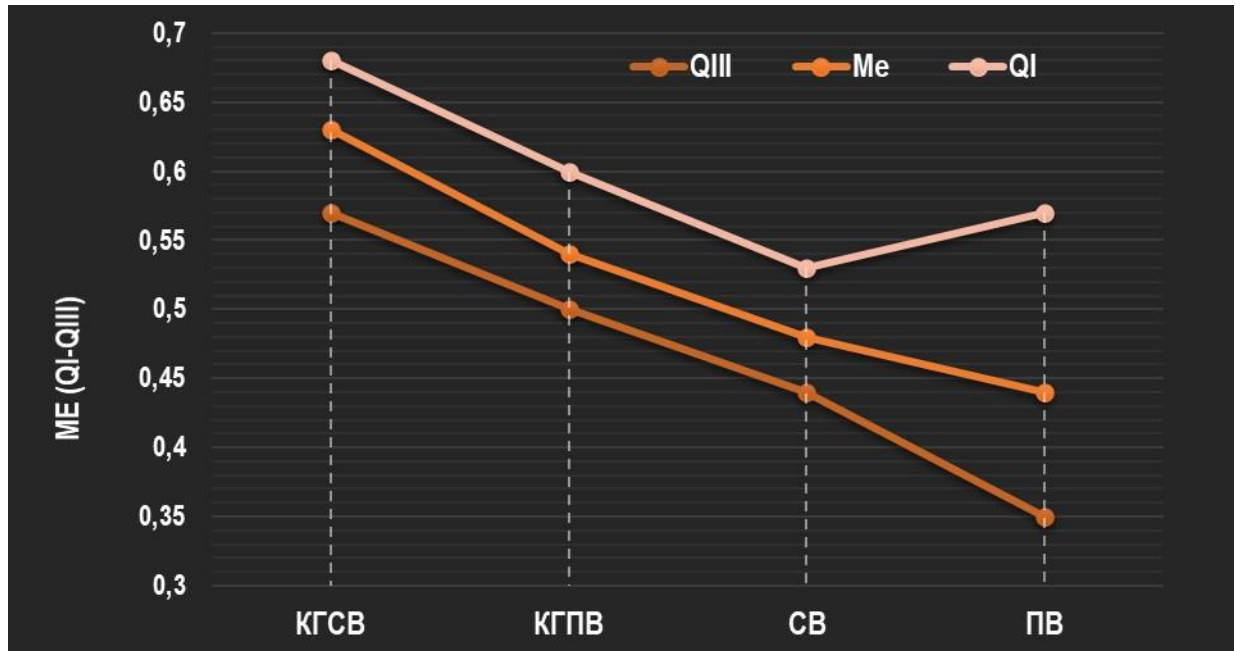


Рисунок 5.8 – Показники швидкості церебрального об'ємного кровотоку Me (Q_I-Q_{III}) в контрольних групах досліджуваних та у пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку.

Кореляційний аналіз визначив для Tc VBF наявність негативного зв'язку помірного рангу для грубих візуальних змін БРГМ (Fazekas Scale: $r_s = -0,394$); помірного – для віку ($r_s = -0,495$) і атрофічних змін (IE: $r_s = -0,562$) та високого – для ранніх візуальних ознак ЦХМС (Σ ТЦХМСр: $r_s = -0,887$). За результатами обчислення коефіцієнту рангової кореляції Спірмена факту впливу швидкості об'ємного кровотоку на зміни довізуальних маркерів спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії не доведено ($r_s \leq \pm 0,150$).

Порівняння кореляційних зв'язків між групами хворих СВ і ПВ у парах (Σ МоСА/вік; IE/вік та Σ МоСА/TcVBF представлено на рисунку 5.9. Згідно викладених графічних даних, у хворих похилого віку вплив доданих років життя на когнітивні функції помірно негативний ($r_s = -0,394$), й менш виразний, ніж у молодших від 60 літ пацієнтів ($r_s = -0,631$ – помітний ранг кореляції) (рис. 5.9 –

1). Водночас, при церебральній хворобі малих судин в похилому віці адекватна швидкість церебрального об'ємного кровотоку позитивно позначається на ментальному статусі пацієнтів ($r_s = 0,794$ - високий ранг кореляції). У хворих середнього віку r_s дорівнював $0,127$ (рис. 5.9 – 2). Й, нарешті, однаково сильно ($r_s = 0,650$ і $r_s = 0,673$), були пов'язані з віком атрофічні (ІЕ) зміни в обох основних групах досліджуваних (рис. 5.9 – 3).

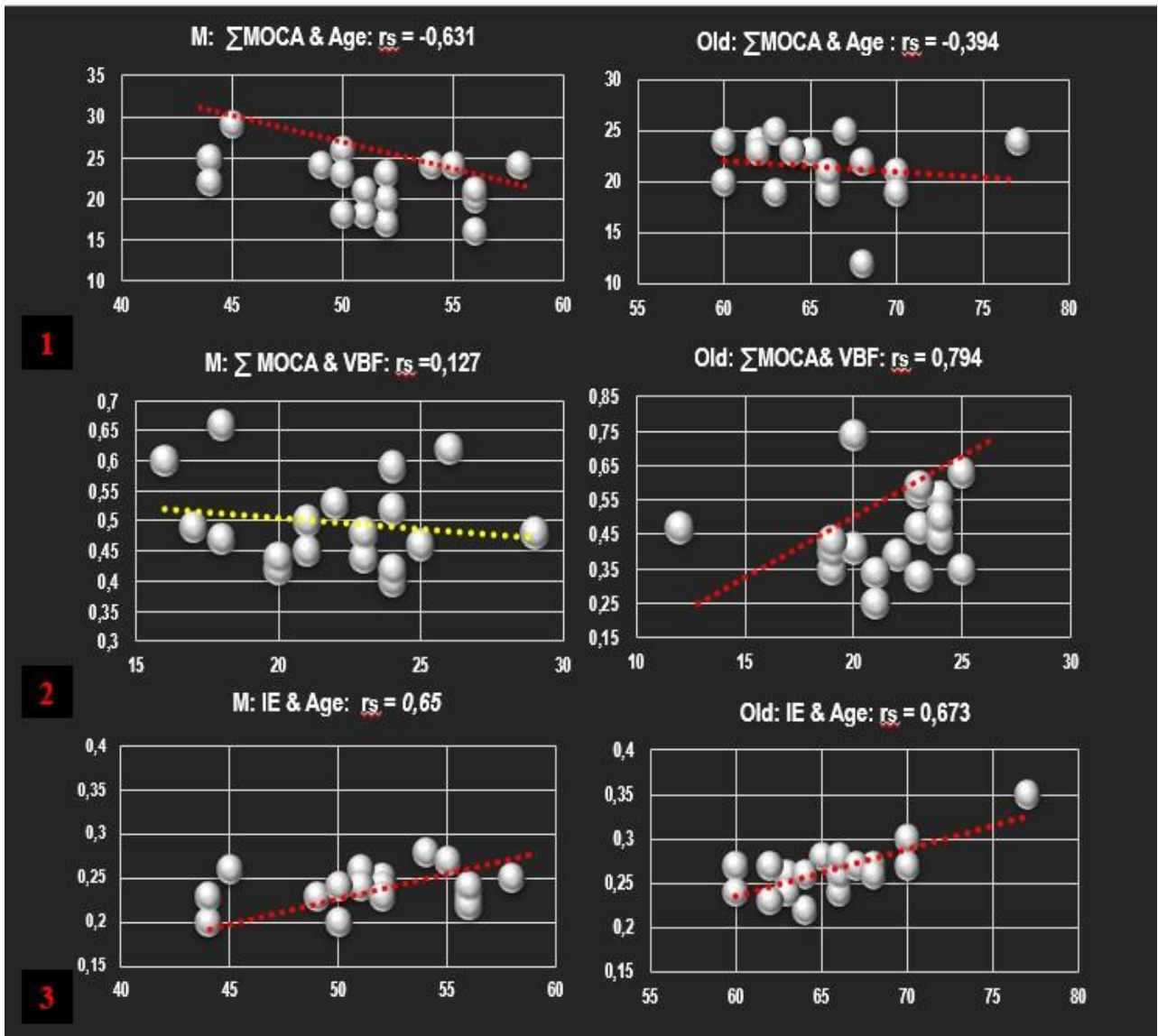


Рисунок 5.9 – Порівняння кореляційних зв'язків між віком та Σ МоСА (1), між віком та ІЕ (2); Σ МоСА і Тс VBF у пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку.

Узагальнюючи результати обстежень старших за 60 років пацієнтів із ЦХМС, слід наголосити на невиразних відмінностях між ранніми клініко-нейровізуалізаційними проявами захворювання та віковими змінами. Отже, своєчасна діагностика спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії передбачає провадження всього комплексу нейропсихологічних і променевих досліджень, про що свідчать наведені далі клінічні спостереження (5.1 і 5.2).

Клінічне спостереження 5.1 – Пацієнт Л., ч., 66 років. (рис. 5.10 – 5.13). Освіта вища. Клінічний діагноз: Артеріальна гіпертензія; 2 ст., II ст., тривалість – 9,5 р, контрольована. Скарги на підвищену втомлюваність та погіршення пам'яті. Результати нейропсихологічних досліджень: ознаки помірних когнітивних порушень (Σ МоСА - 21 бал; EIS – 9 балів; VIS – 5 балів; LIS – 4 бали; AIS – 15 балів; MIS – 4 бали; OIS – 6 балів). Семантична (21 бал) і фонетична (8 балів) швидкість мови збережена (рис.5.10).

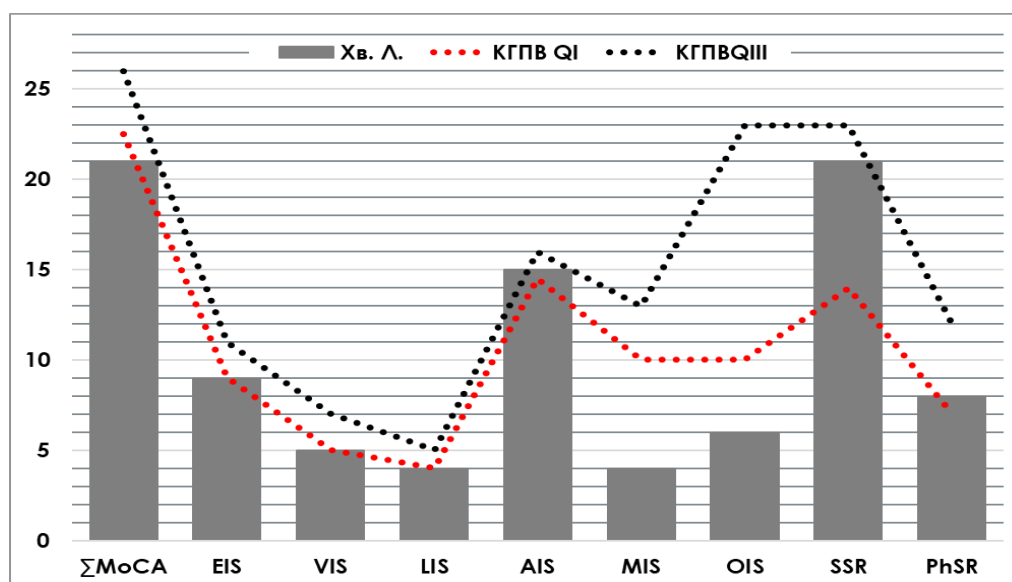


Рисунок 5.10 – Результати нейропсихологічного обстеження хворого Л., 66 р. у порівнянні з контрольними показниками QI – QIII.

За даними УЗДГ брахіоцефальних судин виявлено початкові ознаки атеросклеротичного процесу у вигляді потовщення комплексу інтима – медіа

загальних сонних артерій до 1,12 – 1,18 мм. Показник Tc VBF (0,56 л/хв) не відрізнявся від контрольного.

На МРТ- зображеннях (режими: AX T₂, AX T₁, SG T₂, SG 3D Brain FLAIR SHC, COR T₂) візуалізовані маркери ЦХМС (рис. 5.11) – РПВП, ГІПВБРГМ, ГІГБРГМ, ЛІ. На зважених по T₂ зображеннях бічні шлуночки не розширені, симетричні. Візуалізується невиразний гіперінтенсивний перивентрикулярний обід до 4мм у перетині (рис. 5.11 -1; ГІПВБРГМ – 1бал). ІЕ (=0,28) менший від контрольного для групи ПВ. Субарахноїдальні простори помірно розширені. У білій речовині півкуль мозку субкортикально та перивентрикулярно виявлено множинні округлі гіперінтенсивні перивазальні осередки астрогліозу (рис. 5.11 – 1,2) до 6 мм в діаметрі (ГІГБРГМ – 3 бали). У проекції лущини ліворуч визначається неправильної форми з відносно чіткими контурами ділянка підвищення МР- сигналу на T₁WI умовним діаметром до 14мм (рис.5.11 – 7-10, 12), що обумовлена постішемичними змінами (ЛІ – 3 бали). Візуалізуються множинні гіперінтенсивні периваскулярні простори у глибокій білій речовині та базальних гангліях (рис. 5.11 - 4,5). У проекції правого хвостатого ядра – криблора діаметром 5,9 мм (РПВП – 3 бали). Σ ТЦХМСр = 10 балів; Fazekas scale – 2gr. Мікрокрововиливів (послідовність: VEN BOLD) не виявлено.

З метою з'ясування стану мікроструктури ГБРГМ виконали DTI- МРТ (DWI (b 1000), DTI medium iso SENSE). Якісна візуальна оцінка трактограм дозволила виявити часткові обриви волокон на рівні гіперінтенсивних осередків (рис. 5.11 – 3), і лакунарного інфаркту (рис. 5.11 – 11). Розширений периваскулярний простір в проекції правого хвостатого ядра волокна огинають (рис. 5.11 – 6), зберігаючи свою безперервність.

Результати обчислень FA (рис. 5.12) продемонстрували його білатеральне, практично симетричне, помірне (від -15 до -17%) зменшення в усіх асоціативних провідних трактах та ROI, за винятком передніх перивентрикулярних ділянок смугастих тіл і зорових горбів.

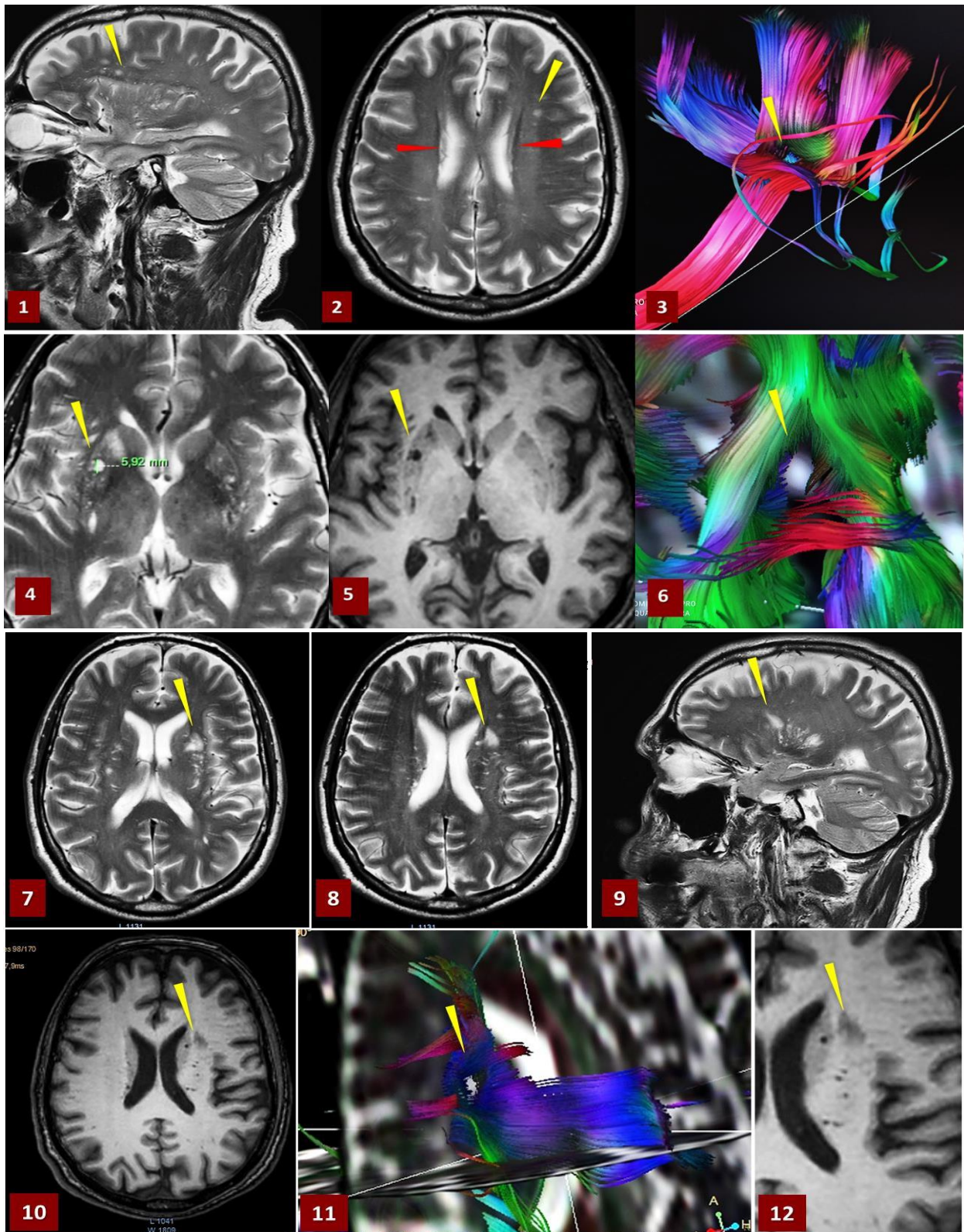


Рисунок 5.11 – МРТ (АХ T₁, T₂WI, DTI fiber trac) пацієнта Л. ГІБРГМ (1,2) з частковим обривом волокон (3); РПВП: криблора 5,9 мм (4,5) з дев'яцію волокон (6); ЛІ діаметром до 14 мм (7-11) з обривом волокон.

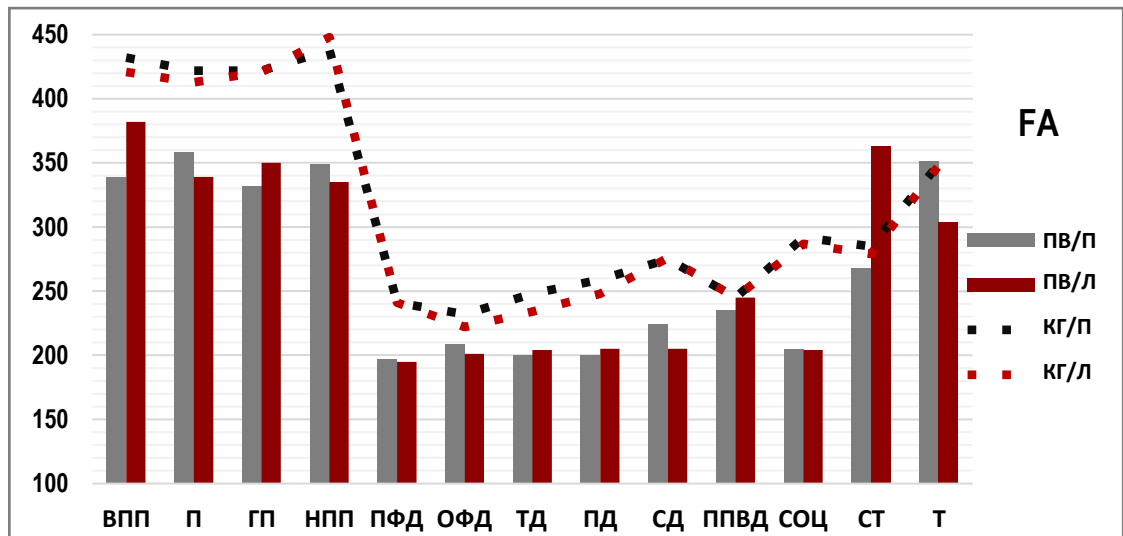


Рисунок 5.12 – DTI-MPT пацієнта Л. Порівняння FA у волокнах і ROI з показниками (Me) КГПВ.

Зміни коефіцієнта MD представлені на рисунку 5.11. Привертає увагу більш виразне його зростання в волокнах ВПП, П і ГП (8-23% від Qш контрольної групи), ніж в білій речовині поза їх межами (2-8% від Qш контрольної групи). MD не відрізняється від контрольних величин у НПП, ТД, СТ і Т.

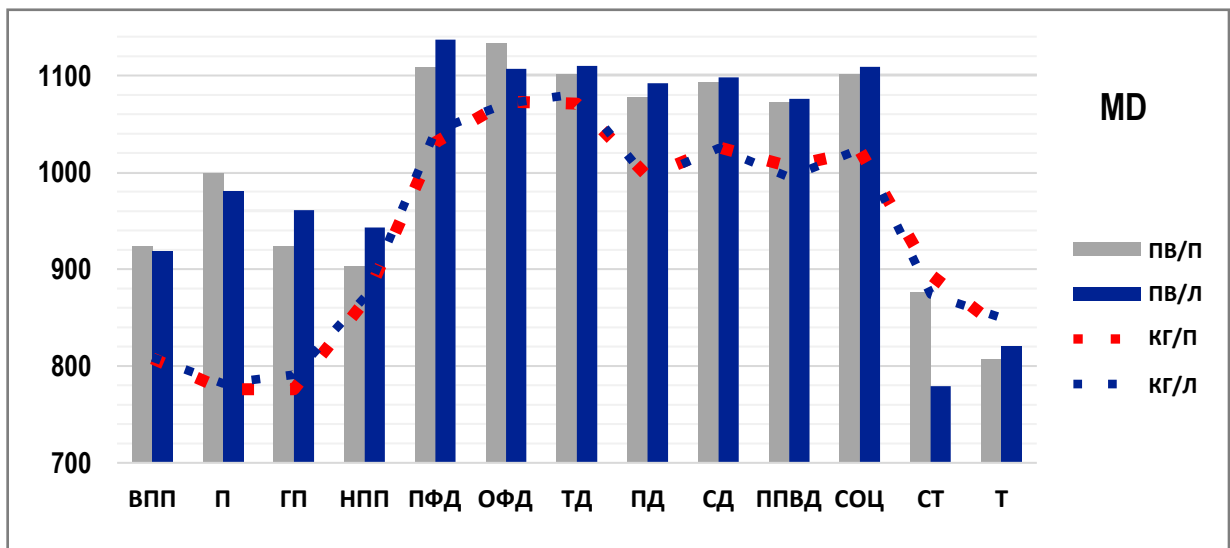


Рисунок 5.13 – DTI MPT пацієнта Л. Порівняння MD у волокнах і ROI з показниками (Qш) КГПВ.

У підсумку, пацієнту Л. цілком обґрунтовано можна доповнити клінічний діагноз «Артеріальна гіпертензія; 2 ст., II ст.» у такий спосіб: церебральна хвороба малих судин (спорадична неамілоїдна мікроангіопатія, лакунарний інфаркт), помірні когнітивні порушення (мультидоменний неамнестичний тип).

У цього хворого, окрім початкових ментальних розладів, виявлено ранні ознаки дифузного процесу перебудови ГБРГМ. Втрата регулярної структури волокон та нейропіля поза межами провідних трактів, вочевидь, відбулась унаслідок одночасно триваючих вікових змін та асоційованої з АГ мікроангіопатії.

Придатними для подальшого спостереження є:

- 1) показники опитувальника МоСА (Σ МоСА, та когнітивних доменів: EIS, VIS, LIS, AIS, MIS);
- 2) показники ТЦХМСр (РПВП, ГПВГБРГМ, ГІГБРГМ, ЛІ, Σ ТЦХМСр);
- 3) показники DTI MPT: FA і MD в основних провідних трактах та ROI.

Наступне клінічне спостереження відрізняється від попереднього значно більшими когнітивними порушеннями за відсутності візуальних ознак ЦХМС.

Клінічне спостереження 5.2 – Пацієнтка Я., ж., 70 р., Освіта вища. Клінічний діагноз: Артеріальна гіпертензія; 2 ст., II ст., контрольована. Діагноз встановлено вперше у 61 рік, тривалість хвороби – 9 р.. Скарги на підвищену втомлюваність та погіршення пам'яті (рис.5.14 – 5.17).

Результати нейропсихологічних досліджень: ознаки помірних мультидоменних амнестичних когнітивних порушень (Σ МоСА - 20 балів; EIS – 5 балів; VIS – 4 бали; LIS – 4 бали; AIS – 13 балів; MIS – 1бал; OIS – 6 балів). Семантична (21 бал) і фонетична (8 балів) швидкість мови збережена (рис. 5.12).

За даними УЗДГ брахіоцефальних судин виявлено початкові ознаки атеросклеротичного процесу у вигляді потовщення комплексу інтима – медіа

загальної сонної артерії до 1,24 – 1,28 мм. Показник TcVBF (0,46 л/хв) не відрізняється від контрольного.

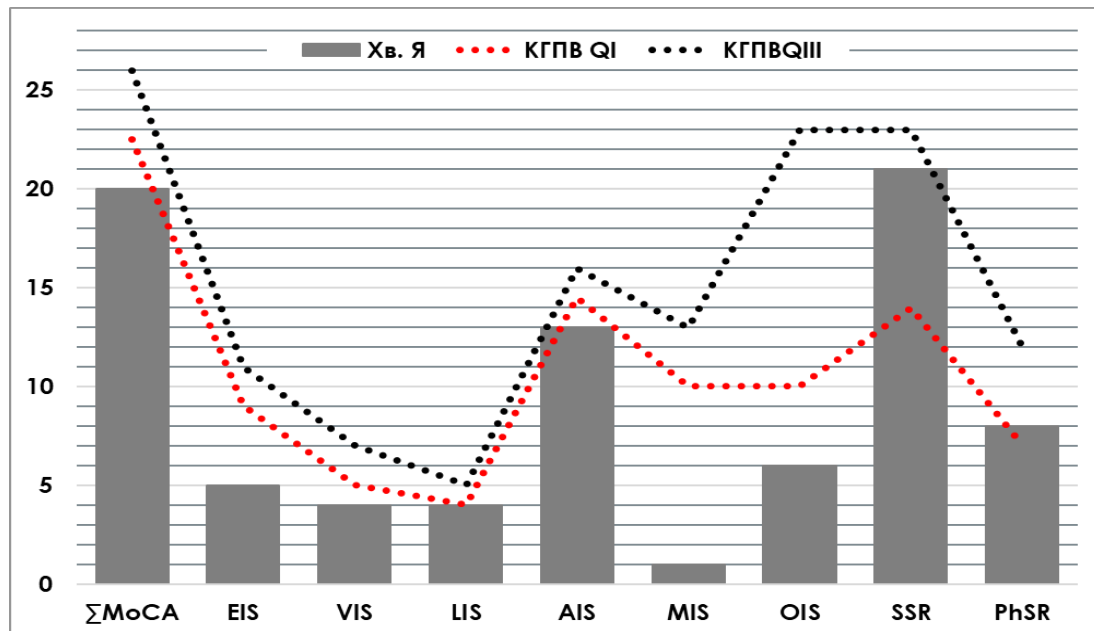


Рисунок 5.14 – Результати нейропсихологічного обстеження хворої Я., 70 р. у порівнянні з контрольними показниками QI – QIII.

На МРТ- зображеннях (режими: AX T₂, AX T₁, SG T₂, SG 3D Brain FLAIR SHC, COR T₂) візуалізовані маркери ЦХМС (рис. 5.15) – РПВП, ГІПВБРГМ, ГІГБРГМ. На зважених по T₂ зображеннях бічні шлуночки не розширені, симетричні. Візуалізується гіперінтенсивний перивентрикулярний обід до 5 мм у перетині (рис. 5.15 -1, 2; ГІПВБРГМ – 1бал.). ІЕ (= 0,29) у межах вікової норми. Субарахноїдальні простори помірно розширені. Візуалізуються поодинокі множинні гіперінтенсивні периваскулярні простори діаметром до 3 мм у глибокій білій речовині та базальних гангліях (рис. 5.15- 3). Ознак мікрокрововиливів (послідовність: VEN BOLD) не виявлено. Сума балів ТХМСрдорівнює 5. Fazekas scale – 0 gr. З метою з'ясування стану мікроструктуриглибокої білої речовини головного мозку виконали DTI-МРТ. Якісна візуальна оцінка трактограм не виявила порушень цілісності волокон, у тому числі й на рівні гіперінтенсивного осередку (рис. 5.13 – 4,7).

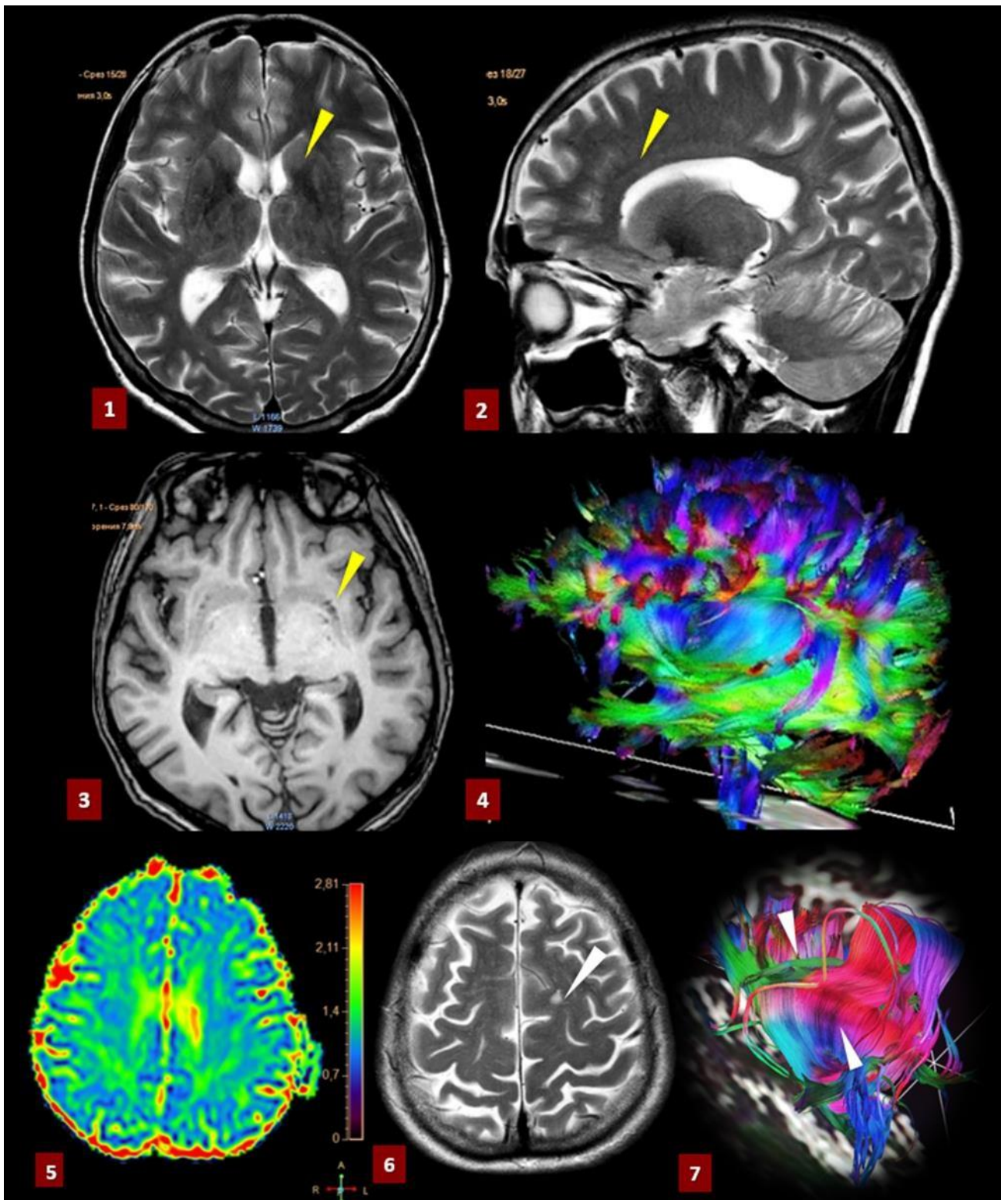


Рисунок 5.15 – МРТ (АХТ₁, Т₂WІ, DTІ fiber trac) пацієнтки Я. ГІПВГБРГМ (1,2); РПВП (3); ГІГБРГМ 5,2 мм (5,6) зі збереженими волокнами провідних трактів (4,7). ΣТХМСр = 5 балів. Fazekas scale – 0 gr.

Результати обчислень коефіцієнта фракційної анізотропії (рис. 5.16) продемонстрували його значне білатеральне, практично симетричне, зменшення відносно нижніх граничних контрольних рівнів у волокнах усіх асоціативних провідних шляхів та в обраних поза їх межами ROI, за винятком смугастих тіл та зорових горбів.

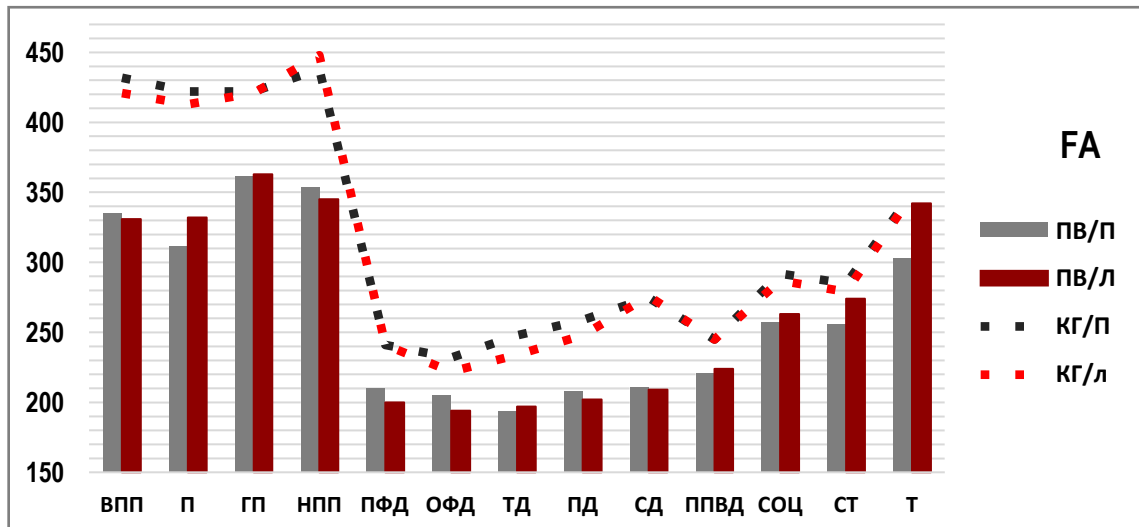


Рисунок 5.16 – DTI-MPT пацієнтки Я. Порівняння коефіцієнтів FA в асоціативних волокнах і ROI великих півкуль головного мозку з показниками КГПВ (Me).

Таким чином, клінічний діагноз «Артеріальна гіпертензія; 2 ст., II ст.» пацієнтці Я. доцільно доповнити так: церебральна хвороба малих судин (спорадична неамілоїдна мікроангіопатія), помірні когнітивні порушення (мультидоменний амнестичний тип).

Придатними для подальшого спостереження є:

- 1) показники опитувальника MoCA (Σ MoCA, та когнітивних доменів: EIS, VIS, LIS, AIS, MIS);
- 2) показники DTI- MPT: FA і MD в основних провідних трактах та ROI.

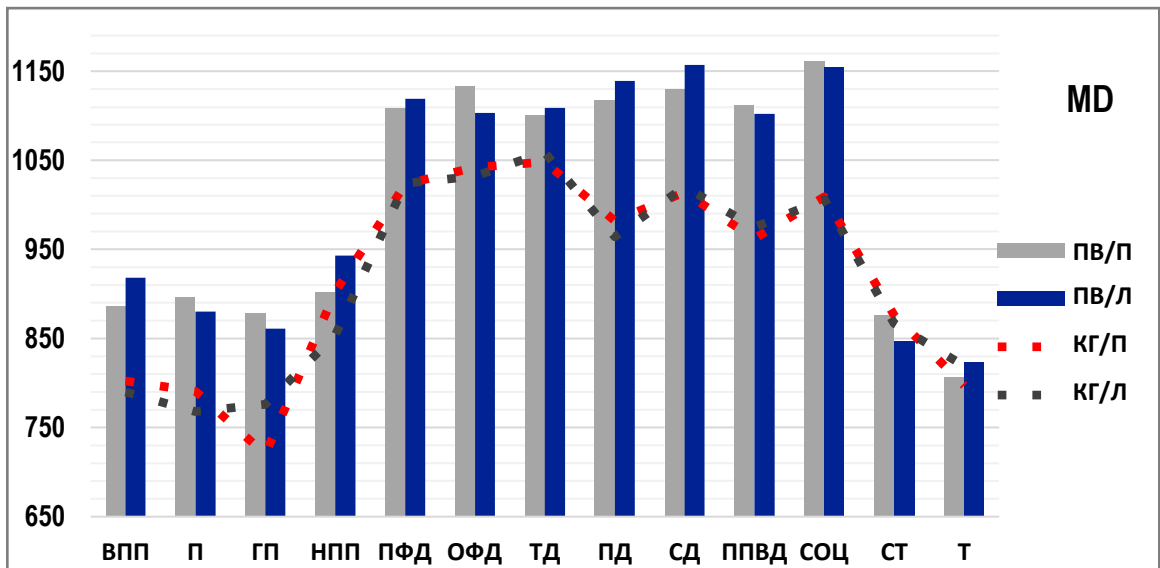


Рисунок 5.17 – DTI-MPT пацієнтки Я. Порівняння коефіцієнтів FA і MD (Me) в асоціативних волокнах і ROI великих півкуль головного мозку з показниками КГПВ.

Отже, рання клініко-нейровізуалізаційна маніфестація церебральної хвороби малих судин у похилому віці суттєво відрізняється від такої у молодших від 60 років пацієнтів. Зокрема, пацієнти цієї категорії схильні до певної агравації когнітивних порушень, оскільки висловлюють більше скарг, ніж вдається об'єктивізувати в процесі нейропсихологічних обстежень (ПВ: $\Delta = +40,5\%$; СВ: $\Delta = -26,5\%$). Відносне зменшення оцінок когнітивної шкали MoCA (сумарних та в окремих доменах) у старших хворих менш виразне (до 73,0%) ніж у пацієнтів із ЦХМС середнього віку (до 91,2%). На відміну від молодших пацієнтів, у хворих похилого віку в 59,5% спостережень констатовані порушення пам'яті (MIS). На відміну від хворих середнього віку, у старших пацієнтів не відбувалося значного відносного зменшення показників нейропсихологічного обстеження (ПВ: від 43,2% до 73,0%; СВ: від 0 до 91,2%). Найбільше число відхилень від контрольних показників в когорті хворих похилого віку зафіксовано в домені VIS (27 (73,0%)). Якщо серед досліджуваних групи СВ випадків зменшення бальної оцінки функції пам'яті (MIS) виявлено не було, то в групі ПВ їх відсоток досяг 59,5.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5:

1. Єдиною достовірною відмінністю візуальних МРТ- маркерів церебральної хвороби малих судин, що триває до 10 років, у пацієнтів середнього і похилого віку є число лакунарних інфарктів (2,9% проти 16,2% спостережень; $p < 0,001$). Відносні зміни дифузійних коефіцієнтів у старших 60-ти років пацієнтів також менш виразні, ніж у молодших від 60 літ хворих (максимальне зменшення FA на 24,1% - 18,6% проти 31,4% - 33,6%; найбільше зростання MD на 14,9% - 18,2% проти 31,4% та 33,6%).

2. За даними кореляційного аналізу доведено, що, у старших за 60 років пацієнтів на стан пізнавальних функцій негативно впливають, головним чином, вираженість атрофічних змін ($rs: -0,673$) і хронічна ішемія ($rs: -0,794$) головного мозку.

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ 5:

1. Семьонова ОВ, Головченко ЮІ, Дикан ІМ, Мироняк ЛА, Кобзар ІО, Закоморний ОС, Павлюк ОВ. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у похилому віці: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, 2022; 13 (1), 12–33. *(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснені, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

2. Семьонова ОВ. Церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення. *Radiation Diagnostic. Radiation Therapy*. 2021; 4 (12):35-60. <https://doi.org/10.3736/2707-0700-2021-4>.

РОЗДІЛ 6.

ОСОБЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБИ МАЛИХ СУДИН, ЩО АСОЦІЙОВАНА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА РАДІАЦІЙНИМ ОПРОМІНЕННЯМ

За висновками авторитетної експертної групи (Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group), понад 90 % усіх випадків ГПМК пов'язані з факторами ризику, які модифікуються. До них, зокрема, належать рівень артеріального тиску, глікемії та дія іонізуючого випромінювання [138]. Наукові публікації, що стосуються особливостей перебігу цереброваскулярної патології у хворих на ЦД2, одностайно відзначають негативний вплив діабету на прогноз, проте не висвітлюють деталі ранньої діагностики мікрovasкулопатії, у тому числі й нейровізуалізаційної [5, 34, 41, 42, 52, 67, 201]. Схожою є й ситуація з ЦХМС, яку в Учасників ліквідації наслідків Аварії на ЧАЕС (УЛНА на ЧАЕС) пов'язують з фактором радіаційного опромінення [2, 14, 16, 21, 25, 79, 157].

З огляду на обставини, що склалися, дослідження особливостей ранньої діагностики хвороби малих судин, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу та радіаційним опроміненням зі застосуванням мультипараметричної МРТ визначені як окремі завдання дисертаційної роботи.

6.1 Особливості ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Мультипараметричну високопольну (3Т) МРТ виконано 47 пацієнтам (28 чоловіків, 19 жінок). Маючи за мету вивчення ранніх структурних змін у БРГМ у хворих на асоційовану з цукровим діабетом 2-го типу ЦХМС, сформували дві групи досліджуваних. До основної (I) групи включено 22 хворих (середній вік - $58,34 \pm 5,22$ р.), які відповідали наступним критеріям: артеріальна гіпертензія (1-2 ст., I-II ст.; тривалість хвороби до 10 років); цукровий діабет 2-го типу

(тривалість хвороби - до 10 років, рівень НвА1с - $7,89 \pm 1,27\%$); помірні когнітивні розлади; початкові ознаки атеросклерозу брахіоцефальних судин. За аналогічним принципом сформована група порівняння (II), до якої віднесено 25 пацієнтів (середній вік – $57,24 \pm 7,72$ р.) із відсутнім чинником впливу ЦД 2 (критерії виключення наведені повністю в Розділі 2).

Контрольні якісні та кількісні показники мультипараметричної МРТ визначені при обстеженні 15 осіб (середній вік - $57,56 \pm 6,34$ р.) без анамнезу та клініко-радіологічних проявів травм та захворювань, що супроводжуються змінами головного мозку та вищої нервової діяльності.

Візуальні ознаки цереброваскулярного захворювання оцінювали за шкалою ТЦХМСр (див. Розділ 2) [17]. Визначення коефіцієнту фракційної анізотропії (FA) та середнього коефіцієнту дифузії (MD) здійснювали в асоціативних та комісуральних провідних шляхах: ВПП, П, ГП, КМТ. Для інтегральної оцінки «структурованості» БРГМ та базальних гангліїв додатково обрані зони інтересу (ROI) в передніх перивентрикулярних ділянках (ППВД), семіовальних центрах (СОЦ) і смугастих тілах (СТ) (рис. 6.1 і 6.2, табл. 6.1 і 6.2). Загалом, МРТ- симптоми ЦХМС виявлено в усіх хворих на цукровий діабет (I група); 64% спостережень II групи відповідали критеріям вікової норми. Ознак інтрацеребральних мікрогеморагій, атрофії кори або білої речовини головного мозку серед обстежених пацієнтів не зафіксовано.

За тягарем ЦХМСр хворі на ЦД2 відрізнялись більшим числом (Σ ЦТХМС = $6,1 \pm 0,71$ проти $4,24 \pm 0,58$ балів із розрахунку на 1 випадок; $p=0,049$) та вираженістю складових церебральної мікроангіопатії. Частка виявлених перивентрикулярних гіперінтенсивних зон із оцінкою 2-3 бали досягла 81,8% у пацієнтів I групи. У групі порівняння вона становили 36% зі загального числа ГПвГБРГМ. Зміни субкортикальної глибокої білої речовини головного мозку виявились більш суттєвими.

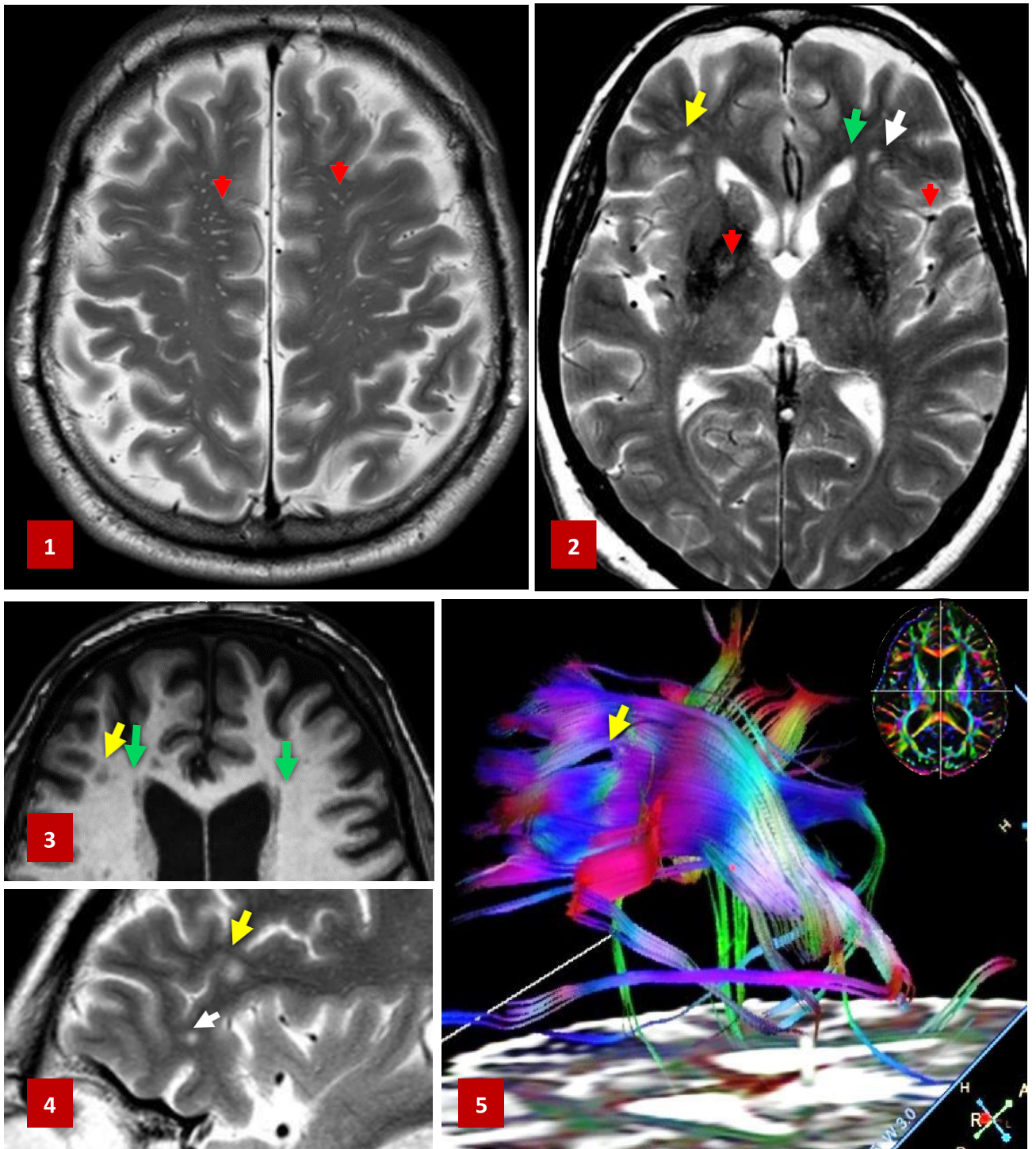


Рисунок 6.1 - Мультипараметрична МРТ (пацієнт Л., 61 р.) хворого на ЦХМС і ЦД2: не розширені (до 3 мм) ПВП (1,2,4 - червоні стрілки); розширений, з нечітким контуром ПВП (2,4 - білі стрілки); ГІПВГБГМ (2,3 – зелені стрілки); ГІБГБГМ (2,3,4 – жовта стрілка); ДТІ – трактографія (5) - обрив волокон переднього променистого вінця на рівні гіперінтенсивного осередку в правій префронтальній ділянці (жовта стрілка).

Таблиця 6.1 — Показники FA DTI-MPT у пацієнтів із ЦХМС і ЦХМС, що поєднана з ЦД2

| Зони інтересу (ROI) | | Контрольна група (n=15) Me (Q _I -Q _{III}) | I гр. (n=22) ЦХМС + ЦД2 Me (Q _I -Q _{III}) | II гр. (n=25) ЦХМС Me (Q _I -Q _{III}) | P_1 (I-KГ) | P_2 (II-KГ) | P_3 (I-II) |
|---------------------|-----------|--|---|--|------------------|------------------|-----------------|
| FA | | | | | | | |
| ВПП | ПП | 0,496 (0,457 — 0,535) | 0,403 (0,380 — 0,426) | 0,474 (0,450 — 0,498) | 0,011 | 0,471 | 0,042 |
| | ЛП | 0,498 (0,471 — 0,525) | 0,407 (0,388 — 0,426) | 0,477 (0,448 — 0,506) | 0,009 | 0,625 | 0,049 |
| II | ПП | 0,473 (0,455 — 0,491) | 0,401 (0,385 — 0,417) | 0,433 (0,401 — 0,463) | 0,005 | 0,283 | 0,375 |
| | ЛП | 0,478 (0,448 — 0,508) | 0,403 (0,382 — 0,424) | 0,451 (0,424 — 0,478) | 0,048 | 0,507 | 0,167 |
| ГП | ПП | 0,465 (0,450 — 0,480) | 0,404 (0,379 — 0,429) | 0,452 (0,426 — 0,478) | 0,043 | 0,720 | 0,190 |
| | ЛП | 0,467 (0,450 — 0,484) | 0,405 (0,381 — 0,429) | 0,457 (0,429 — 0,485) | 0,042 | 0,761 | 0,166 |
| КМТ | | 0,508 (0,488 — 0,528) | 0,467 (0,445 — 0,489) | 0,500 (0,477 — 0,523) | 0,284 | 0,794 | 0,373 |
| СОЦ | ПП | 0,471 (0,448 - 0,494) | 0,290 (0,274 — 0,316) | 0,387 (0,353 — 0,421) | <0,001 | 0,047 | 0,028 |
| | ЛП | 0,469 (0,450 — 0,488) | 0,286 (0,255 — 0,317) | 0,389 (0,360 — 0,418) | <0,001 | 0,027 | 0,019 |
| СТ | ПП | 0,429 (0,420 — 0,438) | 0,267 (0,226 — 0,308) | 0,372 (0,341 — 0,403) | <0,001 | 0,085 | 0,047 |
| | ЛП | 0,430 (0,418 - 0,442) | 0,271 (0,234 — 0,308) | 0,376 (0,349 — 0,403) | <0,001 | 0,075 | 0,026 |
| ППВД | ПП | 0,441 (0,419 — 0,463) | 0,224 (0,196 — 0,252) | 0,333 (0,310 — 0,356) | <0,001 | 0,002 | 0,004 |
| | ЛП | 0,447 (0,428 — 0,466) | 0,226 (0,202 — 0,250) | 0,336 (0,316 — 0,356) | <0,001 | <0,001 | 0,001 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Таблиця 6.2 — Показники MD DTI-MPT у пацієнтів із ЦХМС і ЦХМС, що поєднана з ЦД2

| Зони інтересу (ROI) | | Контрольна група (n=15) Me (QI-QIII) | I гр. (n=22) ЦХМС+ЦД2 Me (QI-QIII) | II гр. (n=25) ЦХМС Me (QI-QIII) | P_1 (I-KГ) | P_2 (II-KГ) | P_3 (I-II) |
|---|-----------|--|---|--|------------------|------------------|------------------|
| MD ($\times 10^{-3}$с/мм²) | | | | | | | |
| ВПП | ПП | 0,712 (0,697 – 0,727) | 0,858 (0,836 – 0,880) | 0,824 (0,799 – 0,849) | <0,001 | <0,001 | 0,312 |
| | ЛП | 0,716 (0,697 – 0,735) | 0,847 (0,821 – 0,873) | 0,821 (0,794 – 0,848) | <0,001 | 0,002 | 0,491 |
| П | ПП | 0,700 (0,680 – 0,720) | 0,845 (0,811 – 0,879) | 0,784 (0,751 – 0,817) | <0,001 | 0,028 | 0,204 |
| | ЛП | 0,709 (0,691 – 0,727) | 0,847 (0,812 – 0,882) | 0,778 (0,751 – 0,805) | <0,001 | 0,040 | 0,125 |
| ГП | ПП | 0,743 (0,721 – 0,765) | 0,885 (0,861 – 0,909) | 0,817 (0,787 – 0,847) | <0,001 | 0,050 | 0,084 |
| | ЛП | 0,739 (0,720 – 0,758) | 0,877 (0,849 – 0,905) | 0,819 (0,791 – 0,847) | <0,001 | 0,030 | 0,150 |
| КМТ | | 0,775 (0,749 – 0,801) | 0,886 (0,855 – 0,917) | 0,887 (0,852 – 0,922) | <0,001 | <0,017 | <0,001 |
| СОЦ | ПП | 0,795 (0,767 – 0,823) | 0,906 (0,881 – 0,931) | 0,893 (0,862 – 0,924) | <0,001 | 0,024 | 0,745 |
| | ЛП | 0,797 (0,766 – 0,828) | 0,913 (0,886 – 0,940) | 0,898 (0,861 – 0,935) | <0,001 | 0,043 | 0,745 |
| СТ | ПП | 0,807 (0,773 – 0,841) | 1,106 (1,069 – 1,143) | 0,924 (0,884 – 0,964) | <0,001 | 0,032 | 0,002 |
| | ЛП | 0,809 (0,780 – 0,838) | 1,097 (1,053 – 1,141) | 0,912 (0,878 – 0,946) | <0,001 | 0,027 | 0,002 |
| ППВД | ПП | 0,837 (0,810 – 0,864) | 0,1066 (1,027 – 1,105) | 0,952 (0,911 – 0,993) | <0,001 | 0,024 | 0,050 |
| | ЛП | 0,844 (0,814 – 0,874) | 0,1069 (1,028 – 1,110) | 0,957 (0,919 – 0,995) | <0,001 | 0,024 | 0,049 |

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII).

Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

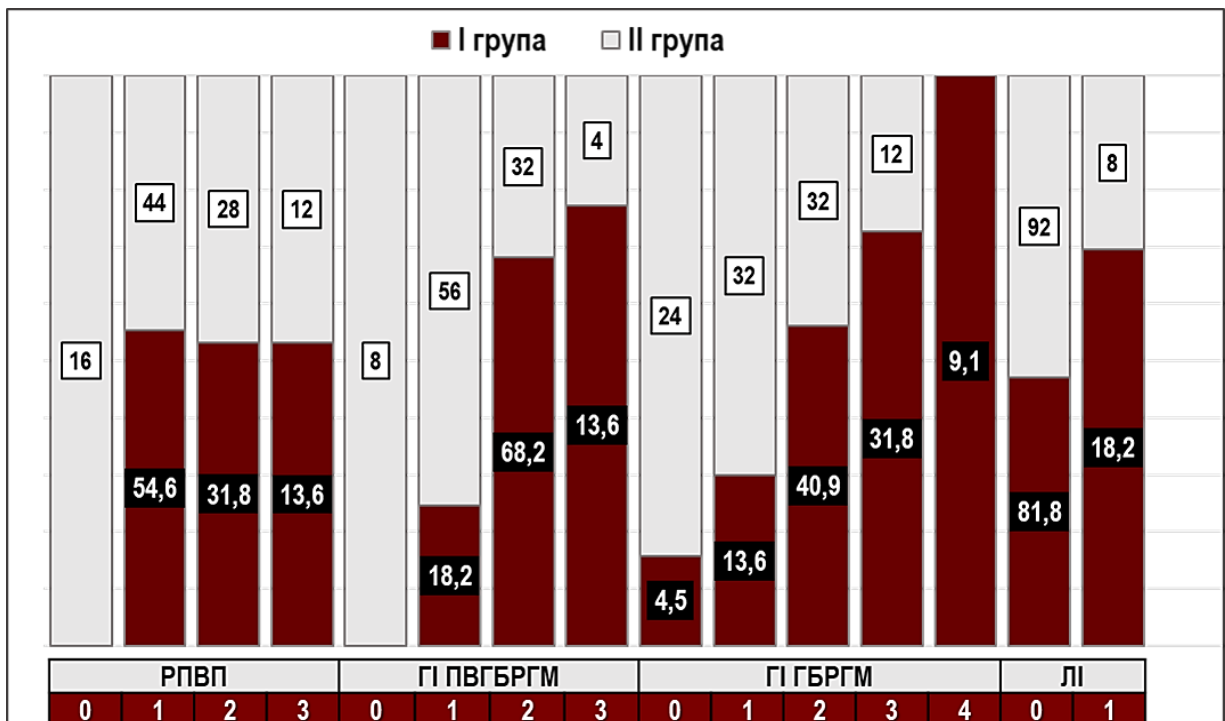


Рисунок 6.2 - Розподіл спостережень (%) I та II групи за шкалою ТЦХМСр.

Множинні, схильні до консолідації, осередки ГІГБРГМ (\sum ТЦХМС 3-4 бали) візуалізовані в 40,9% спостереженнях основної групи й лише в 12% - групи порівняння. Спостереження солітарних лакунарних інфарктів були нечисельними, проте 4 із 6 таких випадків зафіксовано у пацієнтів I групи. У двох хворих на ЦД2 вони візуалізовані одночасно зі схильними до консолідації вогнищами ГІГБРГМ. За ознакою РПВП обидві групи майже не відрізнялись у діапазоні бальної шкали 1-3, що свідчить на користь ствердження про провідну роль АГ у цій ланці патогенезу ЦХМС [44, 45].

Аналізуючи результати оцінки анізотропної дифузії (див. табл. 6.1) у пацієнтів основної групи, констатували значне зменшення відповідного показника відносно його контрольних значень ($p_1: < 0,050 - < 0,001$) в усіх «зонах інтересу». У верхніх повздожніх пучках, семіовальних центрах, смугастих тілах і передніх перивентрикулярних ділянках БРГМ FA у хворих на ЦД2 був достовірно нижчим ніж у представників групи порівняння ($p_3: < 0,049 - < 0,001$).

У пацієнтів II групи достовірних змін анізотропної дифузії в провідних трактах не виявлено. Значне зменшення FA ($p_2: < 0,047 - < 0,001$) зафіксовано в перивентрикулярних зонах та глибокій БРГМ (семіовальні центри).

Наведені в таблиці 6.2 показники MD демонструють достовірне їх зростання відносно контрольних. У хворих на ЦД2 рівні ізотропної дифузії значно перевищують контрольні значення ($p_1 < 0,001$) та достовірно відрізняються від показників групи порівняння в базальних гангліях (СТ, $p_3 < 0,02$), перивентрикулярних ділянках (ППВД, $p_3 < 0,05$) і коліні мозолистого тіла (КМТ, $p_3 < 0,001$).

У пацієнтів із ЦХМС II групи зростання коефіцієнта ізотропної дифузії виявилось також суттєвим ($p_2: < 0,001 - < 0,050$), натомість менш виразним ніж у хворих основної групи. Достовірна різниця MD між групами наявна тільки в трьох ROI (p_3 (КМТ) $< 0,001$; p_3 (СТ) $< 0,002$; p_3 (ППВД) $< 0,050$).

Таким чином, за даними DTI-MPT, для хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію, що поєднана з цукровим діабетом 2-го типу, притаманні більш виразні візуальні зміни глибокої білої речовини (за ознаками ТЦХМСр - ГГБРГМ і ЛІ). Достовірне зменшення показників фракційної анізотропії в більшості обраних ROI у цієї категорії пацієнтів може свідчити про демієлінізацію волокон ГБРГМ. Вплив гіперглікемії на порушення ізотропної дифузії виявився менш суттєвим.

6.2 Особливості ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин, що асоційована з радіаційним опроміненням

З метою визначення ранніх DTI-MPT ознак структурних змін білої речовини головного мозку при асоційованій з радіаційним опроміненням спорадичній неамілоїдній мікроваскулопатії проаналізовано результати обстеження 45 пацієнтів (36 чоловіків, 9 жінок). Основна (I) група складалася з

20 осіб (середній вік - $56,72 \pm 8,27$ р.). За критерії відповідності когорти досліджуваних визнано: артеріальну гіпертензію, помірні когнітивні розлади, початкові ознаки атеросклерозу брахіоцефальних судин, радіаційне опромінення. За аналогічним принципом сформована група порівняння (II), до якої віднесено 25 пацієнтів (середній вік - $57,24 \pm 7,72$ р.) із відсутнім чинником впливу іонізуючого випромінювання. Контрольні показники ДТІ-МРТ визначені при обстеженні 15 осіб (середній вік - $57,56 \pm 6,34$ р.) без анамнезу та клініко-радіологічних проявів травм та захворювань, що супроводжуються змінами головного мозку та вищої нервової діяльності. Критерії виключення спостережень із досліджуваних когорт детально викладено в Розділі 2.

Вимірювання FA здійснювали в основних асоціативних та комісуральних провідних шляхах: верхній поздовжній пучок (ВПП), гачкуватий пучок (ГП), пояс (П), коліно мозолистого тіла (КМТ). Для інтегральної оцінки «структурованості» БРГМ додатково обрані ROI в проекції передніх перивентрикулярних ділянок (локалізація початку ВПП і НПП, передня частина променистого вінця) та семіовальних центрів (СОЦ). Візуально оцінювали тракти шляхом реконструкції їх віртуальних 3D- зображень.

За волюметричною оцінкою результатів МРТ у жодному випадку не виявлено ознак атрофії кори або білої речовини головного мозку, що є закономірним для обраної вікової категорії та інших критеріїв включення пацієнтів до досліджуваних груп. Так само не виявлено ознак інтрацеребральних мікрогеморагій.

Розподіл результатів МРТ за ступенем гіперінтенсивності білої речовини за шкалою Fazekas виявився недостатнім для детальної характеристики структурних змін ГБРГМ у досліджуваних групах: Fazekas gr. 0 і gr. 1 - однаково по 4 (20%) I гр. та по 8 (32%) II гр.; Fazekas gr. 2 – 7 (35%) I гр. та 8 (32%) II гр.; Fazekas gr. 3 – 5 (25%) I гр. та 1 (4%) спостереження II групи.

У відповідності до адаптованої шкали обчислення ТЦХМСр вдалося виявити більшу кількість варіантів МРТ- проявів захворювання (табл. 6.3). Порівняння якісних (візуальних) змін МРТ- зображень демонструвало відносно більшу структурну дезорганізацію БРГМ великого мозку в УЛНА на ЧАЕС. Розширені > 3 мм простори Вірхова-Робіна (кріблюри) (РПВП по шкалі ТЦХМСр – 2-3 бали) виявлено практично в усіх пацієнтів основної групи (18 випадків - 90%) та у 17 (68%) хворих із групи порівняння. Виразніші зміни ГБРГМ у вигляді субкортикальних гіперінтенсивних осередків (ГІГБРГМ) в УЛНА на ЧАЕС (І гр.) діагностовано в 80% (16) спостережень. У 8 (40%) пацієнтів осередки були множинними (ТЦХМСр – 2 бали); у 10 (50%) – перебільшували 5 мм (2-3 бали); у 5 (25%) – із ознаками консолідації (3 бали). Аналогічні дані отримано при обстеженні групи порівняння: 17(68%); 7(28%); 5(20%) і 4 (16%), відповідно.

Серед досліджуваних хворих не спостерігали утворених унаслідок консолідації осередків астрогліозу поширених субкортикальних гіперінтенсивних зон (Fazekas gr. 3, ТЦХМСр: ГІГБРГМ – 4 бали).

Початкові прояви перивентрикулярної ГПВГБРГМ (гіперінтенсивний обід товщиною до 3мм - ТЦХМСр: ГПВГБРГМ – 1 бал) виявлено в 5 (20%) хворих І (основної) і в 6 (24%) пацієнтів ІІ групи. У невеликій кількості спостережень (І група – 3 (15%); ІІ група – 2 (8%)) зони трансепендимального просочування ліквора перебільшували 5 мм (ТЦХМСр: ГПВГБРГМ – 2 бали).

Наслідки лакунарних інфарктів (ТЦХМСр: ЛІ - 3 і 6 балів) у вигляді кістозно-гліозних утворень до 15мм у найбільшому діаметрі діагностовані у 5 пацієнтів, з яких четверо належали до основної групи досліджуваних. У 8 (32%) хворих на ЦХМС ІІ групи не виявлено будь-яких візуальних патологічних змін БРГМ. Серед обстежених УЛНА на ЧАЕС таких спостережень не було.

Фактор радіаційного опромінення, за нашими даними, не вплинув на стан дифузійних процесів основних провідних трактів головного мозку. Достовірної

різниці між визначеними у волокнах показниками FA і MD у I і II групах пацієнтів із ЦХМС (рис. 6.3, А, Б) не встановлено ($p > 0,05$).

Таблиця 6.3 — Показники ТЦХМС_р в основній і контрольній групах хворих

| Показник ТЦХМС _р : | I група (ЦХМС+РО, n=20) | | II група (ЦХМС, n=25) | | p |
|-------------------------------|----------------------------|----|--------------------------|----|------------------|
| | n | % | n | % | |
| <i>РПВП 2-3 бали</i> | 18 | 90 | 17 | 68 | 0,04 |
| <i>ГПВГБРГМ 1 бал</i> | 5 | 20 | 6 | 24 | >0,05 |
| <i>ГПВГБРГМ 2 бали</i> | 3 | 15 | 2 | 8 | >0,05 |
| <i>ГІГБРГМ (загалом)</i> | 16 | 80 | 17 | 28 | <0,001 |
| <i>ГІГБРГМ (множинні)</i> | 8 | 40 | 7 | 36 | >0,05 |
| <i>ГІГБРГМ (≥ 5 мм)</i> | 10 | 50 | 5 | 20 | <0,001 |
| <i>ГІГБРГМ (консолідація)</i> | 5 | 25 | 4 | 16 | <0,001 |
| <i>ЛІ</i> | 4 | 20 | 1 | 4 | <0,001 |
| <i>Не виявлено змін</i> | 0 | 0 | 8 | 32 | <0,001 |

Для інтегральної оцінки молекулярної дифузії в певному об'ємі глибокої білої речовини великих півкуль FA і MD визначили в ROI, де з'являються перші осередки гіперінтенсивності – біомаркери цереброваскулярних захворювань та «старіння» головного мозку (розширені периваскулярні простори, периваскулярні субкортикальні гіперінтенсивні осередки). До таких віднесено (рис.6.4.) передні перивентрикулярні ділянки БРГМ (ППВД - передня частина верхнього й нижнього поздовжніх пучків, передні волокна променистого вінця) та семіовальні центри (СОЦ - основні асоціативні, комісуральні та проєкційні тракти, короткі U- подібні кортико-кортикальні пучки).

При візуальній оцінці провідних шляхів в одному випадку виявлено девіацію волокон навколо великої кріблюри 10x11x13 мм в ділянці putamen правої півкулі (рис. 6.5); в одного хворого – обрив волокон на рівні осередку постішемичної (лакунарний інфаркт) кістозно-гліозної дегенерації 8x15x10 мм.

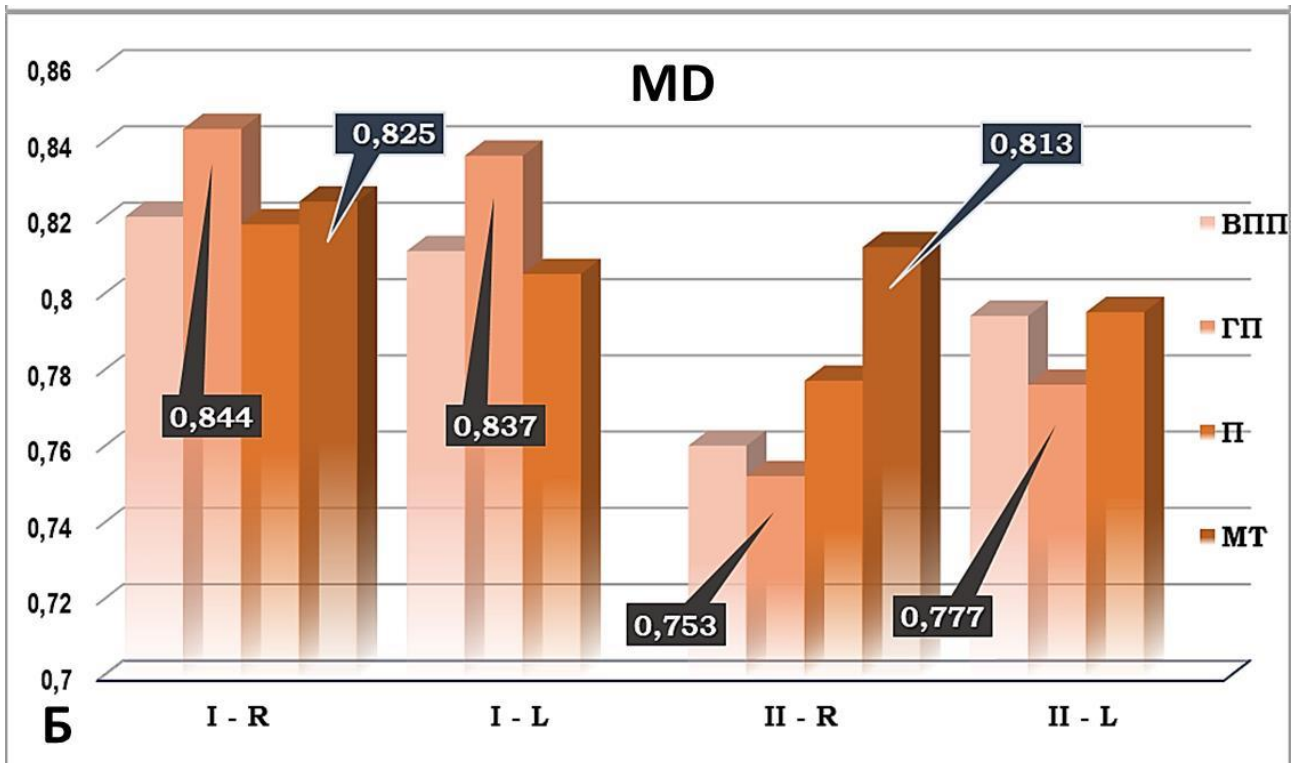
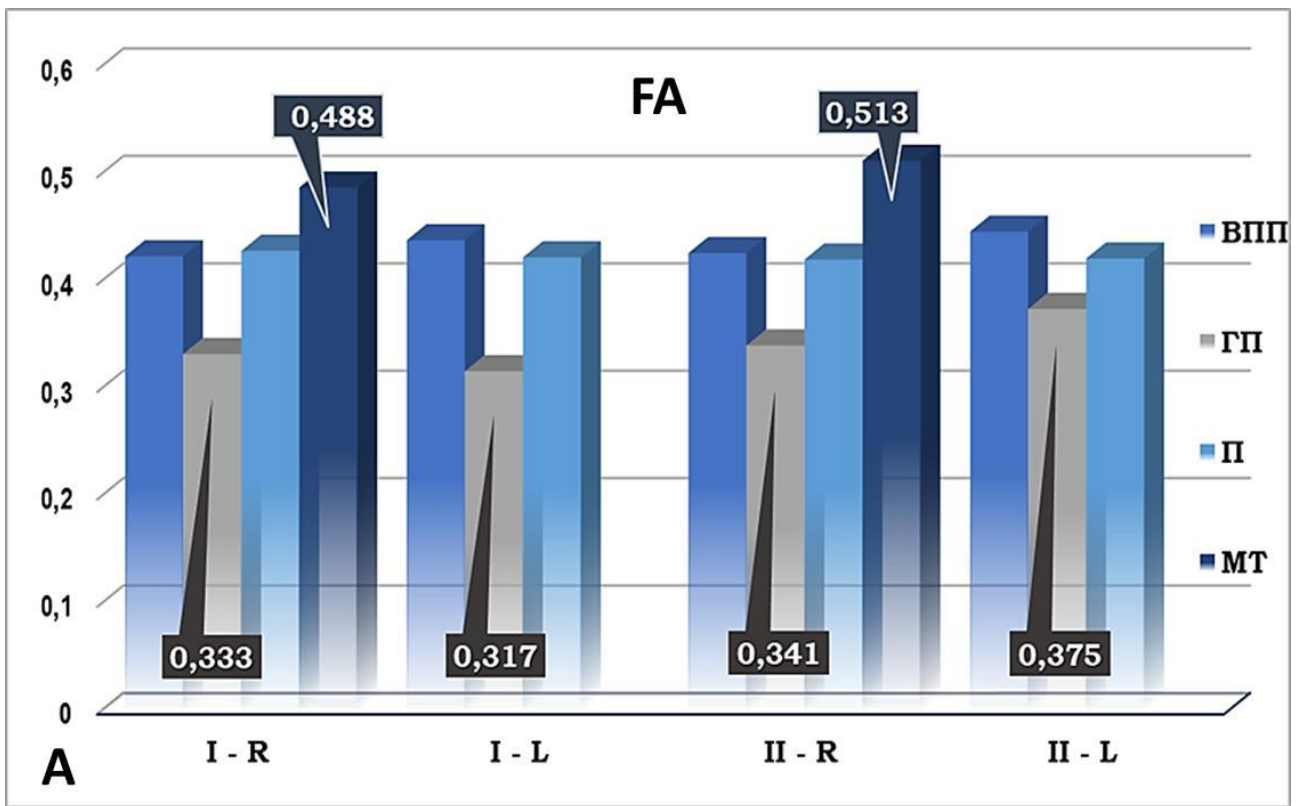


Рисунок 6.3 - Показники FA (А) та MD (Б) в основних асоціативних і комісуральних провідних трактах БРГМ у досліджуваних I і II груп.

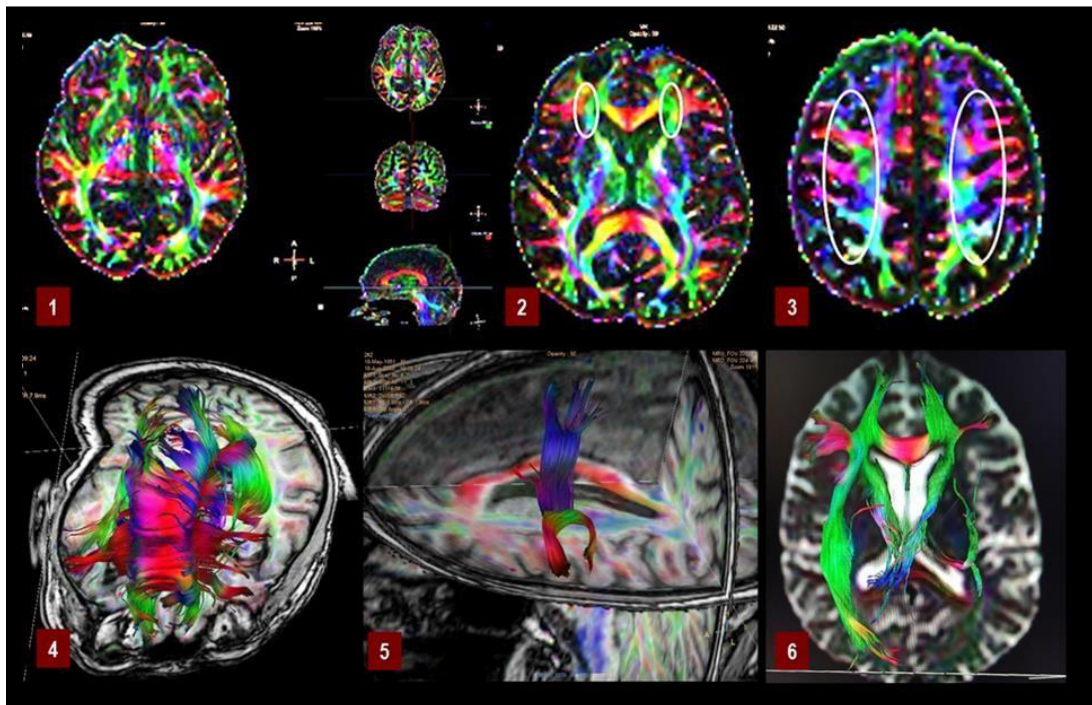


Рисунок 6.4 - DTI – віртуальна реконструкція провідних трактів (1) ППВД (2, 4, 6), СОЦ (короткі U- подібні кортико-кортикальні пучки – 3,5).

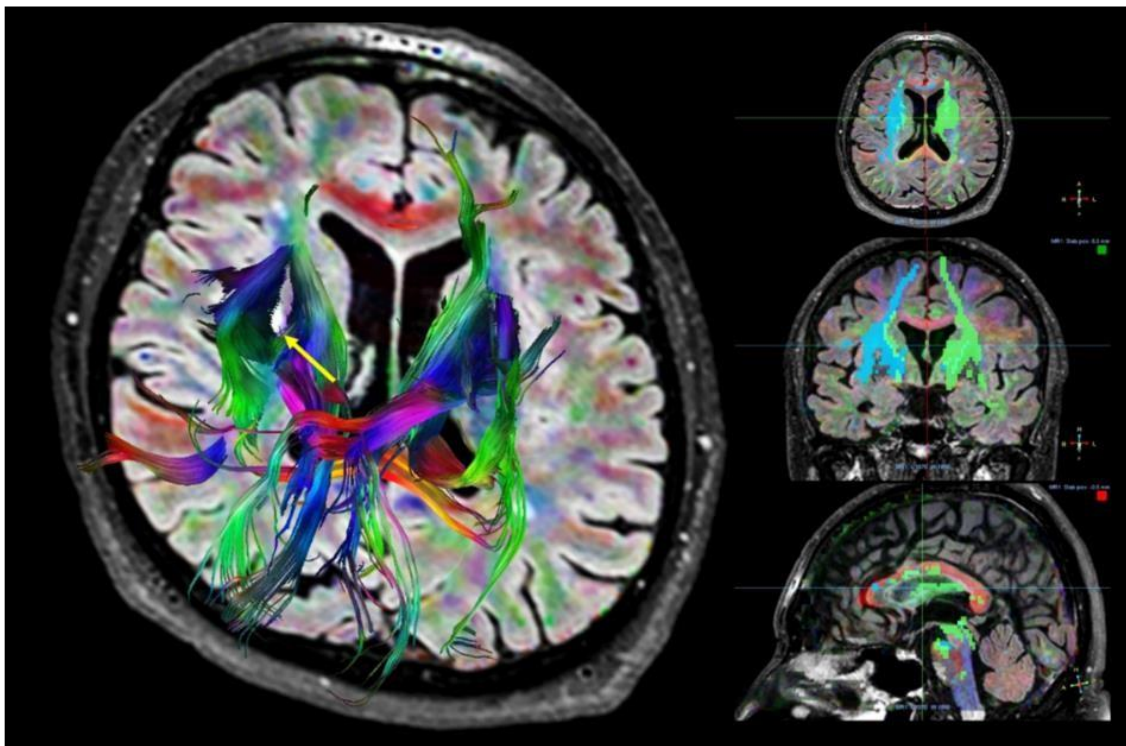


Рисунок 6.5 - DTI – трактографія хворого М., 65 років. Девіація волокон навколо великої кріблюри 10x11x13 мм у ділянці putamen правої півкулі ГМ.

Показники DTI-MPT у передніх перивентрикулярних ділянках та семіовальних центрах наведені в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4 — Показники DTI-MPT в ППВ і СОЦ у пацієнтів із ЦХМС і ЦХМС, що асоційована з радіаційним опроміненням

| ROI | ППВД Me (Q _I -Q _{III}) | | СОЦ Me (Q _I -Q _{III}) | |
|--|---|---------------------------|---|--------------------------|
| | ПП | ЛП | ПП | ЛП |
| ФА | | | | |
| КГ(n=15) | 0,441 (0,419-0,466) | 0,447 (0,428-0,466) | 0,471 (0,448-0,494) | 0,469 (0,450-0,488) |
| I гр. (n=20) ЦХМС+РО | 0,391 (0,350-0,427) | 0,386 (0,366 – 0,422) | 0,290 (0,268 – 0,312) | 0,286 (0,255 – 0,315) |
| II гр. (n=25) ЦХМС | 0,404 (0,398 – 0,429) | 0,407 (0,386 – 0,427) | 0,365 (0,424 – 0,386) | 0,358 0,328 – 0,329) |
| P₁ | 0,050 | 0,034 | < 0,001 | < 0,001 |
| P₂ | 0,005 | 0,003 | 0,001 | 0,007 |
| P₃ | 0,657 | 0,554 | 0,017 | 0,050 |
| MD (x10⁻³с/мм²) | | | | |
| КГ(n=15) | 0,837 (0,810 -0,834) | 0,844 (0,814 – 0,874) | 0,807 (0,793-0,841) | 0,809 (0,780 -0,838) |
| I гр. (n=20) ЦХМС+Ю | 1,126 (1,092 – 1,147) | 0,1144 (1,111 – 1,179) | 1,021 (0,993 – 1,049) | 1,035 (1,007 – 1,073) |
| II гр. (n=25) ЦХМС | 1,084 (1,055 - 1,110) | 1,079 (1,047 – 1,122) | 0,927 (0,902 – 0,934) | 0,917 (0,894 – 0,939) |
| P₁ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| P₂ | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| P₃ | 0,342 | 0,230 | 0,050 | 0,050 |

Примітки: для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}).

Для порівняння використано критерій Манна-Уїтні;

P₁ – різниця між I гр. і КГ;

P₂ - різниця між II гр. і КГ;

P₃ - різниця між I гр. і II гр.

FA в ГБРГМ (семіовальні центри) у пацієнтів із ЦХМС I і II груп були достовірно нижчими від контрольних ($p_1: < 0,001$; $p_2: < 0,001$ і $< 0,007$). В УЛНА на ЧАЕС вони також значно відрізнялись й від коефіцієнтів фракційної анізотропії, що були визначені у хворих, які не зазнали радіаційного опромінення (I гр.: $Me = 0,290$ і $0,286$; II гр.: $Me = 0,365$ і $0,358$; $p_3: < 0,017$ і $< 0,050$). Зменшення FA в передніх перивентрикулярних ділянках були аналогічними стосовно контрольних рівнів ($p_{1-2}: < 0,003$ - $< 0,050$), однак не мало достовірних міжгрупових відмінностей (I гр.: $Me = 0,391$ і $0,286$; II гр.: $Me = 0,404$ і $0,407$; $p_3: = 0,657$ і $0,554$).

Зміни ізотропної дифузії в обраних ROI були дзеркально протилежними: значне зростання MD відносно контрольних рівнів у ППВД і СОЦ (p_1 і $p_2 < 0,001$); достовірно більші коефіцієнти дифузії в семіовальних центрах у хворих на ЦХМС УЛНА на ЧАЕС ($Me = 1,021$ і $1,035$ проти $Me = 0,927$ і $0,917$; $p_3: < 0,050$). Достовірної різниці визначеного в передніх перивентрикулярних ділянках MD у досліджуваних I і II груп не виявлено ($p_3: = 0,342$ і $0,230$).

Підбиваючи підсумки результатів досліджень, які викладені в цьому розділі, доцільно наголосити, що інтерпретацію даних МРТ за наявності довізуальних і візуальних ознак ЦХМС слід здійснювати з врахуванням особливостей можливого впливу додаткових факторів ризику розвитку цереброваскулярної патології.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6:

1. На підставі аналізу результатів мультипараметричної МРТ визначено особливості патологічних змін структури ГБРГМ хворих на ЦХМС, що поєднана з ЦД2 та віддаленими наслідками радіаційного опромінення. Дифузне достовірне зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії (FA, $p: < 0,001$ - $0,050$) разом зі зростанням бальної оцінки тягаря хвороби малих судин ($\Sigma\text{ТХМСр}$, $p < 0,050$) свідчило про наявність гіперглікемії.

2. Не встановлено факту негативного впливу радіаційного опромінення на стан дифузійних процесів основних провідних трактів головного мозку. Для віддалених наслідків опромінення притаманним виявилось значне зростання вільної ізотропної дифузії (MD, p : <0,001 - 0,050) за межами основних провідних трактів.

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ 6:

1. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Логановський КМ, Семьонова ОВ, і співав. Дифузійно-тензорна МРТ у ранній діагностиці структурних змін білої речовини головного мозку при асоційованій з артеріальною гіпертензією та іонізуючим випромінюванням хворобі малих судин. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020;25:558-568. doi: 10.33145 /2304-8336-2020-25-558-568

(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснені, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).

2. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Семьонова ОВ. і співав. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.05>

(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснені, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми церебральної хвороби малих судин у сучасній неврології розглядається, головним чином, з точки зору розвитку судинної деменції та ранньої діагностики хвороби Альцгеймера [3, 6, 11, 13, 19, 23, 34, 44, 60, 68, 74, 75, 82, 88, 90, 98, 169, 174, 246]. Втім, невиразні когнітивні розлади й мінімальні зміни МРТ-зображень при ЦХМС типу СНАМА тривають довгий час, аж доки не маніфестують гострим порушенням мозкового кровообігу та/або значним ментальним дефіцитом [21, 39, 96, 145, 176, 214, 249].

Оскільки цей патогенетичний різновид ЦХМС асоційований із артеріальною гіпертензією, основні зусилля в лікуванні пацієнтів сконцентровані на досягненні нормативних параметрів артеріального тиску, залишаючи поза увагою м'які когнітивні розлади, хронічну церебральну ішемію та втрату регулярної структури глибокої білої речовини головного мозку [183, 237]. Залишаються нез'ясованими й вікові особливості нейропсихологічних і нейровізуалізаційних характеристик спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії, оскільки дотепер вони вивчаються переважно в осіб старших за 70-80 років та виключно з точки зору загальної тривалості хвороби, а не в аспекті особливостей її маніфестації в середньому або похилому віці [6, 18, 31, 34, 60, 104 – 107, 112, 119, 136, 176, 212, 237, 254].

Спираючись на наведені вище положення, за мету дисертаційного дослідження обрали: підвищення ефективності ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин через визначення вікових особливостей її клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак.

Досягнення визначеної мети реалізовано через виконання наступних завдань: визначення критеріїв фізіологічних змін когнітивного статусу, структури та кровопостачання білої речовини головного мозку в умовно здорових осіб середнього і похилого віку; оптимізація методологічних засад об'єктивізації ранніх когнітивних порушень та візуальних і довізуальних МРТ

ознак церебральної хвороби малих судин у середньому та похилому віці; дослідження характеру й виразності ранніх когнітивних порушень, змін структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин, яка була виявлена вперше у середньому й похилому віці; з'ясування наявності, характеру і ступеня кореляційної залежності між показниками нейровізуалізаційних і нейропсихологічних досліджень у здорових осіб та хворих на церебральну хворобу малих судин середнього і похилого віку; визначення особливостей ранньої діагностики хвороби малих судин, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу та наслідками радіаційного опромінення.

В процесі виконання роботи обстежено дві співставні за чисельністю та демографічними ознаками основні (34 і 37 пацієнтів) та дві контрольних (19 і 20 осіб) групи досліджуваних середнього й похилого віку. Критерії включення спостережень до основних когорт були наступними: вік пацієнтів: 44 – 75 років; вперше встановлений діагноз АГ (1-2 ст., I-II ст.; тривалість хвороби - до 10 років); клінічні ознаки ЦХМС типу СНАМА, що відповідають I-II стадіям дисциркуляторної енцефалопатії без домінуючих неврологічних синдромів; суб'єктивні та помірні когнітивні розлади, що виявлені при нейропсихологічних дослідженнях; початкові ознаки атеросклерозу брахіоцефальних судин за даними УЗДС; ранні візуальні МРТ- ознаки ЦХМС у відповідності до STRIVE [256].

Серед основних критеріїв виключення з дослідження слід відзначити: церебральні інсульти; пухлини та наслідки значних травматичних пошкоджень головного мозку; демієлінізуючі захворювання, хвороба Альцгеймера; клінічні ознаки ЦХМС типу СНАМА, що відповідають II-III стадіям дисциркуляторної енцефалопатії; ЦХМС інших типів [202]; деменція; гемодинамічно значимі стенози брахіоцефальних судин.

Для вирішення завдань стосовно особливостей ранньої діагностики ЦХМС у хворих на цукровий діабет 2-го типу та в осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання, додатково створено відповідні основні та

контрольні групи (АГ+ЦД2 - n=22, АГ - n=25 та КГ – n=15; АГ+ІО - n=20, АГ - n=25 та КГ - n=15).

Усі когорти досліджуваних піддані ретельному клініко- неврологічному та лабораторному обстеженню.

Реалізація завдання з оптимізації методологічних засад ранньої діагностики когнітивних порушень судинного походження передбачала вибір оптимальних когнітивних шкал. Панель нейропсихологічних досліджень було сформовано на підставі аналізу результатів застосування сучасних способів оцінки стану пізнавальних функцій людини [21, 39, 90, 206]. Тестами, що найбільше відповідають меті та завданням даного наукового дослідження, визнані: МоСА в модифікації Р. Julayanont [171] та N. Carson [111]; MMSE; SSR і PhSR [154]; FAB [90, 111, 154]. Обчислювали сумарний бал Σ МоСА та бальні оцінки в когнітивних доменах ОІС, АІС, LІС, VІС, MІС і EІС.

Ультразвукове дуплексне сканування судин голови/шиї посідає одне з чільних місць серед інструментальних методів діагностики цереброваскулярних захворювань [5, 15, 38, 83]. Дотепер у результаті чисельних наукових розробок, що тривають більш ніж чверть століття, практично вичерпно досліджено вікові особливості кровопостачання головного мозку та гострі й хронічні його порушення у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, АГ й ЦД2 [38, 102, 166]. З огляду на ці обставини, з усієї здобутої при УЗДС інформації («Aplio-500» - Toshiba; датчики 7,5 і 2,5 МГц) для аналізу обрані: наявність або відсутність клінічно значущих стенозів сонних артерій та інтегральний показник швидкості церебрального об'ємного кровотоку (TcVBF).

Характеристику стану структури глибокої білої речовини головного мозку (ГБРГМ) здійснювали за допомогою мультипараметричної МРТ. Існування міжнародного консенсусу [256, 257] щодо «Стандартів опису судинних змін при нейровізуалізації» (STRIVE) та наявність високопольного (3Т) первинно цифрового («Ingenia» - Philips) МР- томографа дозволило

виконати поставлене завдання у відповідності до сучасних міжнародних вимог.

Візуальні МРТ- зміни ГБРГМ оцінювали за наступними маркерами: розширення периваскулярних просторів (РПВП); гіперінтенсивність глибокої білої речовини головного мозку (ГІГБРГМ); гіперінтенсивність перивентрикулярної глибокої білої речовини головного мозку (ГІПВГБРГМ); лакунарний інфаркт (ЛІ). Вибір саме цих STRIVE- критеріїв ґрунтується на сучасних уявленнях про ранній (початковий) морфогенез ЦХМС типу СНАМА – гіперінтенсивні точкові (3- 10 мм у діаметрі) осередки гліозу, які розташовані по ходу малих мозкових судин (presumed vascular area) [256, 257].

Низкою фундаментальних наукових досліджень доведено, що для еволюції мікроваскулопатії при формуванні ГІГБРГМ характерні декілька послідовних етапів. Спочатку, через порушення проникності судинної стінки, відбувається її інфільтрація колагеном, макрофагами й іншими клітинними елементами запалення. Пізніше розвивається фібриноїдний некроз та сегментарне руйнування стінки; аневризматичне розширення артеріоли та периваскулярне запалення [105, 191, 202, 257].

Сучасні погляди на морфогенез ГІГБРГМ також асоціюються із запропонованою в 2012 році датською дослідницею Maiken Nedergaard теорією глімфатичного дренажу ЦНС [197]. З огляду на неї, утворенню субкортикальних осередків мікро- і астрогліозу передують ряд послідовних змін у периваскулярних просторах: уповільнення поздовжнього потоку цереброспінальної рідини; розширення ПВП (понад 3 мм в діаметрі); інтрапаренхіматозна інфузія ліквору; місцеве запалення [32, 33].

Отже, появу на МР- томографічних зображеннях розширених просторів Вірхова - Робіна та гіперінтенсивних вогнищ в глибокій білій речовині головного мозку, цілком обґрунтовано можна визнати ранніми ознаками ЦХМС.

До переліку початкових проявів захворювання, враховуючи висновки всесвітньо відомих фахівців [16, 45, 56, 59, 66, 130, 202, 211, 256, 197], також

було включено перивентрикулярні гіперінтенсивні ділянки шириною до 7 мм та одиничні (до 3) лакунарні інфаркти, що утворилися на тлі «ранньої» неамілоїдної мікроангіопатії (РПВП та/ або непоширені осередки ГГБРГМ). У такий спосіб були обрані нейровізуалізаційні маркери для створення оригінальної шкали обчислення тягаря початкових стадій церебральної хвороби малих судин (ТЦХМСр) [17].

Ультраструктурні, або так звані «довізуальні» зміни ГБРГМ, вивчали зі застосуванням дифузійно-тензорних технологій магнітно-резонансної томографії (DTI-MPT).

FA та MD були визначені у волокнах основних асоціативних і комісуральних трактів (верхній і нижній поздовжній, гачкуватий пучки, пояс, коліно, валик мозолистого тіла) та в зонах інтересу (ROI), які пов'язані з когнітивними функціями (префронтальна, орбітофронтальна, тім'яна, потилична, скронева, передні перивентрикулярні ділянки, семіовальні центри, смугасте тіло, таламус).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com. Розраховані: середні значення та середні квадратичні відхилення ($\text{mean} \pm \text{SD}$); медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні, а кореляційні зв'язки між параметрами визначали через розрахунок коефіцієнта біваріантної рангової кореляції за Спірменом (r_s). Достовірною визначено різницю показників $p \leq 0,05$.

Дослідження вікових особливостей стану когнітивних функцій, структури та кровопостачання ГБРГМ здійснювали при порівнянні двох груп умовно здорових осіб 44-59 років (КГ_{св}: $M \pm SD = 50,9 \pm 5,6$ р, $n = 19$) та 60-75 років (КГ_{пв}: $M \pm SD = 65,4 \pm 12,1$ р., $n = 19$), які на наступних етапах наукової роботи слугували в якості контрольних.

Групи були статистично порівняними за демографічними показниками й були сформовані ретроспективно із усієї сукупності обстежених за

наступними критеріями включення. Для КГсв такими були: відсутність АГ, інших серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань та патології, що є фактором ризику їх розвитку; відсутність вад розвитку, пухлин і травматичних пошкоджень головного мозку; когнітивний стан за шкалою MMSE – не менше 27; FAB – 16; MoCA – 26 балів; нейровізуалізаційні оцінки за шкалою Fazekas – до 1 бала, за шкалою ТЦХМСр – до 4 балів (РПВП: 0-2; ГПВБРГМ : 0-1; ГІГБРГМ : 0-1). КГпв дещо відрізнялась від контрольних рівнів у молодших від 60 років умовно здорових осіб за показниками нейропсихологічних досліджень (MMSE – не менше 25, FAB – 14, MoCA – 23 балів) та даними МРТ (Σ ТЦХМСр - до 6; РПВП – до 3; ГПВБР - до 1; ГІГБРГМ – до 2 та не більше 2 балів за шкалою Fazekas).

Отримані при виконанні даного фрагменту наукового дослідження результати цілковито узгоджуються із сучасними уявленнями про морфогенез старіння головного мозку [12, 81, 108, 109, 142, 194, 247] та основні нейровізуалізаційні (УЗДС, МДКТ, МРТ, ОФЕКТ, ПЕТ) прояви змін, які відбулися [10, 26, 103, 184]. Натомість, низку встановлених нами закономірностей можна вважати суттєвим доповненням до існуючих положень про гемодинамічні, візуальні й довізуальні МРТ- характеристики головного мозку та когнітивний статус здорових людей у періоди 44-59 і 60-75 років життя.

Зі застосуванням кореляційного аналізу дійшли висновку, що процес поступового пригнічення ментальної діяльності у практично здорових осіб починається вже по досягненні сорока літ, про що свідчить існування зв'язків помірної сили між віком та бальними оцінками батареї лобної дисфункції ($r_s = -0,443$), пам'яті ($r_s = -0,444$) й виконавчої здатності ($r_s = -0,542$).

Також було встановлено, що КГсв і КГпв не відрізняються за станом когнітивних доменів називання (II), пам'яті (III), мовлення (VIII), відстроченого відтворення (X), орієнтації (XI), семантичної та фонетичної швидкості мови. Водночас, достовірними виявились відмінності в здатності до концентрації уваги (IV, VI, AIS: $p = 0,038$; $0,043$; $< 0,001$), мовлення (VII, LIS:

$p < 0,001$), абстракції (IX: $p = 0,008$) та візуально-оптичного гнозису (VIS: $p = 0,002$).

Дослідження стану глибокої білої речовини головного мозку зі застосуванням DTI-MPT виявило, що з віком достовірно зменшується спрямована (FA: $p = 0,02$; $p < 0,001$) та зростає вільна (MD: $p < 0,001$) дифузія молекул води. Такі зміни, ймовірно, обумовлені поступовою втратою регулярної структури нейропіля та демієлінізацією аксонів [103, 184]. Міжпівкульна асиметрія показників була незначною: найбільша різниця (8,5%) виявлена між показниками MD у тім'яних ділянках старших за 60 років здорових осіб.

Так само як і в дослідженнях інших авторів [5, 15, 34, 35, 83], ми спостерігали достовірно зменшення інтегрального церебрального об'ємного кровотоку у досліджуваних КГпв порівняно з КГсв ($\Delta = 14,3$ (12,3 – 11,8)%; $p = 0,023$). Разом із тим, вдалося певною мірою розширити існуючі знання про кореляційні зв'язки рівня кровопостачання головного мозку з структурними змінами ГБРГМ та характеристиками пізнавальних функцій. За нашими даними, незалежно від віку, у здорових осіб високий рівень TcVBF позитивно позначався на стані фракційної анізотропії, виконавчої функції, пам'яті та семантичної швидкості мови (r_s – від 0,384 до 0,803). У старших за 60 років обстежених кровопостачання головного мозку перебувало під негативним впливом атрофічних процесів та дезорганізації глибокої білої речовини головного мозку (Σ ТЦХМСр: $r_s = -0,314$; ІЕ: $r_s = -0,717$).

Відомі дотепер наукові дослідження вікових особливостей перебігу спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії, по суті, вивчали хворобу з різною тривалістю. Саме тому в пацієнтів із ЦХМС похилого і старечого віку спостерігали більш глибокі патологічні зміни, ніж у молодших осіб [16, 21, 34, 39, 86, 90, 112, 117, 206, 214, 237, 243]. Особливістю даної дисертаційної роботи є концентрація уваги на ранній діагностиці СНАМА та особливостях її первинної клінічної, нейропсихологічної і нейровізуалізаційної маніфестації в середньому та похилому віці.

Основну групу досліджуваних (СВ) склали 10 жінок і 24 чоловіки 44-59 років. За демографічними ознаками та тривалістю формальної освіти когорти СВ і КГСВ були статистично порівняними. Середня тривалість захворювання на артеріальну гіпертензію становила $4 \pm 2,7$ р. АГ I стадії 1 ступеня виявлено в 76,5% спостереженнях; у 23,5% пацієнтів - II стадії (1 ст. – у 14,7%; 2 ст. – у 8,8%). Перебіг хвороби відрізнявся достатнім контролем артеріального тиску в 85,3% випадках.

При клініко-нейропсихологічному обстеженні хворих на СНАМА середнього віку встановлено, що тільки 58,8% з них відчували підвищену втомлюваність, погіршення пам'яті та концентрації уваги. Натомість тестування зі застосуванням опитувальника МоСА констатувало відхилення від контрольних показників, які відповідають помірним когнітивним порушенням (ПКП), у 85,3% пацієнтів. У 5-ти хворих показники нейропсихологічних досліджень не відрізнялись від контрольних.

Найчастіше (91,2%) спостерігали погіршення виконавчої здатності (EIS). Переважну більшість поєднаних ПКП (47,1%) склали розлади виконавчої, візуально-конструктивної функцій, мовлення та уваги. Статистично значимими у порівнянні з КГСВ виявились: зменшення Σ МоСА для когнітивних доменів EIS, VIS, LIS і AIS ; Σ FAB і MMSE ($p < 0,001$). Не констатовано порушень пам'яті (MIS: $p = 0,664$), семантичної (SSR: $p = 0,563$) і фонетичної (PhSR: $p = 0,594$) швидкості мови.

Кількісні характеристики МРТ- візуальних маркерів ЦХМС свідчили про відсутність атрофічних змін великих півкуль головного мозку, інтрацеребральних крововиливів і множинних лакунарних інфарктів на ранніх стадіях захворювання. У відповідності до шкали ТЦХМСр найчастіше спостерігали розширення периваскулярних просторів (2 бали - 29,4%; 3 бали - 50,0% пацієнтів). У 70,6% хворих із клінічною маніфестацією мікроангіопатії в середньому віці глибока біла речовина головного мозку за ознаками ГІГБГМ і ГІПВГБГМ відповідала віковій нормі. Загалом, за сумарною оцінкою

ТЦХМСр, не відрізнялись від контрольних показники 23 (67,6%) досліджуваних основної групи. Незначне збільшення (6-7 балів) тягаря хвороби малих судин виявлено в 10 (29,4%) спостереженнях.

Визначення наявності та сили кореляційних зв'язків між когнітивними порушеннями та ранніми візуальними МРТ- ознаками ЦХМС, яка була вперше виявлена в середньому віці, показало відсутність негативного впливу ранніх структурних змін глибокої білої речовини головного мозку на пам'ять, здатність до орієнтації в просторі й часі, семантичну та фонетичну швидкості мови. Існувала помірна негативна кореляція між числом і розмірами гіперінтенсивних осередків у ГБРГМ та: доменами EIS (-0,402), VIS (-0,373), LIS (-0,337) і AIS (-0,375); Σ MoCA (-0,429); Σ FAB (-0,436) та Σ MMSE (-0,345). Збільшення числа та ступеня розширень периваскулярних просторів також було помірно та негативно пов'язано з концентрацією уваги і виконавчими функціями (AIS: $r_s = -0,419$; EIS: $r_s = -0,319$).

Так само, як й інші дослідники цереброваскулярної патології [156, 184, 213, 235], ми звернули увагу на випадки неузгодження результатів клінічних, нейропсихологічних і конвенційних МРТ- досліджень та дійшли висновку про існування так званих «довізуальних» змін у великих півкулях головного мозку, що можуть спричинити ПКП. Достатньо велике число фахівців за такі визнають порушення перфузії молекул води, які об'єктивізуються за допомогою DTI-MRT [16, 17, 41, 61, 70, 117, 132, 178, 193, 205].

Результати порівняльного статистичного аналізу показників фракційної анізотропії (FA) в групах СВ і КГсв продемонстрували достовірне ($p < 0,001$) їх зменшення в усіх асоціативних провідних трактах і визначених для вимірювання ROI. Найсуттєвіші відмінності зафіксовані в семіовальних центрах (Me: -25,6% – -33,6%), волокнах поясу (Me: -23,9% – -31,4%), префронтальних (Me: -21,5% – -24,2%) і передніх перивентрикулярних (Me: -19,4% – -20,1%) ділянках.

Показники середнього коефіцієнта дифузії, навпроти, змінились у бік зростання. Найбільше – зафіксовано обох гачкуватих пучках (+23,8 - +24,4%),

правих префронтальній (+20,9%), орбітофронтальній (+20,8%) і тім'яній (+28,0%) «зонах інтересу» ($p < 0,001$). Недостовірно змінився MD у смугастих тілах ($p : 0,08 - 0,207$) та зорових горбах ($p : 0,06 - 0,622$).

Узагальнення здобутків «довізуальної» та «візуальної» МРТ дозволило визначити найбільш ранні ознаки церебральної хвороби малих судин: РПВП простори (79,4% спостережень), ГПвГБГМ (28,4% випадків), зменшення FA на 9% - 33,6% та зростання MD на 20,8% – 28,0% від контрольних показників. Також дійшли висновку, що мультицентричний і мозаїчний характер змін показників DTI МРТ у глибокій білій речовині головного мозку свідчить на користь дифузного характеру її структурної перебудови на ранніх стадіях ЦХМС.

В процесі виконання роботи доведено існування кореляції достатньо високого рангу між показниками нейропсихологічного обстеження (шкала MoCA), візуальними (ТЦХМСр) і довізуальними (DTI-МРТ) маркерами ЦХМС, що вперше виявлена у пацієнтів середнього віку. Негативний зв'язок був характерним для коефіцієнта фракційної анізотропії, позитивний — для середнього коефіцієнта дифузії.

При порівнянні показників мультипараметричної МРТ встановлено, що найвищі негативні показники (r_s : до -0,824) відповідають парам: ГГБГМ і FA; Σ ТХМСр і FA волокон і ROI основних провідних трактів.

Ступінь позитивних кореляційних зв'язків MD класифікується як високий та/або помітний (r_s : 0,5 – 0,8) для: РПВП і MD волокон правого ГП, КМТ, ROI обох ПФД, ОФД, ППВД і СОЦ; лівих ПД і СТ; ГПвГБГМ і MD волокон КМТ, правого й лівого ВПП, лівих ГП і НПП; ROI правої СД, правої та лівої ППВД; ГГБГМ і MD волокон ВМТ, обох П, ГП, лівого ВПП, ROI: ПФД, ОФД, ТД, ППВД ПД та СОЦ (r_s : 0,523). Також високим був ранг позитивної кореляції між сумарним Σ ТЦХМСр і MD СД усіх досліджених волокон (r_s : 0,469 - 0,792) і ROI (r_s : 0,491 - 0,799), за винятком правих СТ (r_s : 0,334) і Т (r_s : 0,281).

Стосовно змін церебральної гемодинаміки: на підставі обчислення коефіцієнту рангової кореляції встановлено, що у хворих на вперше виявлену в середньому віці спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію на показникові тотальної швидкості церебрального кровотоку (TcVBF) негативно позначаються старіння ($r_s = -0,512$) та вираженість доступних візуалізації структурних змін ГБРГМ ($r_s = -0,68$). У свою чергу, високий рівень TcVBF позитивно впливає на пам'ять ($r_s = 0,802$) і, меншою мірою, — на виконавчу функцію ($r_s = 0,317$).

Теза про подібність морфогенезу початкової ЦХМС (СНАМА, гіпертонічної енцефалопатії) та природного старіння головного мозку має велике число прихильників серед неврологів, патологів і нейрофізіологів [5, 10, 11, 12, 18, 26, 38, 45, 60, 68, 87, 102, 184, 202, 256]. Вчені здобули переконливі докази про ключове значення змін мікроциркуляторного русла в розвитку як фізіологічної (вік-залежної), так і патологічної хронічної церебральної ішемії. Дослідники демонструють практично ідентичні морфологічні зміни ранніх стадій обох процесів – ендотеліальна дисфункція, гіаліноз судинної стінки, порушення гематоенцефалічного бар'єру, розширення периваскулярного простору із розвитком астроцитарного гліозу в прилеглий паренхімі [13, 77].

Порівняльна оцінка показників тягаря церебральної хвороби малих судин в групах СВ і КГПВ в цілому відповідала вищезазначеним мікроструктурним перетворенням (РПВП та ГПВГБРГМ), однак, існували й достовірні відмінності за кількістю лакунарних інфарктів, чисельністю та розмірами осередків гіперінтенсивності глибокої білої речовини головного мозку.

Результати нейропсихологічних обстежень також свідчили про те, що характер та вираженість ранніх змін ментальних функцій при ЦХМС у пацієнтів середнього віку ідентичні до вікових змін у здорових осіб 60-75 років: неамнестичні мультидоменні помірні когнітивні порушення, переважно в доменах виконавчої та просторово-оптичної функцій, мовлення та

концентрації уваги (91,2%, 76,5%, 79,4% та 67,6% від загального числа ПКП, відповідно). Для початкових стадій спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії, так само як і для вікових змін, не були притаманні розлади пам'яті ($p = 0,664$), семантичної ($p = 0,563$) і фонетичної ($p = 0,594$) швидкості мови.

Співставлення показників DTI-MPT в групах СВ і КГПВ аналогічним чином дозволило дійти висновку про практично повний збіг ступеня зменшення фракційної анізотропії у волокнах основних провідних шляхів (Δ – від 1% до 8%) та зростання вільної дифузії в асоціативних пучках і глибокій білій речовині головного мозку поза їх межами. Між групами хворих на ЦХМС середнього віку та старших за 60 років умовно здорових осіб також не виявлено й статистично значущої різниці показників швидкості церебрального об'ємного кровотоку (СВ – $M \pm SD$: $0,498 \pm 0,075$ л/хв, $Me (Q_I - Q_{III})$: $0,480 (0,440 - 0,530)$ л/хв); КГПВ – $M \pm SD$: $0,556 \pm 0,006$ л/хв, $Me (Q_I - Q_{III})$: $0,540 (0,050 - 0,060)$ л/хв; $p = 48$).

З огляду на наявність вікових змін пізнавальних функцій, структури і кровопостачання білої речовини головного мозку, визначення їх особливості у пацієнтів із клінічною маніфестацією ЦХМС (АГ, ПКП, візуальні МРТ маркери) після 60-ти років здійснювали у порівнянні з даними обстежень відповідної контрольної групи (КГПВ) та основної групи СВ.

Група ПВ ($62,2 \pm 13,2$ років) налічувала 37 пацієнтів (жінок – 17, чоловіків – 20). За віком і гендерною належністю когорти ПВ і КГПВ були практично ідентичними. Тривалість та рівень освіти були співставними в усіх (КГПВ, ПВ, СВ) групах обстежених. Середня тривалість захворювання на есенціальну АГ – $7,3 \pm 4,6$ р., у т.ч.: I стадії 1 ступеня - 16,2%; II стадії - 83,8% (1 ст. – 19,4%; 2 ст. – 80,6%); неконтрольована – 24,3% випадків.

Аналіз результатів даного фрагменту наукового дослідження дозволив дійти висновку, що рання клініко-нейровізуалізаційна маніфестація ЦХМС у похилому віці суттєво відрізняється від такої у молодших від 60 років пацієнтів. Зокрема, встановлено, що хворі на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію групи ПВ (на відміну від СВ) схильні до певної агравації

когнітивних порушень, оскільки висловлюють більше скарг, ніж вдається об'єктивізувати в процесі нейропсихологічних обстежень (ПВ: $\Delta = +40,5\%$; СВ: $\Delta = -26,5\%$).

У старших хворих менш виразним було відносне зменшення показників нейропсихологічного обстеження. Питома вага спостережень погіршення виконавчих функцій (EIS) відносно контрольних показників у групі ПВ становила тільки 54,1%, проти 91,2% у групі СВ. Найбільше число відхилень від контрольних показників в когорті хворих похилого віку зафіксовано в домені VIS (73,0%). Якщо серед досліджуваних групи СВ випадків зменшення бальної оцінки функції пам'яті (MIS) виявлено не було, то в групі ПВ їх відсоток досяг 59,5.

Єдиною відмінністю в ранніх візуальних МРТ- маркерах між пацієнтами середнього і похилого віку була наявність лакунарних інфарктів у 16,2% старших хворих. Статистично значущої різниці між іншими показниками шкал ТЦХМСр і Fazekas у представників контрольної групи похилого віку та обох основних груп не встановлено.

Зміни довізуальних маркерів ЦХМС у старших пацієнтів також були менш виразні ніж у хворих середнього віку (FA: до -24,1% у волокнах та до -18,6% у ROI; MD: до +14,9% у волокнах та +18,2% у ROI).

При підрахунку загального числа та оцінці рангу існуючих парних кореляцій встановлено суттєві відмінності впливу порушень процесів дифузії в ГБРГМ на когнітивний статус пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку.

В групі СВ виявлено 270 із 280 (96,4%) можливих кореляційних зв'язків, у тому числі – 22,1% таких, що класифікуються як помітні ($\geq +0,5 / \leq -0,5$). У старших за 60 років досліджуваних питома вага встановлених зв'язків помірної сили досягла лише 21,4%, при мінімальному негативному $r_s = -0,45$.

Принципово інакшими в групі ПВ виявились кореляційні зв'язки між результатами нейровізуалізаційних і нейропсихологічних обстежень. Зокрема, таких не існувало для показників ТЦХМСр, FA і MD глибокої білої речовини головного мозку; бальних оцінок Fazekas Scale і Σ ТЦХМСр та доменів MoCA,

Σ FAB, Σ MMSE і SSR. У хворих ПВ вплив доданих років життя на когнітивні функції був помірно негативним ($r_s = -0,394$) й менш виразним ніж у молодших від 60-ти літ пацієнтів ($r_s = -0,631$ – помітний ранг кореляції). Водночас, при клінічній маніфестації ЦХМС у похилому віці достатньо висока швидкість церебрального об'ємного кровотоку позитивно позначалася на ментальному статусі пацієнтів ($r_s = 0,794$ - високий ранг кореляції).

Слід підкреслити, що атрофічні процеси в ГБРГМ здійснювали суттєвий негативний вплив на пізнавальні функції (ІЕ: $PBr_s = 0,650$ і $CB_r_s = 0,673$) хворих як середнього, так і похилого віку.

Щороку в авторитетних наукових виданнях публікуються аналітичні огляди, результати метааналізів та висновки мультицентрових досліджень, які в черговий раз зміцнюють переконаність у провідній ролі артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу в патогенезі церебральних мікроvasкулопатій [14, 34, 91, 182, 201]. У разі поєднання АГ і ЦД2 стають взаємно обтяжливими захворюваннями з прогресуючою ішемією головного мозку, більшим числом «німих інфарктів», тяжким перебігом інсультів [52, 67, 92, 97, 202].

Дотепер у світі, у тому числі й в Україні, успішно закінчено низку НДР, які детально вивчили клінічні, нейропсихологічні, морфологічні, нейрофізіологічні й гемодинамічні (УЗДС) аспекти асоційованої з АГ і ЦД2 церебральної мікроангіопатії [5, 38, 52, 91, 97, 182, 201]. Висновки вчених цілком узгоджені, доповнюють один одного й практично не мають протиріччя. Інша справа – показання та доцільність застосування сучасних високовартісних візуалізаційних технологій. Йдеться про мультипараметричну МРТ із молекулярними (DTI) послідовностями, яка здійснює перші кроки до клінічного впровадження [17, 67, 97, 182, 201, 207].

Саме з цієї причини одним із завдань дисертаційного дослідження обрали визначення місця та ефективності високопольної конвенційної та дифузійно-тензорної магнітно-резонансної томографії в ранній діагностиці ЦХМС у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Обстежено дві групи хворих на ЦХМС. До основної (І гр.) включено 22 пацієнти ($58,34 \pm 5,22$ р.; АГ 1-2 ст., I-II ст.; тривалість хвороби - до 10 р.); ЦД2 (тривалість хвороби - до 10 р., рівень НвА1с: $7,89 \pm 1,27\%$); помірні когнітивні розлади; початкові ознаки атеросклерозу брахіоцефальних судин). За аналогічним принципом сформована група порівняння (II гр.), до якої віднесено 25 хворих (середній вік – $57,24 \pm 7,72$ р.) із відсутнім чинником впливу ЦД 2. Контрольні показники МРТ визначені при обстеженні 15 умовно здорових осіб - КГ (середній вік - $57,56 \pm 6,34$ р.).

Тягар церебральної хвороби малих судин обчислювали за шкалою ТЦХМСр [17]. Дифузійні коефіцієнти (FA та MD) визначені в асоціативних та комісуральних провідних шляхах (верхні поздовжні, гачкуваті пучки, пояси, коліно мозолистого тіла) та зонах інтересу (ROI: передні перивентрикулярні ділянки, семіовальні центри, смугасті тіла).

Візуальні МРТ- ознаки ЦХМС (гіперінтенсивні субкортикальні осередки та перивентрикулярна гіперінтенсивність глибокої білої речовини головного мозку) були присутні на томограмах в усіх хворих на цукровий діабет (I група) й лише у 36% пацієнтів із АГ без ЦД2. Інтрацеребральних мікрогеморагій та атрофічних змін в обстежених пацієнтів не виявлено.

Зміни периваскулярних просторів Вірхова-Робіна були однаковими в обох групах хворих, що певною мірою свідчить на користь провідної ролі артеріальної гіпертензії у формуванні цього синдрому [44]. Наявність цукрового діабету 2-го типу сприяла більш інтенсивному утворенню перивентрикулярних спонгіоформних зон (ГПвГБГМ 2-3 бали: 81,8% спостережень у I гр. проти 36,0% - у II гр.) та формуванню субкортикальних осередків астрогліозу, більших за 5мм та схильних до консолідації (ГГБГМ 3-4 бали: 40,9% випадків у I гр. проти 12,0% - у II гр.).

Не вдаючись до інвазивних утручань, за характером відхилення від контрольних величин показників анізотропної дифузії, вдалося отримати переконливі докази про більший ступінь демієлінізації волокон БРГМ у хворих на асоційовану з ЦД2 АГ. У цій, I-й групі пацієнтів достовірно

зменшення FA (відносно КГ) виявлено в усіх досліджених пучках нервових волокон та обраних зонах інтересу поза їх межами ($p_1: < 0,050 - < 0,001$). На відміну від них, у хворих на артеріальну гіпертензію II-ї групи фракційна анізотропія в провідних трактах БРГМ не зазнала змін, що свідчило про збережену цілісність аксональних оболонки.

Зміни глибокої білої речовини головного мозку поза провідними трактами (ROI) у хворих на АГ і ЦД2 полягали в значному підвищенні рівнів ізотропної дифузії відносно рівнів MD в КГ ($p_1 < 0,001$) та достовірній різниці із показниками II-ї групи у базальних гангліях (СТ, $p_3 < 0,02$), перивентрикулярних ділянках (ППВД, $p_3 < 0,05$) і коліні мозолистого тіла (КМТ, $p_3 < 0,001$). У пацієнтів і ЦХМС без ЦД2 зростання MD також статистично значуще ($p_2 : < 0,001 - < 0,050$), натомість менш виразне. Достовірна різниця середнього коефіцієнта дифузії між I-ю і II-ю групами встановлена тільки для трьох ROI (p_3 (КМТ) $< 0,001$; p_3 (СТ) $< 0,002$; p_3 (ППВД) $< 0,050$).

Таким чином було доведено, що мультипараметрична МРТ із дифузійно-тензорними послідовностями є ефективним способом ранньої діагностики структурних і молекулярних змін глибокої білої речовини головного мозку у хворих на асоційовану з цукровим діабетом 2-го типу. Специфічна нейродегенерація та макрофаг-залежне запалення [52] мають відповідну візуальну і довізуальну МРТ- семіотику: збільшення показника ТЦХМСр за складовими ГПвГБГМ, ГГБГМ і ЛІ та зменшенням FA в провідних трактах.

Вплив радіаційного опромінення на перебіг цереброваскулярної патології, насправді, вивчається від початку робіт по створенню ядерної зброї та першого трагічного досвіду її застосування наприкінці Другої світової війни [2,157]. Особливого значення для України ця проблема набула після техногенної Чорнобильської катастрофи 1986-го року. Тепер учасники ліквідації її наслідків (УЛНА на ЧАЕС) та особи, що прирівняні до них, досягли віку, в якому клінічно маніфестує ЦХМС [157].

Дослідження особливостей структурних змін білої речовини головного мозку, що відбулися на тлі церебральної мікроваскулопатії у віддаленому періоді після радіаційного опромінення (ІО), визначено як окремий фрагмент дисертаційної роботи. Результати її ґрунтуються на аналізі результатів мультипараметричного МРТ-обстеження 45 пацієнтів. До І-ї (основної) групи включили 20 опромінених пацієнтів із ЦХМС (середній вік - $56,72 \pm 8,27$ р.); до групи порівняння – 25 не опромінених хворих на асоційовану з АГ церебральну мікроангіопатію. Контрольна група (15 умовно здорових осіб віком - $57,56 \pm 6,34$ р.) була тією ж самою, що й для вивчення впливу на ЦХМС ЦД2.

З огляду на існування закінчених сучасних наукових досліджень клініко-неврологічних та нейропсихологічних аспектів захворювання на дисциркуляторну енцефалопатію (фактично, – аналог ЦХМС типу СНАМА), результати яких не мають більш-менш суттєвих розбіжностей [2, 25, 41, 42, 157], вирішили сконцентрувати увагу на найменш вивчених, проте актуальних, аспектах проблеми. Такими, безперечно, є місце та діагностична спроможність мультипараметричної магнітно-резонансної томографії в первинному обстеженні й моніторингу хворих на ЦХМС УЛНА на ЧАЕС та осіб, що прирівняні до них [16].

При візуальній оцінці МРТ- зображень за шкалою ТЦХМСр у представників основної групи досліджуваних виявлено більш виразні ознаки структурної дезорганізації глибокої білої речовини головного мозку. Так, РПВП > 3 мм візуалізовано у 90% пацієнтів основної групи; ГІГБРГМ – у 80%, у т. ч.: множинні - 40%, > 5 мм - 50%; з ознаками консолідації - 25%. Відповідні показники в групі порівняння були меншими та дорівнювали: 68%; 28%, 20%, і 16% спостережень. Лакунарні інфаркти діагностовано у п'яти пацієнтів, з яких четверо належали до основної групи досліджуваних. На відміну від когорти опромінених хворих, у 32% досліджуваних ІІ-ї групи взагалі не було виявлено будь-яких візуальних патологічних змін БРГМ.

Вимірювання FA і MD здійснювали у провідних пучках (ВПП, ГП, П, КМТ) і ROI в проекції передніх перивентрикулярних ділянок (ППВД) та семіовальних центрів (СОЦ). Отримані результати свідчили про відсутність негативного впливу радіаційного випромінювання у віддаленому періоді після його на стан дифузійних процесів в основних провідних трактах головного мозку. Інакші зміни відбулись поза межами нервових пучків у ROI ППВД і СОЦ. FA в глибокій білій речовині семіовальних центрів у хворих на ЦХМС, незалежно від присутності чинника іонізуючого опромінення, були нижчими від контрольних ($p_1: < 0,001$; $p_2: < 0,001$ і $< 0,007$). В УЛНА на ЧАЕС та осіб, що до них прирівняні (І група). Вони також достовірно відрізнялись і від таких у пацієнтів II-ї групи ($p_3: < 0,017$ і $< 0,05$). Зміни коефіцієнтів фракційної анізотропії в передніх перивентрикулярних ділянках були аналогічними стосовно контрольних рівнів ($p_{1-2}: < 0,003$ і $< 0,050$), проте мали менший ступінь міжгрупових відмінностей ($p_3: = 0,657$ і $0,554$).

Зміни ізотропної дифузії в обраних ROI були дзеркально протилежними: значне зростання MD відносно контрольних рівнів (p_1 і $p_2 < 0,001$) у ППВД і СОЦ; достовірно більші коефіцієнти дифузії в семіовальних центрах у хворих на ЦХМС УЛНА на ЧАЕС ($p_3: < 0,050$). Ступінь активації процесів вільної дифузії молекул води в передніх перивентрикулярних ділянках ГБРГМ досліджуваних I-ї та II-ї груп виявилась однаковою ($p_3: = 0,342$ і $0,230$).

Загалом, у пацієнтів, які зазнали впливу радіаційного опромінення, за інших рівних умов (вік, тривалість захворювання на АГ, прихильність до лікування і т. інш.), ранні нейровізуалізаційні прояви СНАМА (ТЦХМСр за ознаками РПВП, ГГБРГМ, ЛІ) відрізняються більшою вираженістю ($p: < 0,004$ - $< 0,001$). Довізуальними DTI-MPT ознаками церебральної хвороби малих судин у цієї категорії досліджуваних можна вважати пріоритетне зростання вільної ізотропної дифузії за межами основних провідних трактів глибокої білої речовини головного мозку.

У підсумку обговорення результатів дисертаційного дослідження слід окремо зупинитись на положеннях, які мають певну теоретичну, практичну цінність та є новими, порівняно з відомими сучасними науковими розробками. Вперше було вивчено особливості ранніх когнітивних розладів, змін структури та кровопостачання глибокої білої речовини головного мозку у пацієнтів із церебральною хворобою малих судин з погляду на вік, в якому відбулася її клінічна маніфестація. Встановлено, що початкові клініко-нейровізуалізаційні ознаки ЦХМС, які вперше виникають у 44–59 років, за характером та вираженістю майже не відрізняються від вікових змін у 60–75-літніх здорових осіб: часткова втрата ментальних функцій, за винятком орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільнення церебрального об'ємного кровотоку; зменшення анізотропної та зростання вільної дифузії молекул води в глибокій білій речовині головного мозку. З'ясовано, що при клінічній маніфестації ЦХМС у похилому віці вираженість змін (відносно контрольних) показників нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень менша ніж у молодших від 60-ти років пацієнтів.

За даними кореляційного аналізу доведено, що, ступінь когнітивних розладів при вперше виявленій в середньому віці ЦХМС визначають: атрофічні процеси, порушення кровопостачання та дифузії молекул води в білій речовині великих півкуль. У старших за 60 років пацієнтів негативний вплив на стан пізнавальних функцій головним чином здійснює церебральна атрофія.

Встановлено, що особливості змін ГБРГМ хворих на ЦХМС, що асоційована з ЦД2, полягають в активації процесів астрогліозу та демієлінізації (збільшення числа та розмірів субкортикальних гіперінтенсивних осередків, статистично значуще зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії); при неамілоїдній мікроангіопатії, яка виникла на тлі наслідків радіаційного опромінення, домінують процеси розрідження

нейропіля, про що свідчить достовірне зростання ізотропної дифузії поза межами основних провідних трактів.

Практичне значення результатів роботи полягає в створенні методологічних засад обстеження та динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію.

Сформульовано критерії фізіологічних змін у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії білої речовини головного мозку, які відбуваються в процесі переходу від середнього до похилого віку: часткова втрата ментальних функцій (до - 20% за шкалою МоСА), за винятком доменів орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільненням церебрального об'ємного кровотоку (TcVBF до -13% за даними УЗДС); зменшенням на 21,0 – 37,0% коефіцієнту фракційної анізотропної та зростанням на 16,3 – 29,5 % середнього коефіцієнту дифузії в глибокій білій речовині (за результатами DTI-MPT).

На підставі результатів мультипараметричної МРТ визначено ранні ознаки церебральної хвороби малих судин: розширені периваскулярні простори і перивентрикулярна гіперінтенсивність глибокої білої речовини у поєднанні зі зменшенням коефіцієнта фракційної анізотропії та зростанням середнього коефіцієнта дифузії поза межами провідних трактів великих півкуль головного мозку.

Для динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію створено оригінальну шкалу для обчислення тягаря ранньої церебральної хвороби малих судин.

Запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів із ранніми проявами церебральної хвороби малих судин середнього та похилого віку. Призначення DTI-MPT старшим пацієнтам доцільне тільки у тих випадках, коли за допомогою УЗДС і конвенційних МР- технологій не вдається з'ясувати причину когнітивних порушень.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота вирішує актуальне для сучасної неврології наукове завдання – підвищення ефективності ранньої діагностики когнітивних порушень при церебральній хворобі малих судин через визначення вікових особливостей її клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак.

1. Фізіологічні зміни у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії білої речовини великих півкуль головного мозку, які відбуваються в процесі переходу від середнього до похилого віку, характеризуються: частковою втратою на 11,8 – 20% ($p = 0,002 - <0,001$) ментальних функцій, за винятком орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільненням на 11,8 – 12,3% ($p = 0,023$) церебрального об'ємного кровотоку; зменшенням на 21,0 – 37,0% ($p = 0,02 - <0,001$) анізотропної та зростанням на 16,3 – 29,5 % ($p < 0,001$) вільної дифузії молекул води в провідних трактах та поза їх межами.

2. Розроблено оригінальну шкалу обчислення ранніх МРТ ознак тягаря церебральної хвороби малих судин – ТЦХМСр. Встановлено, що частина гіперінтенсивних осередків у глибокій білій речовині головного мозку (розширені периваскулярні простори, точкові підкіркові вогнища, перивентрикулярні ковпачки й обідки) можуть утворюватися в процесі природного старіння та мають тенденцію до збільшення числа і поширеності (Σ ТЦХМС ($Me (Q_I - Q_{III})$): від 2 (1–2) балів у середньому віці до 3,5 (3–7) балів у похилому віці; $p < 0,001$).

3. Характер та вираженість ранніх когнітивних розладів при ЦХМС у середньому віці ідентичні до вікових змін у 60–75-літніх здорових осіб: мультидоменні неамнестичні помірні порушення зі збереженими функціями пам'яті, орієнтації у часі й просторі, семантичної та фонетичної швидкості мови. При клінічній маніфестації ЦХМС у похилому віці ступінь зменшення бальних оцінок когнітивних функцій відносно відповідних контрольних

величин, не настільки виражена, як у молодших від 60-ти років пацієнтів. Достовірною є різниця показників для доменів пам'яті ($p < 0,029$), семантичної ($p < 0,003$) і фонетичної ($p < 0,05$) швидкості мови.

4. У пацієнтів із вперше виявленою у середньому віці церебральною хворобою малих судин усі показники мультипараметричної МРТ і мозкового об'ємного кровотоку (Me: Σ ТЦХМС – 4 проти 2 балів; FA у волокнах: 0,405-0,474 проти 0,485-0,592; FA поза провідними трактами: 0,212-0,362 проти 0,284-0,456; MD: $0,212-0,362 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ проти $0,284-0,456 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$; $p < 0,001$ та Tс VBF: 0,48 проти 0,63 л/хв; $p < 0,05$) мають достовірні відмінності від контрольних величин. Тим часом, виявлені зміни ідентичні до таких, що відбуваються в процесі фізіологічного старіння у похилому віці ($p = 0,548 - > 0,999$).

5. Єдиною достовірною відмінністю візуальних МРТ- маркерів церебральної хвороби малих судин, що триває до 10 років, у пацієнтів середнього і похилого віку є число лакунарних інфарктів (2,9% проти 16,2% спостережень; $p < 0,001$). Відносні зміни дифузійних коефіцієнтів у 44-59 – літніх пацієнтів також менш виражені, ніж у молодших 60-ти років хворих (максимальне зменшення FA на 24,1% і 18,6% проти 31,4% і 33,6%; найбільше зростання MD на 14,9% і 18,2% проти 31,4% і 33,6%).

6. За даними кореляційного аналізу доведено, що, ступінь помірних когнітивних порушень при вперше виявленій в середньому віці ЦХМС, головним чином, визначають: додані роки життя (rs: +0,631); атрофія (rs: +0,650); кровопостачання головного мозку (rs: від -0,317 до -0,802) і процеси дифузії в основних провідних трактах та глибокій білій речовині поза їх межами (MD - rs: від +0,495 до +0,597; FA - rs: від -0,412 до -0,603). У старших за 60 років пацієнтів на стан пізнавальних функцій негативно впливають вираженість атрофічних змін (збільшення Індекса Еванса, rs: -0,673) і хронічна ішемія (зменшення TсVBF, rs: -0,794) головного мозку.

7. На підставі аналізу результатів мультипараметричної МРТ визначено особливості патологічних змін структури ГБРГМ хворих на ЦХМС, що асоційована з ЦД2 та віддаленими наслідками радіаційного опромінення. Дифузне достовірне зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії (FA: $p < 0,001 - 0,050$) разом зі зростанням бальної оцінки тягаря хвороби малих судин ($\Sigma\text{ТХМСр}$: $p < 0,050$) свідчило про наявність гіперглікемії. Для віддалених наслідків опромінення притаманним виявилось значне зростання вільної ізотропної дифузії (MD, $p: < 0,001 - 0,050$) за межами основних провідних трактів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Показаннями для поглибленого обстеження пацієнтів з метою ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин слід вважати: скарги на погіршення когнітивних функцій, клінічну маніфестацію артеріальної гіпертензії та цукрового типу 2-го типу (в ідеалі – поглиблений профогляд практично здорових осіб старших 40 років).

До комплексу обстежень доцільно включити нейропсихологічні (MoCA, FAB, SSR, PhSR) та нейровізуалізаційні дослідження (УЗДС – оцінка стану судин голови/ший та визначення швидкості церебрального об'ємного кровотоку; мультипараметрична МРТ із визначенням тягаря ЦХМС, FA і MD). Для ранньої діагностики церебральної мікроангіопатії та ефективного динамічного спостереження пацієнтів створено оригінальну шкалу обчислення тягаря хвороби за ранніми візуальними МРТ- ознаками - ТЦХМСр.

Ранніми МРТ- ознаками церебральної хвороби малих судин слід вважати розширені периваскулярні простори і перивентрикулярну гіперінтенсивність глибокої білої речовини у поєднанні зі зменшенням коефіцієнта фракційної анізотропії та зростанням середнього коефіцієнта дифузії поза межами провідних трактів великих півкуль головного мозку.

При обстеженні пацієнтів похилого віку необхідно зважати на фізіологічні змін у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії білої речовини головного мозку: часткова втрата ментальних функцій (до 20% за шкалою MoCA, за винятком доменів орієнтації, пам'яті, семантичної фонетичної швидкості мовлення); уповільненням церебрального об'ємного кровотоку (до 13% за даними УЗДС); зменшенням FA на 21,0 – 37,0% та зростанням MD на 16,3 – 29,5 % (за результатами DTI-MPT). Призначення DTI-MPT старшим 60-ти років пацієнтам доцільне тільки у тих випадках, коли за допомогою УЗДС і конвенційних МР- технологій не вдається з'ясувати причину когнітивних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулаев РА, Марченко ВГ, Дзяк ЛА. Ультрасонография в неврологии: учеб.пособие. Харьков: Новое слово; 2010. 152 с.
2. Алексанин СС, Маматова НТ, Тихомирова ОВ и соав. Особенности функционального состояния центральной нервной системы участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2007; 52(5): 5-11.
3. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Когнитивные и эмоциональные нарушения в среднем возрасте: вопросы диагностики и лечения. *Medical Council*. 2015;(10):22-27.
4. Араблинский АВ, Макотрова ТА, Левин ОС. Церебральные микрокровоизлияния при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 2(7):45-51.
5. Бачинська НЮ, Копчак ОО. Роль чинників ризику, які модифікуються, у розвитку помірних когнітивних порушень у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом. *Український неврологічний журнал*. 2014; 1: 53-60.
6. Бачинская НЮ. Когнитивные нарушения и их коррекция при старении. *Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія»*. 2016;4(39):10 с.
7. Богатырева ЛМ, Сизова ЖМ, Лapidус НИ. Качество жизни пожилых больных артериальной гипертонией и умеренными когнитивными расстройствами: возможности коррекции. *Клиническая геронтология*. 2014;9-10:68 с.
8. Богданов АР, Богданов РР, Мазо ВК, Феофанова ТБ. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и ожирении. *Consilium medicum*. 2015;2:46- 51.

9. Боголепова АН, Семушкина ЕГ. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений. *Неврол. журн.* 2011; 4:27-31.
10. Гайфутдинова АВ, Червяков АВ, Фокин ВФ. Возрастные особенности энергетической активности мозга у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму и инфаркт мозга. *Успехи геронтологии.* 2012;25:4:675-679.
11. Головченко ЮІ, Горева ГВ, Слободін ТМ, Насонова ТІ, Гончар ОЮ. Клініко-нейропсихологічне співставлення когнітивного дефіциту із показниками системної та церебральної гемодинаміки при синдромі помірних когнітивних порушень. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика.* 2015;24(2):241-255.
12. Грибанов АВ, Джос ЮС, Дерябина ИН, Депутат ИС, Емельянова ТВ., Старение головного мозга человека: морфофункциональные аспекты. *Журнал Неврологии и Психиатрии,* 2017; 1(2):3-7. doi: 10.17116/jnevro2017117123-7.
13. Дамулин ИВ. Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов. *Consilium medicum.* 2015;9:10-6.
14. Демин ВФ, Бирюков АП, Забелин МВ, Соловьев ВЮ. Проблемы установления зависимости доза-эффект для радиационного канцерогенеза. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018; 63(3):19-27. doi: 10.12737/article_5b168903913783.42898182
15. Дикан ІМ, Мазур СГ. Атеротромботичний ішемічний інсульт: вікові особливості реорганізації церебральної гемодинаміки при прогнозі щодо відновлення мозкового кровообігу. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy,* 2018; (3), 6–21.
16. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Логановський КМ, Семьонова ОВ, і співав. Дифузійно-тензорна МРТ у ранній діагностиці структурних змін білої речовини головного мозку при асоційованій з артеріальною гіпертензією та іонізуючим випромінюванням хворобі малих судин. *Проблеми*

радіаційної медицини та радіобіології. 2020;25:558-568. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-558-568

17. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Семьонова ОВ. і співав. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2020.4.05>
18. Добрынина ЛА. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 87–94. doi: 10.25692/ACEN.2018.5.11
19. Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ІА, Герасименко ЛВ. Нарушение когнитивной функции у больных с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска, подходы и их коррекции. *Therapia*. 2016;10(113):11-5.
20. Заремба ЄХ, Смалюх ОВ. Маркери запалення та функції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2014;4:195-9.
21. Захаров ВВ. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;1: 22-30.
22. Захарова НЕ, Потапов АА. Оценка состояния проводящих путей головного мозга при диффузных аксональных повреждениях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. *Вопросы нейрохирургии*. 2010; 2: 3–9
23. Зозуля ЮП, Міщенко ТС. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення. *Журн. НАМН України*. 2011;1:19-25.
24. Зуева ІБ, Ванаева КІ, Санец ЕЛ. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2011;5:432-40.

- 25.Идрисов КА, Краснов ВН. Клинико-динамические и эпидемиологические аспекты депрессивных расстройств в условиях длительной чрезвычайной ситуации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 4: 65-69
- 26.Илюхина ВА. Психофизиология функциональных состояний и познавательной деятельности здорового и больного человека. СПб.: Н-Л; 2010.
- 27.Кайлева НА, Кулеш АА, Горст НХ и др. Характеристика и клиническая значимость магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 562–568. doi: 10.17816/КМЖ2018-562
- 28.Касаткин ДС. Современная стратегия коррекции когнитивных нарушений. *Журн. невро. и псих. им. С.С. Корсакова*. 2014;3:114-21.
- 29.Китаев СВ., Попова ТА. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2012. – Т.6, №1. – С.48–53.
- 30.Коберская НН, Табеева ГР. Современная концепция когнитивного резерва. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):96–102
- 31.Козаренко ТМ, Журавлева ЮБ. Особенности гемодинамики и атеросклеротического поражения экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий в зависимости от возраста и типа нарушения углеводного обмена по результатам ультразвукового дуплексного исследования. *Лучевая диагностика. Лучевая терапия*. 2017; 1:16-25
- 32.Кондор ЮЮ, Тихолаз ВО, Гумінський ВЙ. Морфологія шляхів циркуляції міжклітинної рідини головного мозку. *Медицина болю*. 2019; 4(4): 61-70. doi: 10.31636/pmju.v4i4.4
- 33.Кондратьев АН, Ценципер ЛМ. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;6:72-80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172>
- 34.Копчак ОО, Бачинська НЮ. Характеристики когнітивних функцій у пацієнтів різного віку з дисциркуляторною енцефалопатією за наявності

- метаболического синдрома. Український неврологічний журнал. 2018; 2.
<https://doi.org/10.30978/UNZ2018251>
35. Корнацький ВМ, Ревенько ІЛ. Помірні когнітивні розлади у хворих з артеріальною гіпертензією. *Міжнар. Невр. журнал*. 2015;4(74):59-64.
36. Кротенкова МВ, Кремнева ЕИ, Ахметзянов БМ, Добрынина ЛА. Изменение венозного кровотока при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. *REJR* 2020; 10(2):61-70. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-2-61-70.
37. Крюков НН, Портнова ЕВ. Роль артериальной гипертонии и суправентрикулярных аритмий в нарушении когнитивной функции: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;5:519- 24.
38. Кузнецова СМ, Бачинская НЮ, Копчак ОО, Ена ЛМ, Щербаков АИ. Взаимосвязь между когнитивными и гемодинамическими показателями у пациентов с умеренной дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом среднего и пожилого возраста. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015; 4 (28); 24-38.
39. Курбанова ММ, Галаева АА, Стефановская ЕВ, Суворкина АА, Алиханов НМ. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. *Российский семейный врач*. 2020; 24(1): 35-44, <https://doi.org.10/17816/RFD18986>.
40. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000.320 с.
41. Левашкина ИМ, Серебрякова СВ, Тихомирова ОВ, Китайгородская ЕВ. Диагностические критерии пороговых значений фракционной анизотропии в оценке риска когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной патологией головного мозга. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; 2: 59–65, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-2-59-65>.

42. Левашкина ИМ, Алексанин СС, Серебрякова СВ, Грибанова ТГ. О влиянии малых и средних доз радиации на структуру проводящих путей головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде (по данным высокопольной рутинной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии). *Радиационная гигиена*. 2017;10(4):23-30. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2017-10-4-34-37>
43. Левашкина ИМ, Серебрякова СВ, Ефимцев АЮ. Диффузионно-тензорная МРТ — современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы). *Вестник СПб университета*. 2016; 11(4):39-54. doi: 10.21638/11701/spbu11.2016.404
44. Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. *Consilium Medicum*. 2009;11(2):55-61.
45. Левин ОС. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты. *Трудный пациент*. 2011; 9(12): 16-23.
46. Лелюк СЭ, Лелюк ВГ. Ультразвуковая ангиология. Москва: Реальное время; 2009. 324 с.
47. Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журн. невро. и псих. им. С.С. Корсакова*. 2015;11:72-9
48. Мазуренко ЕВ, Пономарев ВВ, Сакович РА. Диффузионно-тензорная МРТ в диагностике когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Медицинские новости*. 2014;10; 69–75
49. Маньковский НБ, Кузнецова СМ. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии. *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2013;2:5-13.

50. Марухно ЮІ, Яворський ВВ, Мурашко НК. Роль однофотонної емісійної комп'ютерної томографії в діагностиці гіпертензивної енцефалопатії. *Ліки України плюс*. 2011; 4 (8): 36-37
51. Марценковский ИА, Дубовик КВ. Легкие когнитивные нарушения (лекция для врачей общей практики). *Укр. мед. Час.* 2015;3(107):45-52.
52. Михайличенко ТЕ. Морфологические изменения головного мозга при диабетической энцефалопатии. *Международный эндокринологический журнал* 2017;13(7):506-514. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115750.
53. Михалевич ИМ, Алферова МА, Рожкова НЮ. Основы прикладной статистики. Иркутск: РИО ИГИУВа; 2008. 92 с.
54. Мишаківська О. М. Особливості психічного стану пацієнтів з деменцією, які тривало перебувають у медичних установах: результати 6-місячного спостереження. *Архів психіатрії*. 2016.; 22 (2): 68-75.
55. Міщенко ТС., Дмитрієва ОВ., Здесенко ІВ., Міщенко ВМ., Лапшина Ю., Харіна КВ. Асимптомні інфаркти головного мозку у хворих з артеріальною гіпертензією (клініко-патогенетичні особливості формування, фактори ризику, профілактика). *Артеріальна гіпертензия*. 6(14) 2010.
56. Міщенко ТС, Нікішкова ІМ, Міщенко ВМ, Кутіков ДО. Тягар хвороби малих судин головного мозку. *Український вісник психоневрології*. 2016; 24, 3(88): 11-16.
57. Мищенко ТС. Когнитивные нарушения: актуальность, причины, диагностика, лечение, профилактика. *Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія»*. 2017;1(40):15-7.
58. Мілевська–Вовчук ЛС. Порівняльна характеристика скринінгових шкал для виявлення когнітивних порушень. *Міжнар. неврол. журнал*. 2015;8(78):41-4.
59. Одинак ММ, Труфанов ГЕ, Лобзин ВЮ. Ранняя клинико-нейровизуализационная диагностика когнитивных нарушений. СПб.: ВмедА; 2015. 64 с.

60. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Перепелова ЕМ, Перепелов ВА, Кочетков АИ, Остроумова ОД. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018;58(5):23–31. doi: 10.18087/cardio.2018.5.10117.
61. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):20–26.
62. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. – 128 с..
63. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9.
64. Петренко МС, Грабовецький СА. Дослідження SWI – інтенсивності базальних ядер і фракційної анізотропії церебральних провідних шляхів у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. *Східно-Європейський неврологічний журнал*. 2018; 4(22):43-51.
65. Преображенская ИС. Когнитивные нарушения: выраженность, клинические проявления, диагностика, лечение. *Доктор.Ру*. 2014;6(94):35-40.
66. Путилина МВ. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):65-73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>
67. Саруханов ТМ, Гайкова ОН. Особенности макро и микроангиопатии сосудов головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Рос. Нейрохирург. журн.* 2014; 6:121-122

68. Свиридова НК. Когнітивні та емоційно-особистісні порушення у хворих на гіпертензивну енцефалопатію. Стан мозкового кровообігу при артеріальній гіпертензії (науковий огляд та особисті спостереження). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016;1(79):123-30.
69. Селезнева СВ. Церебральные васкулопатии (васкулиты): особенности клиники, диагностика, принципы лечения. *Неврология, Психиатрия, Психотерапия*. 2017; 3 (42), 42-43
70. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Глазовська П, Іванова МФ, Красюк ОА. Візуальні та довізуальні МРТ- критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021; 29(3): 89–100.
71. Семьонова ОВ. Церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення. *Radiation Diagnostic. Radiation Therapy*. 2021; 4 (12):35-60. <https://doi.org/10.3736/2707-0700-2021-4>.
72. Семьонова ОВ, Головченко ЮІ, Дикан ІМ, Мироняк ЛА, Кобзар ІО, Закоморний ОС, Павлюк ОВ. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у похилому віці: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, 2022; 13 (1), 12–33. <https://doi.org/10.3736/2707-0700-2022-1-2>.
73. Сікорська ТА. Функціональний стан церебральної гемодинаміки у хворих з гіпертонічною хворобою в поєднанні з хронічною ішемією мозку. *Практична ангіологія*. 2011;1(40')
74. Слободин ТН, Горєва АВ. Когнітивний резерв: причини зниження и защитные механизмы. *Международный неврологический журнал*. 2012;3(49):161-5.
75. Стаднік СМ. Клінічна характеристика когнітивних розладів у пацієнтів із фібриляцією передсердь. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2013;8(62):69-74.

76. Стюарт-Гамильтон Я. Психология старения. СПб.: Питер, 2002. – 256 с.
77. Товажнянская ЕЛ, Безуглова ИО. Цереброваскулярная недостаточность и диабетическая энцефалопатия у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Міжнародний медичний журнал*. 2014;1:13-7.
78. Ушаков ИБ, Федоров ВП., Сгибнева НВ. Нейроморфологические корреляты пролонгированных радиационных воздействий. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях*. 2018; 3: 86–97. doi 10.25016/2541-7487-2019-0-4-59-69
79. Ушаков ИБ, Федоров ВП. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018; 63(4): 22-32. doi: 10.12737/article_5b83b2c325ab83.22603621
80. Ушакова ИМ. Вікова психологія. Курс лекцій. Харків:НУЦЗУ,2016.-123 с.
81. Фролькис ВВ. Старение мозга. Л.: Наука; 1991.
82. Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Гаспарян АА, и др. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии (проспективное исследование). *Практическая медицина*. 2017;(2):56-62.
83. Яворський ВВ. Визначення церебрального кровотоку методом транскраніальної доплерографії у хворих похилого віку з асимптомним ураженням сонних артерій при розвитку гіпертензивної енцефалопатії. *Ліки України*.2015;1: 69-70.
84. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ, и др. Деменции: руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 272 с.
85. Abner EL, Dennis BC, Mathews MJ, et al. Practice effects in a longitudinal, multi-center Alzheimer’s disease prevention clinical trial. *Trials*. 2012; 13:217.
86. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A. et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73, 934–943. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1017

87. Albera J, Alladib S, Baec H-J, Bartond DA. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019; 5, 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.001>
88. Albert SM. MMSE 2.0: A new approach to an old measure. *Neuroepidemiology*. 2014;43:26-7.
89. Albert M, Zhu Y, Moghekar A, et al. Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years. *Brain*. 2018;141(3):877-887. <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>.
90. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). — Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 87:122. - 992. ISBN 0-89042-554-X.
91. American Diabetes Association (2018) Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl. 1): S86–S104. doi: 10.2337/dc18-S009.
92. Arba F, Leigh R, Inzitari D, Warach S, Luby M, Lees KR. Blood brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017; 89, 2143–2150. doi: 10.1212/wnl.00000000000004677
93. Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromso study. *Eur. J. Neurol*. 2011;18:737-43.
94. Arvanitakis Z, Fleischman DA, Arfanakis K, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA. Association of white matter hyperintensities and gray matter volume with cognition in older individuals without cognitive impairment. *Brain Struct. Funct*. 2016;221,2135–2146. doi: 10.1007/s00429-015-1034-7.
95. Attems J, Jellinger K, Thal DR, van Nostrand W. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37:75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x
96. Au R, Massaro JM, Wolf PA, Young ME, Beiser A, Seshadri S, et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive

- functioning: the Framingham Heart Study. *Arch. Neurol.* 2006; 63, 246–250. doi: 10.1001/archneur.63.2.246
97. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrinol Metab* 102: 4343–4410, 2017. Doi: 10.1210/jc.2017-01922
98. Behrman S, Valkanova V, Allan CL. Diagnosing and managing mild cognitive impairment. *Practitioner.* 2017;261(1804):17-20.
99. Benjamin P, Trippier S, Lawrence AJ, Lambert C, Zeestraten E, Williams OA, et al. Lacunar Infarcts, but not perivascular spaces, are predictors of cognitive decline in cerebral small-vessel disease. *Stroke.* 2018. 49, 586–593. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017526>
100. Benveniste H, Nedergaard H. Cerebral small vessel disease: A glymphopathy? *Current Opinion in Neurobiology* 2022, 72:15–21. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.07.006>
101. Biesbroek JM, Leemans A, Den Bakker H, et al. Microstructure of strategic white matter tracts and cognition in memory clinic patients with vascular brain injury. *Demential Geriatric Cognitive Disorders.* 2017; 44: 268–282. doi: 10.1159/000485376
102. Birdsill AC, Carlsson CM, Willette AA, Okonkwo OC, et al. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1313–1320. doi:10.1002/oby20170
103. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *Am J Neuroradiol.* 1995;16(2):241-251.
104. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, Lin P-H. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments. *Neurology.* 2019;92:212-23.
105. Bolandzadeh N, Davis JC, Tam R, Handy TC, Liu-Ambrose T. The association between cognitive function and white matter lesion location in older

- adults: a systematic review. *BMC Neurol* 2012;12:126. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-126>
106. Boyle PA, Yu L, Fleischman DA, Leurgans S, Yang J, Wilson RS, et al. White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment and cognitive decline in old age. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016; 3, 791–800. doi: 10.1002/acn3.343
107. Brown RE. Hebb and Cattell: The Genesis of the Theory of Fluid and Crystallized Intelligence. *Front. Hum. Neurosci.*, 15 December 2016. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00606>.
108. Burke SN. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neur.* 2006;7:30-40.
109. Cabeza R. Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model. *Psychology and Aging.* 2002;17:85-100.
110. Camarda C, Torelli P, Pipia C, Battaglini I, Azzarello D, Rosano R, et al. Association between atrophy of the caudate nuclei, global brain atrophy, cerebral small vessel disease and mild parkinsonian signs in neurologically and cognitively healthy subjects aged 45–84 years: A crosssectional study. *Curr. Alzheimer Res.* 2018; 15, 1013–1026. doi: 10.2174/1567205015666180702111110.
111. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Geriatr. Psych.* 2018;33(2): 379-388 <https://doi.org/10.1002/gps.4756>
112. Caunca MR, De Leon-Benedetti A, Latour L, Leigh R, Wright CB. Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes. *Front. Aging Neurosci.*,219;27(11). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00145>.
113. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485.
114. Chung C.P., Wang P.N., Wu Y.H. et al. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol.* 2011; 69: 553–9.

115. Coverdale NS, Lalande S, Perrotta A, Shoemaker JK. Heterogeneous patterns of vasoreactivity in the middle cerebral and internal carotid arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308: H1030 –H1038. doi:10.1152/ajpheart.00761.2014
116. Cremers LG, de Groot M, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Altered tract-specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: the Rotterdam Study. *Neurobiol. Aging*. 2016; 39, 108–117. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.021.
117. Croall ID, Lohner V, Moynihan B, et al. Using DTI to assess white matter microstructure in cerebral small vessel disease (SVD) in multicenter studies. *Clinical Sciences*. 2017; 131(12):1361–1373. doi: 10.1042/CS20170146
118. Dalvi S, On N, Nguyen H, et al. The Blood Brain Barrier — Regulation of Fatty Acid and Drug Transport. *Neurochemistry*. 2014; 1–33. doi: 10.5772/57604
119. Darowski ES, Helder E, Zacks RT, Hasher L, Hambrick DZ. Age-related differences in cognition: the role of distraction control. *Neuropsychology*. 2008; 22:638–44.
120. Dash SK. Cognitive impairment and diabetes. *Recent. Pat. Endocr. Metab. Immune Drug. Discov*. 2013;7(2):155-65.
121. Daugherty AM, Raz N. Incident risk and progression of cerebral microbleeds in healthy adults: a multi-occasion longitudinal study. *Neurobiol Aging*. 2017;59:22-29. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.07.003
122. DeBette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019; 76, 81–94. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3122
123. Deutsch G, Halsey JH, Harrell LE. Exaggerated cortical blood flow eactivity in early Alzheimer's disease during successful task performance. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993 Jan;15(1):71.

124. Diary IJ, Corley J, Gow AJ, et al. Age – associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*. 2009. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldp033>.
125. Ding J, Sigurdsson S, Jonsson PV, Eiriksdottir G, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study. *JAMA Neurol*. 2017; 74, 1105–1112. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1397>.
126. Ding J, Sigurdsson S, Jonsson PV, Eiriksdottir G, Meirelles O, Kjartansson O, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology* 2017;88, 2089–2097. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003983>.
127. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med*. 2017;15(1):41. doi: 10.1186/s12916-017-0778-8.
128. Dhamoon MS, Cheung YK, Bagci A, Alperin N, Sacco RL, Elkind MSV, et al. Periventricular white matter hyperintensities and functional decline. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2018; 66, 113–119. doi: 10.1111/jgs.15149.
129. Dong Y, Hassan A, Zhang Z, et al. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke*. 2003;34:203-5. doi: 10.1161/01.STR.0000048162.16852.88.
130. Doubal FN, MacLulich AM, KJ Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010; 41:450-454.
131. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621-6.
132. D’Souza MM, Gorthi SP, Vadwala K. et al. Diffusion tensor tractography in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function. *Neuroradiologic Journal*. 2018; 31(1). doi:10.1177/1971400916682753

133. Egle M, Hilal S, Tuladhar AM, et al Prediction of dementia using diffusion tensor MRI measures: the OPTIMAL collaboration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2022;93:14-23.
134. Erdő F, Denes L, de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017; 37(1): 4–24. doi: 10.1177/0271678X16679420
135. Fan Y, Xu Y, Shen M, Guo H and Zhang Z. Total Cerebral Small Vessel Disease Burden on MRI Correlates With Cognitive Impairment in Outpatients With Amnesic Disorders. *Front. Neurol.* 12:747115. doi: 10.3389/fneur.2021.747115
136. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease — systematic review and meta-analysis. *Neurobiol. Aging*. 2009; 30, 337–352. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015
137. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund L. CT and MRI rating of white – matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(2):31-6.
138. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016 Aug;15(9):913-924. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
139. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006; 37, 1391–1398. doi: 10.1161/01.str.0000221308.94473.14
140. Fisher, C. M. (1982). Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* . 1982; 32: 871–876. doi: 10.1212/wnl.32.8.871
141. Ford JG, Howerton MW, Lai GY, et al. Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review. *Cancer*. 2008; 112:228–42.
142. Frolkis VV. Aging and age-related pathology. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 1995, 1, 15-25.

143. Gavrilova EA, Ott VA, Yakovlev AA, Yakovlev SA, Smochilin AG. Giant expanded perivascular spaces: literature review and description of a clinical case. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):45–51. doi: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51
144. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. *Stroke and Alzheimer disease. J Appl Physiol*. 2006;100:328–35. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00966.2005>
145. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*. 2011;123, 266–273. doi: 10.1161/circulation-aha.110.961052.
146. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, et al. Defining optimal brain health in adults: a presidential advisory from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48, e284–e303. doi: 10.1161/str.000000000000148.
147. Graff-Radford J, Simino J, Kantarci K, Mosley TH Jr, Griswold ME, Windham BG, et al. Neuroimaging correlates of cerebral microbleeds: the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). 2017; *Stroke* 48: 2964–2972. doi: 10.1161/strokeaha.117.018336
148. Grajauskas L, Guo H, D`Arcy RCN, Song X. Toward MRI-based whole-health assessment; The brain atrophy and lesion index (BALI). *Aging Medicine*. 2018; 1;55-63. doi: 10.1002/agm2.12014
149. Greenberg SM, Salman RA, Biessels GJ, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014;13:419-28. doi: 10.1016/S1474-4422(14) 70003-1
150. Guo H, Song X, Schmidt MN, et al. Evaluation of whole brain health in aging and Alzheimer`s disease: a standard procedure for scoring an MRI-based brain

- atrophy and lesion index. *J Alzheimer's Dis.* 2014; 42:691-703 doi: 10.3233/JAD-140333
151. Gupta N, Simpkins AN, Hitomi E, Dias C, Leigh R. White matter hyperintensity-associated blood-brain barrier disruption and vascular risk factors. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27, 466–471. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.026
152. Hachinski V, Einhaupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM, Sweeney MD, Zlokovic B, Iturria-Medina Y, Iadecola C, et al.: Preventing dementia by preventing stroke: the Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement* 2019, 15:961–984. doi: 10.1016/j.jalz.2019.06.001
153. Hao Z, Wu B, Wang D, Liu M. Association between metabolic syndrome and cognitive decline: a systematic review of prospective population-based studies. *Acta Neuropsychiatrica.* 2011;23:69-74.
154. Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2021;17(4):665-685. doi: 10.1002/alz.12221.
155. Harada CN, Natelson Love MC., Triebeld K. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29(4): 737–752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002.
156. Helenius J, Soinne L, Perkiö J, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(2):194-9.
157. Health effects of the Chornobyl accident – thirty years aftermath /ed. by D. Bazyka, V. Sushko, A. Chumak, V. Chumak, L. Yanovych .Kyiv : DIA, 2016. 524 p.
158. Horn JL, Cattell RB. Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychologica.* 1967;26:107–129.
159. Huisa BN, Caprihan A, Thompson J, Prestopnik J, Qualls CR, Rosenberg, GA. Long-term blood-brain barrier permeability changes in Binswanger disease. *Stroke* 2015; 46, 2413–2418. doi: 10.1161/strokeaha.115. 009589

160. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80:844-66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
161. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627.
162. Inglese M, Bomszyk E, Gonen O, Mannon LJ, Grossman RI, Rusinek H. Dilated perivascular spaces: hallmarks of mild traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(4):719-24. doi: 10.1080/02699050500309593.
163. Isingrini M, Taconnat L. Episodic memory, frontal functioning, and aging. *Revue neurologique*. 2008; 164 (Suppl 3):S91–5.
164. Janelidze M, Mikeladze N, Bochorishvili N, et al. Mild cognitive impairment in Republic of Georgia. *Gerontology and Geriatric Medicine*. 2018; 4: 1-10. doi: 10.1177/23372141877/1408
165. Jara H, Sakai O, Mankal P, Irving RP, Norbash AM. Multispectral quantitative magnetic resonance imaging of brain iron stores: a theoretical perspective. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17(1):19-30.
166. Jarrett CL, Shields KL, Broxterman RM, Hydren LR. Imaging transcranial Doppler ultrasound to measure middle cerebral artery blood flow: the importance of measuring vessel diameter. *AJP-Regul Integr Comp Physiol*. 2020;319:R33–R42. doi:10.1152/ajpregu.00025.2020
167. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: The Framingham Study. *Stroke* 2004; 35: 1857–1861. doi: 10.1161/01.STR.0000135226.53499.85.
168. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014; 10: 844-852.
169. Jiang Y, Wang Y, Yuan Z, Xu K, et al. Total Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Related to Worse Performance on the Mini-Mental State Examination and Incident Dementia: A Prospective 5-Year Follow-Up. *J Alzheimers Dis*. 2019;69(1):253-262. doi: 10.3233/JAD-181135.

170. Jorgensen DR, Shaaban CE, Wiley CA, Gianaros PJ, Mettenburg J, Rosano C. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;314:H1117–36
171. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, Phillips N, ZS Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Apr;62(4):679-84. doi: 10.1111/jgs.12742.
172. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia - a comprehensive review. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2009; 2, 241–260.
173. Kivipelto, M. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* . 2001;322, 1447–1451.
174. Knopman DS, Griswold ME, Lrette ST, Gottesman RF, Kantarci K, Sharrett AR, et al. Vascular imaging abnormalities and cognition: mediation by cortical volume in nondemented individuals: atherosclerosis risk in communities-neurocognitive study. *Stroke*. 2015; 46, 433–440. doi: 10.1161/strokeaha.114.007847
175. Knudsen K A, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001; 56, 537–539. doi: 10.1212/wnl.56.4.537
176. Koga H, Takashima Y, Murakawa R, Uchino A, Yuzuriha T, and Yao H. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2009; 18, 32–37. doi: 10.1016/j.jstrokecerebro-vasdis.2008.07.010.
177. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):4–17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
178. de Laat KF, van Norden AG, van Oudheusden LJ, van Uden IW, Norris DG, Zwiers MP, et al. Diffusion tensor imaging and mild parkinsonian signs in

- cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2106–2112. doi: 10.1016/j.neurobiolaging. 2011.09.001.
179. Lampe L, Kharabian-Masouleh S, Kynast J, Arelin K, Steele CJ, Loffler M, et al.. Lesion location matters: the relationships between white matter hyperintensities on cognition in the healthy elderly. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2019;39, 36–43. doi: 10.1177/0271678X17740501.
180. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, et al. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 2014;83:304-11. doi: 10.1212/WNL. 0000000000000612.
181. Lezak, M.; Howieson, D.; Bigler, E.; Tranel, D. *Neuropsychological Assessment*. 5. New York: Oxford University Press; 2012.
182. Liang Y, Zhang H, Tan X, Liu J, et al. Local Diffusion Homogeneity Provides Supplementary Information in T2DM-Related WM Microstructural Abnormality Detection. *Front. Neurosci*. 2019; 13:63. doi: 10.3389/fnins.2019.00063
183. Liu Y, Dong YH, Lyu PY, Chen WH, Li R. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chin Med J*. 2018;131:615-9.
184. MacDonald ME, Pike GB. MRI of healthy brain aging: A review. *NMR in Biomedicine*. 2021;e4564. <https://doi.org/10.1002/nbm.4564>
185. Martin WR, Ye FQ, Allen PS. Increasing striatal iron content associated with normal aging. *Mov Disord*. 1998;13(2):281-286
186. Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Whitmer RA. Inequalities in dementia incidence between six racial and ethnic groups over 14 years. *Alzheimers Dement*. 2016;12, 216–224. doi: 10.1016/j.jalz.2015. 12.007.
187. Meier IB, Gu Y, Guzman VA, Wiegman AF, Schupf N, Manly JJ, et al. Lobar microbleeds are associated with a decline in executive functioning in older adults. *Cerebrovasc. Dis*. 2014; 38, 377–383. doi: 10.1159/000368998.
188. Mestre H, Tithof J, Du T, Song W, Peng W, Sweeney AM, Olveda G, Thomas JH, Nedergaard M, Kelley DH: Flow of cerebrospinal fluid is driven

- by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun* 2018, 9:4878. doi: 10.1038/s41467-018-07318-3
189. Meyer JS, Xu G, Thornby G et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002; 33: 1981-5.
190. Moran JM, Jolly E, Mitchell JP. Social-cognitive deficits in normal aging. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012; 32:5553–61.
191. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Ghazi-Birry HS, Reboussin DM. Cerebral microvascular alterations in aging, leukoaraiosis and Alzheimer's disease. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1997; 826, 103–116. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb48464.x
192. Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke*. 2012;7:1:36-46. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00725.x>
193. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, Van Zijl PC. [MRI Atlas of Human White Matter]. Amsterdam: ELSEVIER Inc.; 2005. 241 p.
194. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science*. 1997;278:412-419.
195. Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, Hollman JH, Preboske GM, Weigand SD, et al. Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch. Neurol.* 2010; 67, 1379–1385. doi: 10.1001/archneurol.2010.280
196. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D'Orazio LM, Pachicano M, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat. Med.* 2019;25, 270-276. doi: 10.3410/f.734853562.793555497.
197. Nedergaard M. Garbage truck of the brain. *Science* 340:1529–1530, doi:10.1126/science.1240514
198. Neugnot-Cerlioli M, Gagner C, Beauchamp MH. Training of fluid and crystallized intelligence: A game-based approach in adolescents presenting

- with below average IQ. *Cogent Psychology*.2017;4(1) <https://doi.org/10.1080/23311908.2017.1284360>.
199. Ortman JM, Velkoff VA, and Hogan H. “An aging nation: the older population in the United States,” in *Current Population Reports* (Washington, DC: U.S. Census Bureau), 2014; 25–1140.
200. Ostroumova OD, Starodubova AV, Ostroumova TM, Chernyaeva MS. Cognitive Disorders and Dementia in Old Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiia*. 2018;58(10):71–79.
201. Ostroumova OL, Surkova EV, Chikh EV, et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: Prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):307-318d. doi: 10.14341/DM9660
202. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422 (10)70104-6.
203. Paradise M, Seruga A, Crawford JD, Chaganti J, Thalamuthu A, Kochan NA, et al. The relationship of cerebral microbleeds to cognition and incident dementia in non-demented older individuals. *Brain Imaging Behav*. 2019; 13,750–761. doi: 10.1007/s11682-018-9883-3
204. Pasi M, Cordonnier C: Clinical relevance of cerebral small vessel diseases. *Stroke* 2020, 51:47–53. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024148
205. Pasi M, van Uden IWM, Tuladhar AM, et al. White Matter Microstructural Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease Clinical Consequences. *Stroke*. 2016;47:1679-1684. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012065
206. Petersen R. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2,Dementia):404-418. doi:0.1212/con.0000000000000313.
207. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the

- Rotterdam Scan Study. *Neurology*.2012; 78, 326–333. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182452928.
208. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *International Journal of Stroke*. 2015; 10(4): 376–381. doi: 10.1111/ijvs.12054
209. Power MC, Tingle JV, Reid RI, Huang J, Sharrett AR, Coresh J.,et al.. Midlife and late-life vascular risk factors and white matter microstructural integrity: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *J. Am. Heart Assoc*. 2017; 6:e005608. doi: 10.1161/jaha.117. 005608
210. Prabhakaran S, Wright CB, Yoshita M, Delapaz R, Brown T, DeCarli C, et al. Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008; 70, 425–430. doi: 10.1212/01.wnl.0000277521.66947.e5
211. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol* 2015; 11:157–65.
212. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Longstreth WTJ, Gach HM, et al. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33, 834.e7–834.e16. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.010.
213. Rathee R, Rallabandi SVP, Roy PK. Age-related Differences in White Matter Integrity in Healthy Human Brain: Evidence from Structural MRI and Diffusion Tensor Imaging. *Magnetic Resonance Insights*, 2016; 9, [https://doi.org/ 10.4137/MRI.S39666](https://doi.org/10.4137/MRI.S39666)
214. Röhr S, Pabst A, Riedel-Heller SG. et al. Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. *Alz Res Theray*. 2020; 12, 167. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00734-y>
215. Romero JR, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, Viswanathan A, Martinez-Ramirez S, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of

- cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2013; 45, 1492–1494. doi: 10.1161/strokeaha.114.004130
216. Ronnlund M, Nyberg L, Backman L, Nilsson LG. Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and aging*. 2005; 20:3–18.
217. Rosenberg GA, Bjerke M, Wallin A. Multimodal markers of inflammation in the subcortical ischemic vascular disease type of vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2014; 45,1531–1538. doi: 10.1161/strokeaha.113.004534
218. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, Markus HS, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2016; 36, 6–25. doi: 10.1038/jcbfm.2015.172
219. Salthouse TA. Influence of age on practice effects in longitudinal neurocognitive change. *Neuropsychology*. 2010; 24:563–72.
220. Sandoval KE, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol. Dis.*2008; 32:200–219. doi:10.1016/j. nbd.2008.08.005
221. Schwartz RS, Halliday GM, Soh D, et al. Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2018;58:70-74.
222. Scharf EL, Graff-Radford J, Przybelski SA, et al. Cardiometabolic health and longitudinal progression of white matter hyperintensity. *Stroke*. 2019;50 (11):3037-3044. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025822>Stroke.
223. Seiler S, Fletcher E, Hassan-Ali K, Weinstein M, Beiser A, Himali JJ, et al. Cerebral tract integrity relates to white matter hyperintensities, cortex volume and cognition. *Neurobiol. Aging*. 2018;72, 14–22. doi: 10.1016/j. neurobiol-aging.2018.08.005
224. Sierra C, Doménech M, Camafort M, Coca A. Hypertension and mild cognitive impairment. *Current Hypertension Reports*. 2012;14(6):548-55.

225. Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2020; 7(5):1-7. | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00005>
226. Simpson JE, Fernando MS, Clark L, Ince PG, Matthews F, Forster G, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:410–9. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00828.x.
227. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *Bmj*. 2012; 344:d7622.
228. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology* 2016;1:e000035. doi:10.1136/svn-2016-000035
229. Shi Yu, Thrippleton MJ, Makin SD et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(10):1653-1667. doi: 10.1177/0271678X16662891
230. Skoog I. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347, 1141–1145
231. Smith ES, O'Donnell M., Dagenais G., et al. Early Cerebral Small Vessel Disease and Brain Volume, Cognition, and Gait. *Ann Neurol*. 2015 Feb; 77(2): 251–261.
232. Sondergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke. Review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;155:45-57. doi: 10.1016/j.clineuro.2017. 02.015.
233. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014;83(14):1228-34. doi:10.1212/WNL.000000000 00000837
234. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov; 11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6

235. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging in normal aging and neuropsychiatric disorders. *Eur J Radiol.* 2003;45(3):244-255. doi: 10.1016/s0720-048x(02)00313-3
236. Swardfager W, Yu D, Scola G, Cogo-Moreira H, Chan P, Zou Y, et al. Peripheral lipid oxidative stress markers are related to vascular risk factors and subcortical small vessel disease. *Neurobiol Aging* 2017; 59:91–7. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.029.
237. Szcześniak D, Rymaszewska J, Zimny A, et al.. Cerebral small vessel disease and other influential factors of cognitive impairment in the middle-aged: a long-term observational cohort PURE-MIND study in Poland. *GeroScience*, 2021; 43:279–295.doi:10.1007/s11357-020-00271-4.
238. Taheri S, Gasparovic C, Shah NJ, Rosenberg GA. Quantitative measurement of blood-brain barrier permeability in human using dynamic contrast-enhanced MRI with fast T1 mapping. *Magn. Reson. Med.* 2011;65, 1036–1042. doi: 10.1002/mrm.22686.
239. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol.* 2014;24(5):525-44. doi: 10.1111/bpa.12181
240. Topakian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Blood- brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010; 81, 192–197. doi: 10.1136/jnnp.2009.172072
241. Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurol.* 2013;81:264–72.
242. Tuladhar AM, van Norden AG, de Laat KF, Zwiers MP, van Dijk EJ, Norris DG, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *Neuroimage Clin.* 2015; 7, 518–524. doi: 10.1016/j.nicl.2015. 02.003
243. Ungari Z, Toth P, Tarantini S., et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health . *Nature reviews | Nephrol.* 2021; 17(10):639-654, <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>.

244. Van Beijsterveldt CE, van Boxtel MP, Bosma H, Houx PJ, Buntinx F, Jolles J. Predictors of attrition in a longitudinal cognitive aging study: the Maastricht Aging Study (MAAS). *Journal of clinical epidemiology*. 2002; 55:216–23.
245. van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, et al. Measuring longitudinal white matter changes: comparison of a visual rating scale with a volumetric measurement. *Am. J. Neuroradiol*. 2006; 27, 875–878.
246. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008; 39, 2712–2719. doi: 10.1161/strokeaha.107.513176.
247. Volkow ND, Gur RC, Wang G, Fowler JS, Moberg PJ, Ding YS, Hitzemann R, Smith G, Logan J. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry*. 1998;155:344-349.
248. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Preboske GM, Kantarci K, et al. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*. 2015; 138, 761–771. doi: 10.1093/brain/awu393.
249. Vermeer SE, Longstreth WTJ, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007; 6, 611–619. doi: 10.1016/s1474-4422(07)70170-9
250. Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CR, Kuchel GA, Kaplan RF, Pearlson G, et al. White matter hyperintensities predict functional decline in voiding, mobility and cognition in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2010;58, 275–281. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02699.x
251. Wallin A, Ohrfelt A, Bjerke M. Characteristic clinical presentation and CSF biomarker pattern in cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci* 2012;322:192-6. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.068.

252. Walker KA, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA*. 2019; 13;322(6):535-545. doi : 10.1001/jama.2019.10575.
253. Wang R, Fratiglioni L, Laukka EJ, Lövdén M, Kalpouzos G, Keller L, et al. Effects of vascular risk factors and APOE ϵ 4 on white matter integrity and cognitive decline. *Neurology*. 2015; 84, 1128–1135. doi: 10.1212/wnl.0000000000001379.
254. Wang T., Li Y., Guo X. et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging* 2016;43 (3):635–643. doi:10.1002/jmri. 25023
255. Wang WL, Zhang X-X, Yu M-M, Li W-B, Li Y-H. White Matter Hyperintensity in Young Clinical Patients. *American Journal of Roentgenology*. 2019;213:667-671.10.2214/AJR.18.20888.doi:/full/10.2214/AJR.18.208880
256. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12, 822–838. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
257. Wardlaw JM, Makin SJ, Hernandez MCV, Armitage PA, Heye AK, Chappell FM., et al. (2017). Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement*.2017;13, 634–643. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.006
258. Wecker NS, Kramer JH, Wisniewski A, Delis DC, Kaplan E. Age effects on executive ability. *Neuropsychology*. 2000; 14:409–14.
259. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1788, 842–857. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.10.022
260. Willey JZ, Moon YP, Dhamoon MS, Kulick ER, Bagci A, Alperin N, et al. . Regional subclinical cerebrovascular disease is associated with balance in an

- elderly multi-ethnic population. *Neuroepidemiology*. 2018; 51, 57–63. doi: 10.1159/000490351
261. Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Cur.Opin Neurol*. 2017;30(1):38-47. doi: 10.1097/WCO.0000000000000411
262. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A metaanalysis. *Neurology*. 2016;87(14):1501-10.doi: 10.1212/WNL.00000000000003183
263. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, et al. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia. *Circulation*. 2017;136:719–728 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448
264. Yakushiji Y, Charidimou A, Hara M, Noguchi T, Nishihara M, Eriguchi M, et al.. Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: the Kashima scan study. *Neurology*. 2014. 83, 2116–2123. doi: 10.1212/wnl.0000000000001054
265. Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Fujimaki Y, Nakase T, Sato Y. Cerebral circulation in aging. *Ageing Res Rev*. 30: 49 –60, 2016. doi:10.1016/j.arr.
266. Yata K, Tomimoto H. Chronic cerebral hypoperfusion and dementia. *Neurol Clin Neurosci* 2014; 2: 129–134.
267. Zhou G, Ren S, Chen N, Duan L, Fang S, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function in a non-demented Chinese veteran cohort. *J. Int. Med. Res*. 2008; 36, 115–122. doi: 10.1177/147323000803600115
268. Zhu YC, Dufouil C, Mazoyer B, Soumaré A, Ricolfi F, Tzourio C, et al. Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:709-13. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A23662001-2011>
269. A decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? LADIS Study Group. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):577-88. doi: 10.1159/000334498. PMID: 22279631.

ДОДАТОК 1

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Семьонова ОВ, Бабкіна ТМ, Козаренко ТМ, Федьків СВ, Король ПО. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2020.4.05> *(Здобувачем особисто проведено клінічне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; запропоновано модифіковану для ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин бальну шкалу обчислення тягаря ЦХМС (ТЦХМСр); здійснено віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*
2. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Логановський КМ, Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Бабкіна ТМ, Куц КВ, Кобзар ІО, Гресько МВ, Логановська ТК, Федьків СВ. Дифузійно-тензорна МРТ у ранній діагностиці структурних змін білої речовини головного мозку при асоційованій з артеріальною гіпертензією та іонізуючим випромінюванням хворобі малих судин. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020;25:558-568. doi: 10.33145 /2304-8336-2020-25-558-568 *(Здобувачем особисто проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснено віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*
3. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Глазовська П, Іванова МФ, Красюк ОА. Візуальні та довізуальні МРТ- критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. Український радіологічний та

- онкологічний журнал. 2021; 29(3): 89–100. <https://doi.org/10.46879/ukr0j.3.2021.89-100>. *(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснено віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*
4. Семьонова ОВ. Церебральна хвороба малих судин: морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення. Radiation Diagnostic. Radiation Therapy. 2021; 4 (12):35-60. <https://doi.org/10.3736/2707-0700-2021-4>.
5. Семьонова ОВ, Головченко ЮІ, Дикан ІМ, Мироняк ЛА, Кобзар ІО, Закоморний ОС, Павлюк ОВ. Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у похилому віці: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, 2022; 13 (1), 12–33. <https://doi.org/10.3736/2707-0700-2022-1-2>. *(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані групи досліджуваних; здійснено віртуальну реконструкцію провідних трактів і обчислення дифузійних коефіцієнтів, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*
6. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Павлюк ОВ. Вікові особливості показників фракційної анізотропії та ізотропної дифузії білої речовини головного мозку. Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. 2021;3:67 //Матеріали VII Національного Конгресу геронтологів і геріатрів України, 6-8 жовтня 2021р., м.Київ. *(Здобувачем проаналізовано результати клінічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень; сформовані вікові групи досліджуваних; здійснені, аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку й доповіді).*



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор Одеського національного медичного університету
Валерій ЗАПОРОЖАН

2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Спосіб ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин зі застосуванням комплексу нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень
(назва пропозиції для впровадження)¹
- 2 Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика. Кафедра неврології №1. 9, вулиця Дорогожицька, Київ, 04112.
Семьонова Олександра Володимирівна
(установа-розробник, її поштова адреса; ПІП автора)¹
- 3 1). Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. / Дикан І.М., Головченко Ю.І., Семьонова О.В.// Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2020.4.05>
2). Візуальні та довізуальні МРТ- критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Глазовська ІІ, Іванова МФ, Красюк ОА. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3): 89–100. <https://doi.org/10.46879/ukr0j.3.2021.89-100>.
(назва, рік видання, тощо)
- 4 Впроваджено в: навчальний процес кафедри неврології та нейрохірургії, вул. Тініста 8, Одеса, 65009
(назва установи, поштова адреса)
- 5 Строки впровадження: 2021-2022 навчальний рік
- 6 Ефективність впровадження: Матеріали включені до курсу лекцій, програм семінарів та практичних занять

Зауваження

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри
неврології та нейрохірургії
ОНМедУ

Анатолій СОН



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор Дніпровського Державного
медичного Університету
академік НАМН України
професор Тетяна ПЕРЦЕВА

Тетяна Перцева
« » 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Спосіб ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин зі застосуванням комплексу нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень
(назва пропозиції для впровадження)¹
- 2 Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика. Кафедра неврології №1. 9, вулиця Дорогожицька, Київ, 04112.
Семьонова Олександра Володимирівна
(установа-розробник, її поштова адреса; ПІП автора)¹
- 3 1). Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. /Дикан І.М, Головченко Ю.І. Семьонова О.В.// Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47.https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.05
2). Візуальні та довізуальні МРТ- критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Глазовська ІІ, Іванова МФ, Красюк ОА, Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3): 89–100. https://doi.org/10.46879/ukr0j.3.2021.89-100.
(назва, рік видання, тощо)
- 4 Впроваджено в: навчальний процес
Дніпровського державного медичного університету (НДІ МБП, ПТК "Радіолог")
вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044
(назва установи, поштова адреса)
- 5 Строки впровадження:
- 6 Ефективність впровадження: Матеріали включені до курсу лекцій, програм семінарів та практичних занять

Зауваження

Відповідальний за впровадження:
керівник ПТК "Радіолог" д.м.н., професор Фаїна КУШКОВА

Фаїна Кушкова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 комунального підприємства
 "Дніпропетровська обласна клінічна
 лікарня ім. І.І. Мечникова"
 Дніпропетровської обласної ради
 « 13 » березня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Спосіб ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин зі застосуванням комплексу нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень
 (назва пропозиції для впровадження)¹
- 2 Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика. Кафедра неврології №1. 9, вулиця Дорогожицька, Київ, 04112.
Семьонова Олександра Володимирівна
 (установа-розробник, її поштова адреса; ПІП автора)¹
- 3 Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. /Дикан І.М, Головченко Ю.І. Семьонова О.В.// Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.05>
 (назва, рік видання, тощо)
- 4 Впроваджено в:
Комунальне підприємство "Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім.І.І.Мечникова" Дніпропетровської обласної ради" пл. Соборна, 14, м. Дніпро, 45005
 (назва установи, поштова адреса)
- 5 Строки впровадження:
- 6 Загальна кількість спостережень:
- 7 Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): Забезпечує кількісну нейропсихологічну і нейровізуалізаційну оцінку структурних змін білої речовини великих півкуль головного мозку на ранніх стадіях церебральної хвороби малих судин

| Показники | За даними розробника | За даними установи, яка здійснювала впровадження |
|---|----------------------|--|
| 1. Підвищення ефективності ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин | На 24,7% | На 23,2% |
| 2. Скорочення терміну обстеження хворих | На 1-2 доби | На 1-2 доби |

Зауваження

Відповідальний за впровадження: Професор Кулікова Ф.Й.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 директор Шкіль І.В.
 «06» вересня 2022р.
 Директор Лілія

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Спосіб ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин зі застосуванням комплексу нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень
 (назва пропозиції для впровадження)
- 2 Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика. Кафедра неврології №1, 9, вулиця Дорогожицька, Київ, 04112.
Семьонова Олександр Володимирівна
 (установа-розробник, її поштова адреса: ППІ автора)
- 3 Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. / Дикан І.М, Головченко Ю.І, Семьонова О.В.// Проблеми ендокринної патології. 2020;4:39-47. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.05>
 (назва, рік видання, тощо)
- 4 Впроваджено в: Неврологічне відділення медіцинської клініки Київської обласної лікарні
всє Філарет Радзівський, №1, м. Тернопіль
Тернопільська обл. 46028
 (назва установи, поштова адреса)
- 5 Строки впровадження: 08.2021 – 08.2022
- 6 Загальна кількість спостережень: 68
- 7 Ефективність впровадження в відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): Забезпечує кількісну нейропсихологічну і нейровізуалізаційну оцінку структурних змін білої речовини великих півкуль головного мозку на ранніх стадіях церебральної хвороби малих судин

| Показники | За даними розробника | За даними установи, яка здійснювала впровадження |
|---|----------------------|--|
| 1. Підвищення ефективності ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин | На 24,7% | на 25% |
| 2. Скорочення терміну обстеження хворих | На 1-2 доби | на 2 доби |

Зауваження нимає

Медичний директор
 Відповідальний за впровадження: Каша

Директор Лілія

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Національного наукового центру радіаційної
медицини НАМН України
академік НАМН України, доктор мед. наук, професор

БАЗИКА Д.А.

« 19 »

2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Спосіб ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин зі застосуванням комплексу нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень
(назва пропозиції для впровадження)¹
- 2 Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика. Кафедра неврології №1. 04112 м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Семьонова Олександра Володимирівна
(установа-розробник, її поштова адреса; ПІП автора)¹
- 3 Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Логановський КМ, Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Бабкіна ТМ, Куц КВ, Кобзар ІО, Гресько МВ, Логановська ТК, Федьків СВ. Дифузійно-тензорна МРТ у ранній діагностиці структурних змін білої речовини головного мозку при асоційованій з артеріальною гіпертензією та іонізуючим випромінюванням хвороби малих судин. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020; 25:558-568. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-558-568
(назва, рік видання, тощо)
- 4 Впроваджено у відділі радіаційної психоневрології
04050, м. Київ, вул. Мельникова, 53; пр. Перемоги, 119/121
(назва установи, поштова адреса)
- 5 Строки впровадження: 2020-2022
- 6 Загальна кількість спостережень: 68
- 7 Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): Забезпечує кількісну нейропсихологічну і нейровізуалізаційну оцінку структурних змін білої речовини великих півкуль головного мозку на ранніх стадіях церебральної хвороби малих судин у віддаленому періоді після радіаційного опромінення

| Показники | За даними розробника | За даними установи, яка здійснювала впровадження |
|--|----------------------|--|
| 1. Підвищення ефективності ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у віддаленому періоді після радіаційного опромінення | На 24,7% | На 24,8% |
| 2. Скорочення терміну обстеження хворих | На 1-2 доби | На 2 доби |

Зауваження відсутні

Відповідальний за впровадження:
Канд. мед. наук, ст. дослідник



ЛОГАНОВСЬКА Т.К.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут ядерної медицини та
променевої діагностики НАМН України»

доктор мед. наук, ст. н.с. ТАРАСЮК Б.А.

« 10 » 02. 2022

2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Спосіб ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин зі застосуванням комплексу нейропсихологічних та нейровізуалізаційних досліджень
 (назва пропозиції для впровадження)¹
- 2 Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика. Кафедра неврології №1. 04112 ,м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Семьонова Олександра Володимирівна
 (установа-розробник, її поштова адреса; ППІ автора)¹
- 3 1) Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Логановський КМ, Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Бабкіна ТМ, Куц КВ, Кобзар ІО, Гресько МВ, Логановська ТК, Федьків СВ. Дифузійно-тензорна МРТ у ранній діагностиці структурних змін білої речовини головного мозку при асоційованій з артеріальною гіпертензією та іонізуючим випромінюванням хворобі малих судин. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020; 25:558-568. doi: 10.33145 /23040-25-558-568
- 2) Візуальні та довізуальні МРТ- критерії ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у пацієнтів середнього віку: клініко-нейровізуалізаційні кореляції. Семьонова ОВ, Мироняк ЛА, Глазовська ІІ, Іванова МФ, Красюк ОА. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3): 89–100. <https://doi.org/10.46879/ukr0j.3.2021.89-100>.
 (назва, рік видання, тощо)
- 4 Впроваджено у: Поліклінічно-консультативному відділенні, відділенні МРТ, і УЗД ДУ «ІЯМПД НАМН України»; 04050, м. Київ, вул. Майбороди, 8
 (назва установи, поштова адреса)
- 5 Строки впровадження: 2020-2022
- 6 Загальна кількість спостережень: 132

- 7 Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): Забезпечує кількісну нейропсихологічну і нейровізуалізаційну оцінку структурних змін білої речовини великих півкуль головного мозку на ранніх стадіях церебральної хвороби малих судин

| Показники | За даними розробника | За даними установи, яка здійснювала впровадження |
|---|----------------------|--|
| 1. Підвищення ефективності ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин | На 24,7% | На 24,8% |
| 2. Скорочення терміну обстеження хворих | На 1-2 доби | На 2 доби |

Зауваження відсутні.

Відповідальні за впровадження:

Зав. відділенням МРТ, канд. мед. наук

МИРОНЯК Л.А.

Зав. Поліклінічно-консультативним відділенням МРТ, канд. мед. наук

ГЛАЗОВСЬКА І.І.

Зав. відділенням УЗД

КОВАЛЕНКО А.В.