

Особливості ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин у похилому віці: клініко-нейровізуалізаційні кореляції

О.В. Семьонова^{1,2}, Ю.І. Головченко²,
І.М. Дикан³, Л.А. Мироняк³,
І.О. Кобзар³, О.С. Закоморний³,
О.В. Павлюк³

Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»¹, м. Київ, Україна
Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика², м. Київ, Україна

ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»³, м. Київ, Україна

Перелік присвячених церебральній хворобі малих судин (ЦХМС) наукових публікацій щоденно поповнюється чисельними новими повідомленнями. Така велика увага до патології, що приховує свій початок і тривалий час ніби нічим не загрожує пацієнту, зумовлена високою ймовірністю несприятливого прогнозу її закінчення гострим порушенням мозкового кровообігу та/або деменцією [6, 7, 11, 12, 16, 30].

Нагадуємо, що термін «ЦХМС» є сукупністю нейропатологічних, клінічних та нейровізуалізаційних ознак ураження дрібних перфорантних артерій, артеріол, капілярів, венул й дрібних вен [10, 19, 28]. Відповідно до класифікації L. Pantoni [28] вона поділяється на 6 типів: спорадична неамілоїдна мікроангіопатія (СНАМА); спорадична і спадкова церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА); спадкова (CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі, при мутації гена COL4A1 та ін.); опосередкована запаленням та імунними процесами; венозний колагеноз; інші варіанти.

Варіантом ЦХМС, що зустрічається найчастіше, є СНАМА, котра відрізняється вік-асоційованим характером й утворюється при існуванні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та інших серцево-судинних факторів ризику [9, 28]. На думку переважної більшості вчених, саме вона являє собою основний субстрат дисциркуляторної енцефалопатії [8, 10, 27, 28].

Відомо, що при спорадичній неамілоїдній мікроангіопатії до патологічного процесу залучені переважно перфорантні артерії

базальних ядер і глибокої білої речовини головного мозку [19, 28]. Основними ланками патогенезу вважаються ендотеліальна дисфункція, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), гіперперфузія, нейрозапалення, структурна дезорганізація та порушення функціональних зв'язків головного мозку [23, 25].

Рання діагностика хвороби в похилому віці апіорі вважається надскладним завданням через подібність її клініко-нейровізуалізаційних проявів до вікових змін [33] та високий показник коморбідності з нейродегенеративними хворобами [6].

Неврологи й психологи за ранні ознаки ЦХМС визнають формування суб'єктивних та помірних когнітивних порушень (СКП і ПКП), котрі, справедливості заради, притаманні також й для процесу природного старіння [6]. Нейрорадіологи, після запровадження «Standards for Reporting Vascular changes on Neuroimaging» (STRIVE) [32], об'єктивізують найпоширенішу форму хвороби – спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію (СНАМА) [28] – її МРТ візуальними ознаками і бальною оцінкою тягаря ЦХМС (ТЦХМС) [7]. Водночас, переважна більшість фахівців констатує наявність гіперінтенсивних осередків, перивентрикулярних обідків і розширених периваскулярних просторів у осіб похилого й старечого віку на тлі незмінених пізнавальних функцій, та вважає такі нейровізуалізаційною маніфестацією старіння головного мозку [26].

Мета роботи – визначити особливості ранніх нейропсихологічних та нейровізуа-

лізаційних проявів ЦХМС, яка була вперше діагностована в похилому віці.

Матеріали та методи дослідження

Зі загальної сукупності обстежених (91 спостереження) сформовано три групи досліджуваних (табл. 1): основна – хворі на ЦХМС похилого віку (ПВ), група порівняння – хворі на ЦХМС середнього віку (СВ) та група практично здорових людей віком 60-75 років (КГПВ).

До КГПВ після комплексного обстеження віднесено 20 практично здорових осіб, без анамнезу і клініко-нейровізуалізаційних ознак патологічних змін головного мозку та вищої нервової діяльності. Спостереження 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 СНА-МА, 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 клінічних (анамнез) і нейропсихологічних дослідженнях; початкові ознаки атеро-

склерозу брахіоцефальних судин за даними ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС); ранні візуальні МРТ ознаки ЦХМС відповідно до критеріїв STRIVE [32]: РПВП, ГІГБРГМ, ГІПВГБРГМ, одиничні ЛІ.

Критерії виключення з дослідження визначені як такі: встановлений діагноз артеріальної гіпертензії (3 ст., III ст.; тривалість хвороби понад 10 років); перенесені 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); деменція; атеросклероз брахіоцефальних судин із гемодинамічно значимими стенозами, що виявлені при УЗДС; протипоказання для провадження МРТ.

Для нейропсихологічного обстеження зі сукупності відомих способів оцінки когнітивного статусу людини [3, 5, 15, 22, 29] обрано наступні тести: MMSE – опитувальник для первинної оцінки когнітивних функцій і скринінгу їх порушень; SSR і PhSR (Semantic and Phonetic Speech Rate) – тести оцінки семантичної і фонетичної швидкості мови; FAB (Frontal Assessment Battery) – батарея лобової дисфункції; MoCA – шкалу для швидкого скринінгу помірних когнітивних порушень у перегляді P. Julayanont et al., [24] та N. Carson et al., [18]. Обчислювали сумарний бал Σ MoCA та бальні оцінки в когнітивних доменах: орієнтації (orientation – OIS), ува-

Таблиця 1.

Розподіл досліджуваних за групами та демографічними ознаками.

Характеристика груп	СВ (n = 34)		КГПВ (n = 20)		ПВ (n = 37)	
	ч	ж	ч	ж	ч	ж
Вік (M±SD)	52,5±8,1		65,4±5,7		68,2±8,2	
Гендерна належність	24	10	12	8	20	17
n %	70,6%	29,4%	60,0%	40,0%	54,1%	45,9%
Рівень освіти (n/%)	Середня спеціальна		Середня			
СВ	13 (38,2%)		0			
ПВ	11 (29,7%)		5 (13,5%)			
КГПВ	4 (20,0%)		2 (10,0%)			

ги (attention – AIS), мови (language – LIS), візуально-просторової функції (visuospatial function – VIS), пам'яті (memory – MIS) та виконавчої функції (executive function – EIS).

У даному науковому дослідженні УЗДС провадилась з метою оцінки інтегральних показників швидкості церебрального об'ємного кровотоку (Tc VBF – Total cerebral volume blood flow) та виключення наявності гемодинамічно значимих стеноклюзуючих 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 виконувалось із застосуванням сканера «Aplio-500» (Toshiba) датчиками частотою 7,5 і 2,5 МГц. Під час сканування оцінювали характер ходу судин, стан судин-

ної стінки, розміри і структуру атероматозних бляшок (за наявності).

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).

Мультипараметрична МРТ провадилась на томографі «Ingenia» (Philips) з індукцією магнітного поля 3Т 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 МРТ ознаки ЦХМС (рис. 1): розширення периваскулярних просторів

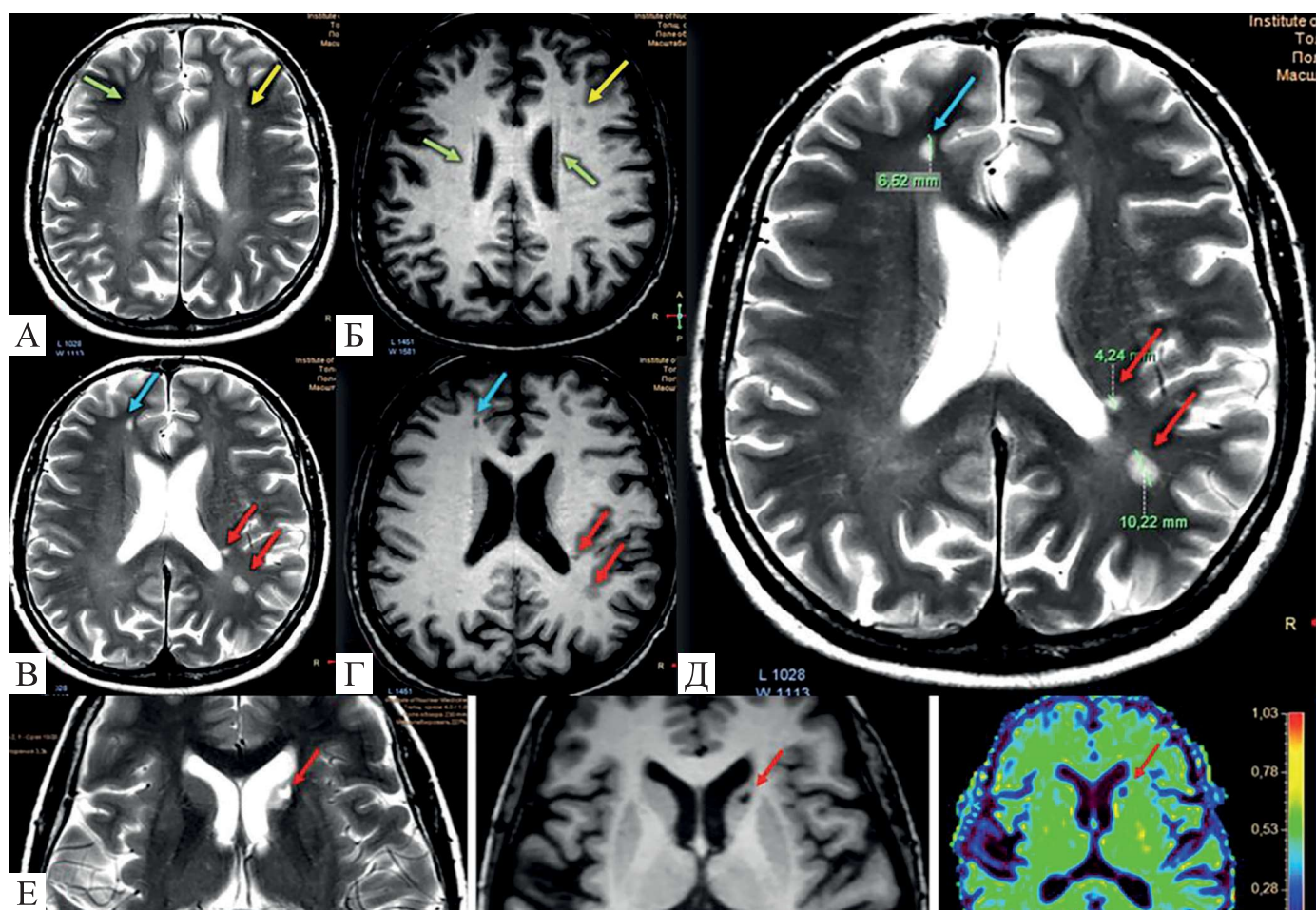


Рис. 1. Візуальні МРТ- ознаки ЦХМС (T₂WI, T₁WI): ГІ_{ПВГБРГМ} – помірне (до 4,5) гіперінтенсивне “halo” (А,Б - зелені стрілки); РПВП – кривлюра в лівій ПФД діаметром 6,62 мм (В, Г, Д – сині стрілки); ГІ_{ГБРГМ} – субкортикальні осередки правої ПФД (А, Б – жовті стрілки); ЛІ в ГБРГМ праворуч 4,24 і 10,22 мм в діаметрі (В, Г, Д – червоні стрілки). (T₂WI, T₁WI, DWI): наслідки ЛІ в перивентрикулярній ГБРГМ праворуч (Е).

(РПВП), гіперінтенсивність перивентрикулярної глибокої білої речовини головного мозку (ГПВГБРГМ); гіперінтенсивність глибокої білої речовини головного мозку (ГГБРГМ); лакунарний інфаркт (ЛІ); церебральні мікрокрововиливи (ЦМКВ) – характеризувались відповідно Стандартам опису судинних змін при нейровізуалізації (STRIVE) [32].

Бальна оцінка тягаря ЦХМС здійснювалась із застосуванням оригінальної модифікації шкали, що призначена для ранньої діагностики СНАМА – ТЦХМСр (табл. 2) [2]. Оцінка МРТ зображень за стандартами STRIVE і шкалою ТЦХМСр співставлено з традиційними градаціями Fazekas Scale. Скринінг на наявність атрофії глибокої білої

речовини головного мозку здійснювався через розрахунок Індекса Еванса (ІЕ).

Кількісна оцінка ступеня порушення мікроструктури БРГМ надавалась за допомогою показників ізотропної (коефіцієнт середньої дифузії, MD – англ.) та анізотропної дифузії (коефіцієнт фракційної анізотропії – FA англ.) безпосередньо у волокнах основних асоціативних (верхній поздовжній пучок – ВПП, пояс – П, гачкуватий пучок – ГП, нижній поздовжній пучок – НПП) і комісуральних трактів (коліно і валик мозолистого тіла – КМТ і ВМТ) та в зонах інтересу (ROI), які пов'язані з когнітивними функціями (префронтальна ділянка – ПФД, орбітофронтальна ділянка – ОФД, тім'яна, потилична, скронева ділянки – ТД, СД,

Таблиця 2.
Шкала визначення ТЦХМСр [2].

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 ГГ_{БРГМ} = 4 бали; ГП_{ВГБРГМ} = 3 бали; ЛІ = 9 балів – не відповідають раннім ознакам ЦХМС. Максимальний показник \sum ТЦХМСр не повинен перебільшувати 14 балів.

ПД) та є «критичними» для ранніх проявів ЦХМС (передні перивентрикулярні ділянки – ППВД, семіовальні центри – СОЦ, смугасте тіло – СТ, таламус – Т).

Принципи віртуальної реконструкції провідних трактів, вибору ROI та обчислення дифузійних коефіцієнтів представлено на рисунку 2.

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

Нормально розподілені дані були представлені у вигляді середнього значення та середнього квадратичного відхилення

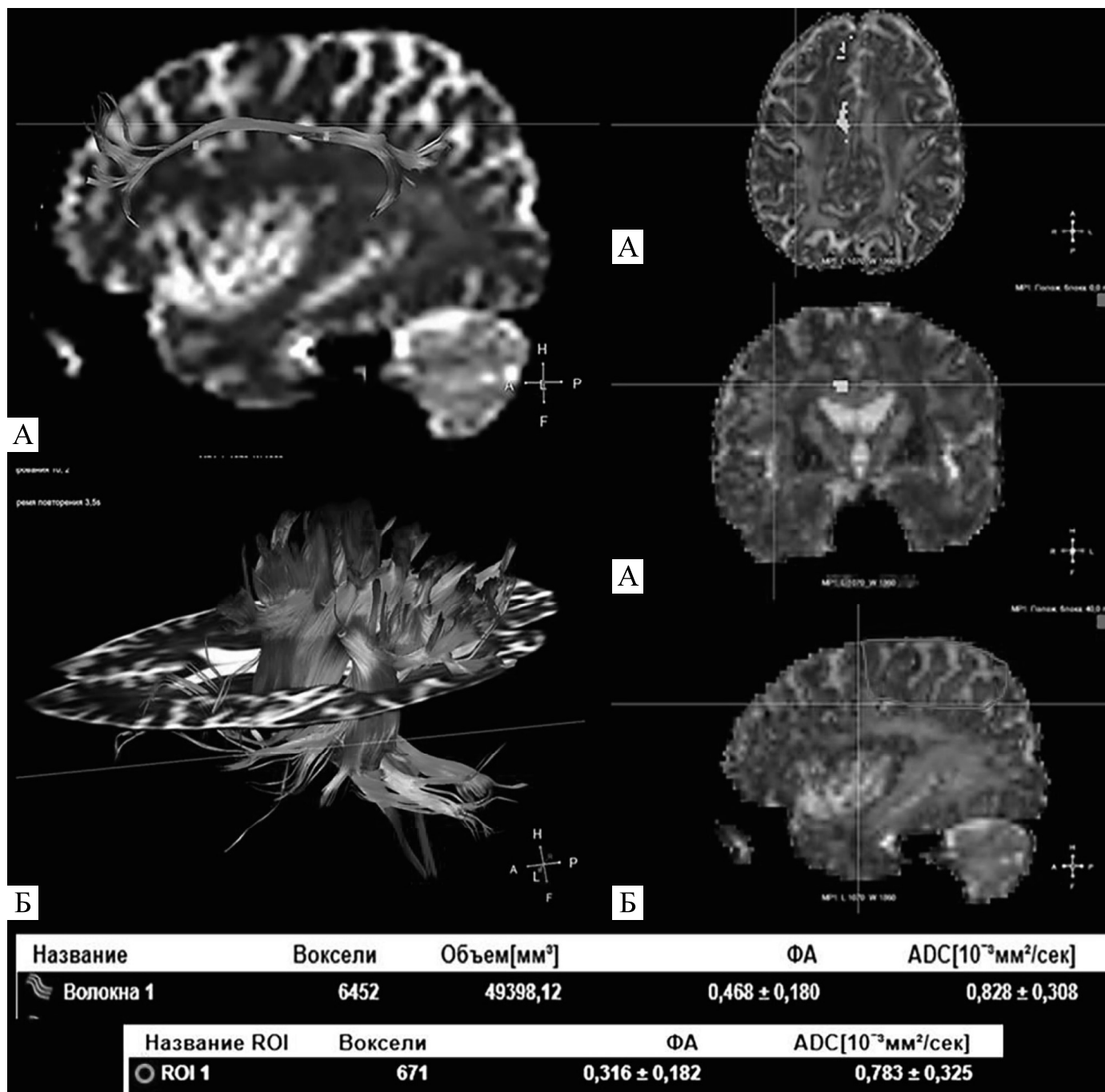


Рис. 2. DTI МР-трактографія (SOFTWARE «IntelliSpacePortal MR Fibertrac»): А – реконструкція лівого поясу із визначенням FA і MD (волокна); Б – реконструкція провідних шляхів лівої тім'яної ROI (Б) із визначенням FA і MD (ROI).

(mean \pm 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 визначались 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; $0,3 - 0,49$ – помірному; $0,5 - 0,69$ – помітному; $0,7 - 0,9$ – високому зв'язку. Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при $p \leq 0,05$.

Дослідження проведені у відповідності до стандартів “Належної клінічної практики” (Good Clinical Practice) і принципами Хельсінкської 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 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Результати та х обговорення

Відомо, що на перебігу церебральної ХМС у похилому віці, крім процесів природного старіння, негативно позначається тривале захворювання на артеріальну гіпертензію [25, 33]. Есенціальну АГ було виявлено до початку наукового дослідження в усіх 37 (100%) пацієнтів похилого віку. Середня тривалість захворювання – $7,3 \pm 4,6$ р. АГ I стадії 1 ступеня виявлено в 6 (16,2%) спостереженнях; артеріальну гіпертензію II стадії (1 ст. – у 6 (19,4%) – у 31 (83,8%) пацієнта; 2 ст. – у 25 (80,6%). Неконтрольованою АГ була в 9 (24,3%) з 37 випадків.

В процесі виконання наукового дослідження було суттєво поглиблені сучасні уявлення [4, 11, 14, 32 та інш.] про ранні клінічні ознаки спорадичної церебральної мікроангіопатії

залежно від того, в якому віці вони виникли вперше.

Так, 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 (КГ_{ПВ} та групи СВ) демонструють рисунок 3 і таблиця 3.

Об'єктивізувати анамнестичні дані (див. табл. 5.2) вдалося із 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.

На відміну від хворих середнього віку, у старших пацієнтів не спостерігалось 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%)).

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 3. 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 до-

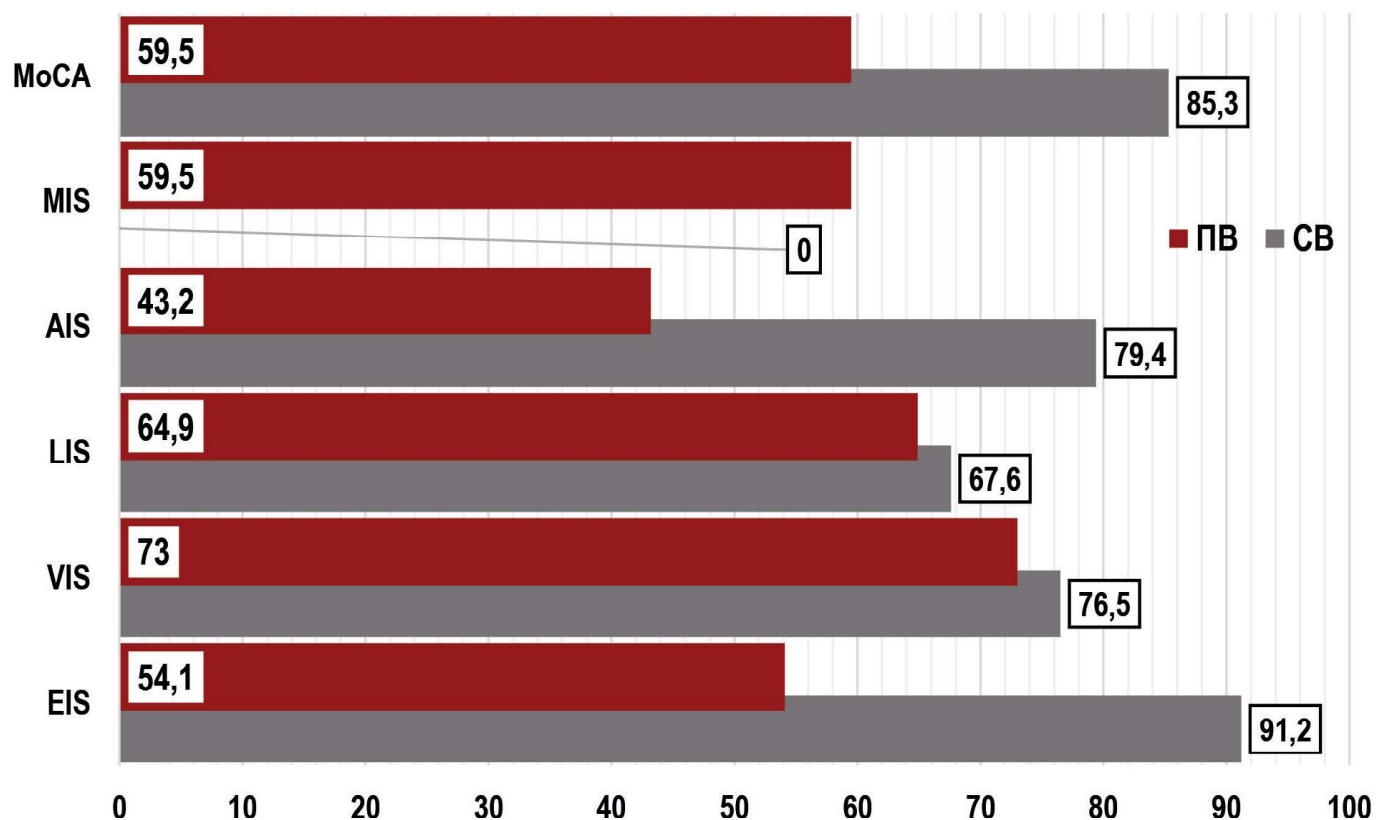


Рис. 3. Відносне (% від показників відповідних контрольних груп) зменшення бальних оцінок в когнітивних доменах шкали MoCA у пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку.

Таблиця 3.

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

Показник MoCA:	ПВ (n=37)		p КГ _{ПВ}	p СВ
	Me	Q _I – Q _{III}		
∑MoCA	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 ∑	15	12 – 17	0,058	0,051
MMSE ∑	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. КГ_{ПВ} - контрольна група похилого віку; СВ – основна група середнього віку.

сліджуваних КГПВ, ПВ і СВ виявлено достовірні відмінності показників МоСА для доменів VIS ($p(\text{КГПВ}) = 0,031$; $p(\text{СВ}) = 0,015$) і MIS ($p(\text{КГПВ}) = 0,029$; $p(\text{СВ}) = 0,02$); SSR ($p(\text{КГПВ}) = 0,003$; $p(\text{СВ}) = 0,004$) і ΣMMSE ($p(\text{КГПВ}) = 0,007$; $p(\text{СВ}) = 0,016$). Максимально наближеними до статистично значущих ($p \leq 0,05$) були різниці бальних оцінок відстроченого відтворення (X: $p(\text{КГПВ}) = 0,055$; $p(\text{СВ}) = 0,057$) й ΣFAB ($p(\text{КГПВ}) = 0,058$; $p(\text{СВ}) = 0,051$). У старших хворих достовірно повільніша, порівняно з контрольною, фонетична швидкість мови (PhSR: $p(\text{КГПВ}) = 0,05$).

Серед способів обчислень тягара ЦХМС не знайдено шкал, які здатні здійснити диференційовану оцінку ранніх МРТ візуальних ознак захворювання [7, 20, 31]. Цей факт мотивував до розробки власної шкали – ТЦХМСр [2]. За її допомогою було виявлено достовірну різницю між показниками $\Sigma\text{ТХМСр}$, ЛІ та $\Gamma_{\text{ГБРГМ}}$ в групах ПВ/КГПВ і ПВ/СВ (табл.4)

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 виявлено у жодному спостереженні.

Розширення периваскулярних просторів в основній групі ПВ (множинні (>20), > 3мм в діаметрі, локалізовані у ГБРГМ та базальних гангліях – для похилого віку – 3 бали ТЦХМСр) знайдено у 19 (51,4%) старших хворих. Такий варіант РПВП серед молодших пацієнтів виявлено в 10 (29,4%) спостереженнях. Решта розширених навколосудинних просторів, які було візуалізовано в основній групі ПВ, не перебільшували 1-2 бали за шкалою ТЦХМСр, що відповідає віковій нормі. Різниця між показниками ПВ/КГПВ та ПВ/СВ виявилась недостовірною ($p(\text{КГПВ}) = 0,806$; $p(\text{СВ}) = 0,881$). Також статистично незначущими були й міжгрупові відхилення бальних оцінок ГПВГБРГМ ($p(\text{КГПВ}) = 0,876$; $p(\text{СВ}) = 0,075$). На відміну від хворих середнього віку (70,6% - 0-1 бал, 17,6% - 2 бали, 11,8% - 3 бали), майже в усіх старших пацієнтів (33 (89,2%) товщина ($\leq 5\text{мм}$) гіперінтенсивних перивентрикулярних ділянок не відрізнялась від контрольної.

Число та розмір осередків $\Gamma_{\text{ГБРГМ}}$ у 24 (64,9%) 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 ганглі-

Таблиця 4.

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)		р	
	Me	$Q_1 - Q_{III}$	КГ _{пв}	СВ
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: $\Gamma_{\text{ПВГБРГМ}}$	2	1 – 2	0,876	0,075
ТЦХМСр: $\Gamma_{\text{ГБРГМ}}$	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: КГ_{пв} – контрольна група похилого віку; СВ – основна група середнього віку.

ях (3 бали ТЦХМСр), у обстежених ПВ спостерігались удвічі частіше (12 (32,4%) проти 6 (17,6%). Поширені консолідовані фокуси ГІ_{ГБРГМ} (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 [1], 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 серед досліджуваних груп констатувались достовірно більші показники в основній групі хворих похилого віку. Отримані дані цілком узгоджуються з відомими науково обґрунтованими положеннями про атрофічні зміни головного мозку, що настають внаслідок природного старіння та захворювання на АГ [1, 13, 21, 142].

У процесі аналізу ранніх візуальних проявів ЦХМС увагу привернув 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 мікрovasкулопатії. Еволюція кожного з осередків ГІГБРГМ від поширення за межі периваскулярного простору до наслідків лакунарного інфаркту відбувається не синхронно (рис. 4, 5).

На рисунку 4 (МРТ T₂WI і FLAIR Sense пацієнток 50-ти (А) й 70-ти (Б) 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).

На рисунку 5 представлено серії МРТ T₂WI, T₁WI, FLAIR Sense, DWI, DTI fiber трас T₂WI і FLAIR Sense пацієнтки 54-х ро-

ків (А) і пацієнта 66-ти (Б) років. Тривалість захворювання на АГ в обох випадках не перебільшує 10 років.

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 ЛІ при трактографії виявлено частковий обрив волокон провідних трактів.

Діаграма (рис.6) і таблиці 5 і 6 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.

Зміни фракційної анізотропії у волокнах провідних трактів старших пацієнтів із ЦХМС відрізнялись від таких у хворих середнього віку. Зокрема, найсуттєвіше зменшення FA у порівнянні з КГ_{ПВ} зафіксовано не в поясі, а у волокнах верхнього і нижнього поздовжніх пучків та мозолистого тіла. Відхилення показника в гачкуватих пучках і поясі перебували в межах – 7,6%-1,1%.

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, СОЦ і СТ. 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.

Середні коефіцієнти дифузії (MD), що визначені у волокнах і «зонах інтересу» ГБРГМ у хворих похилого віку (рис. 7; табл. 7, 8), достовірно більші показників контрольної групи (p : від 0,02 до <0,001). Їх найсуттєвіше зростання зафіксовано в коліні і валику мозолистого тіла, передніх перивентрикулярних, потиличних ділянках,

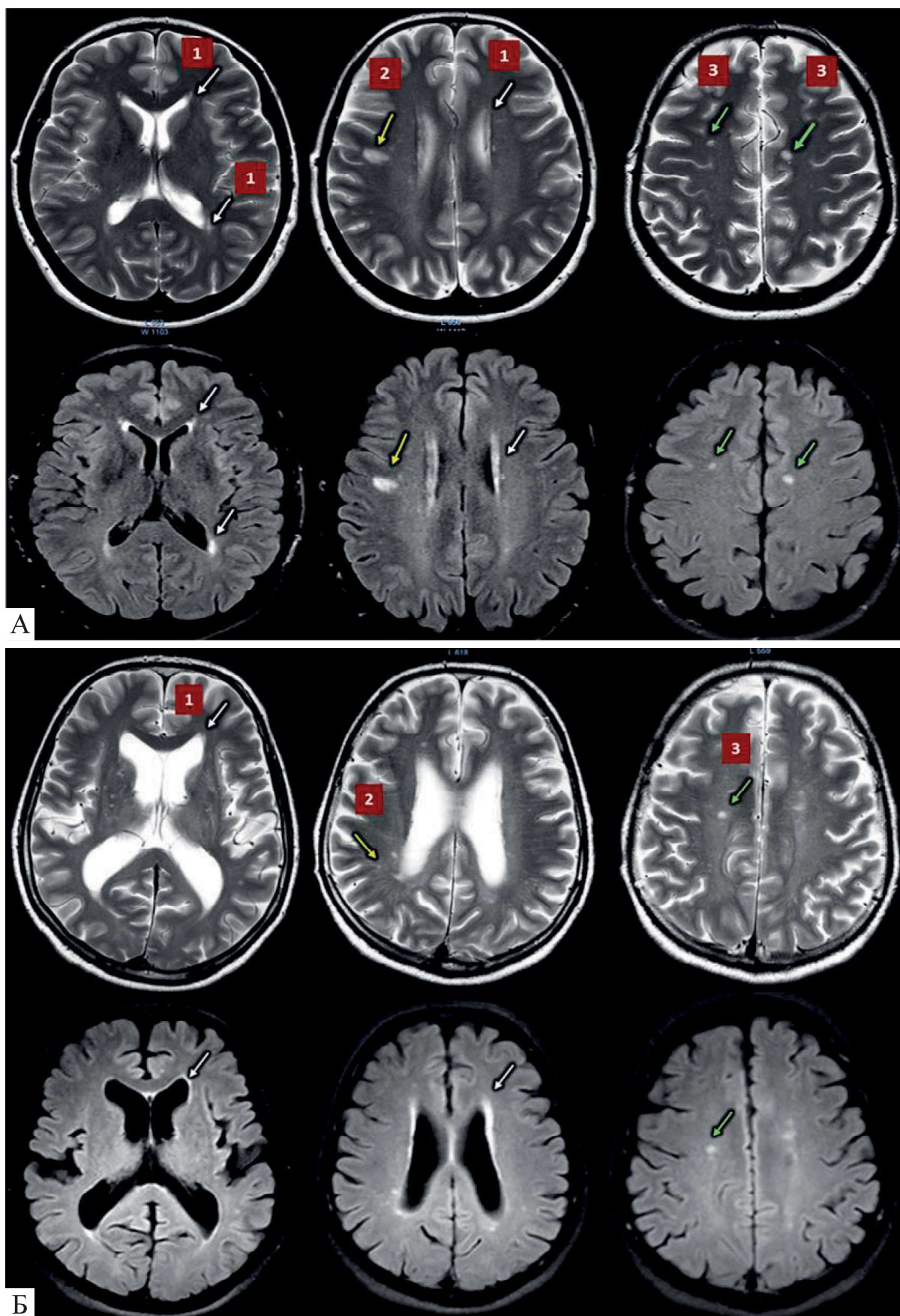


Рис. 4. МРТ: T2WI, FLAIR Sense: А – пацієнтки П., 50 р. (тривалість захворювання на АГ – 3 р.), Б – пацієнтки П., 70 р. (тривалість захворювання на АГ – 10 р.)

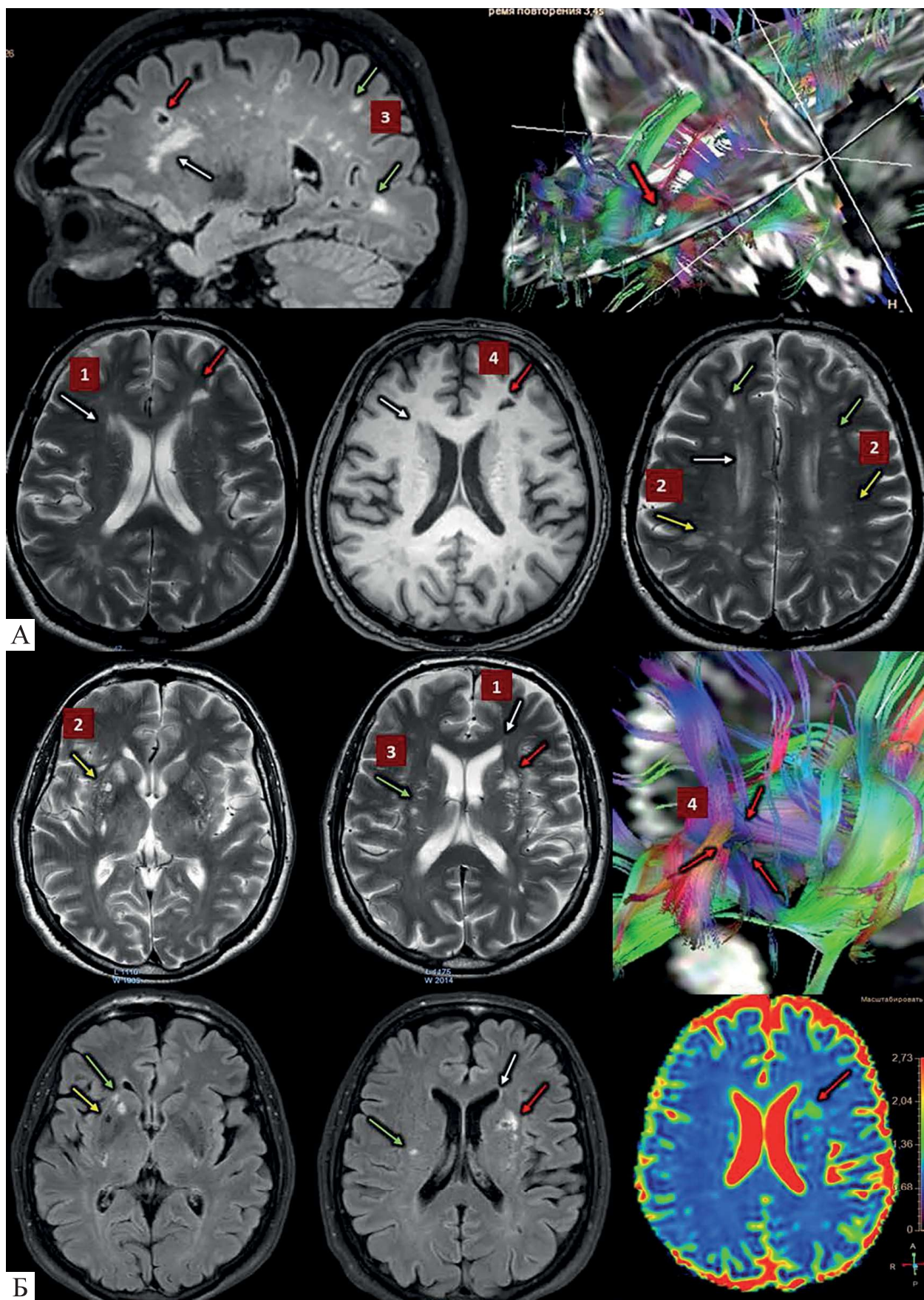


Рис. 5. МРТ: T_2WI , T_1WI , FLAIR Sense, DWI, DTI fiber trac: А – пацієнтки Б., 54 р. (тривалість захворювання на АГ – 13 р.), Б – пацієнта Л., 66 р. (тривалість захворювання на АГ – 35 р.)

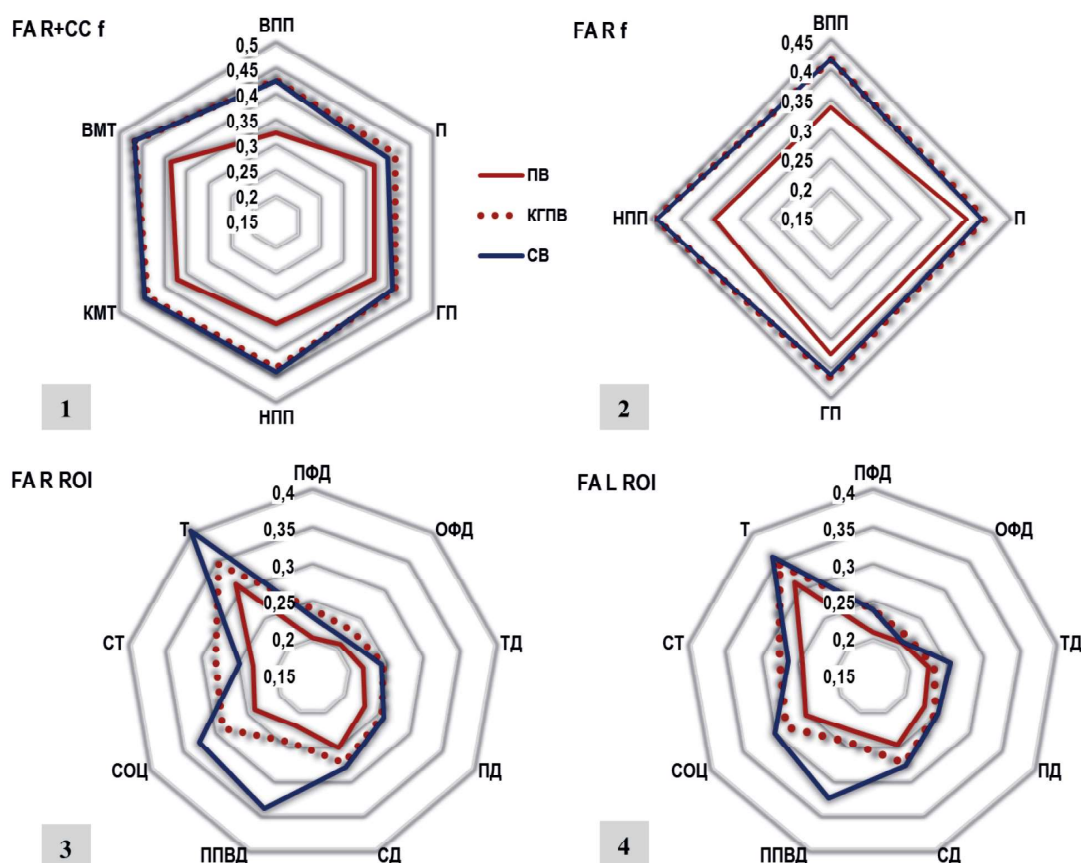


Рис. 6. Співвідношення коефіцієнтів FA у волокнах і зонах інтересу (ROI) правої та лівої півкулі великого мозку в основній (ПВ), контрольній (КГПВ) групах досліджуваних похилого віку та групі пацієнтів із ЦХМС середнього віку (СВ): ПП та МТ, волокна (1); ЛП, волокна (2); ROI: ПП (3) і ЛП (4).

Таблиця 5.

FA МРТ волокон провідних шляхів головного мозку у хворих похилого віку та достовірність їх відмінності від показників контрольної групи й групи пацієнтів із ЦХМС середнього віку.

Показник	ПВ (n=37)		р	
	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
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
FA МТ				
КМТ	0,376	0,357–0,411	<0,001	<0,001
ВМТ	0,390	0,372–0,411	<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.

FA 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)		p	
	Me	Q _I – Q _{III}	КГ _{ПВ}	СВ
ФА права півкуля ГМ				
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
ФА ліва півкуля ГМ				
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	0,239–263	<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), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}). Для проведення порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

смугастих тілах і зорових горбах. Так само як і в основній групі СВ, найвищі величини MD серед асоціативних провідних трактів виявлені в гачкуватих пучках. 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%) 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 осно-

вної групи середнього віку та в обстежених контрольної групи похилого віку. Такі зміни MD цілком узгоджуються зі змінами FA, які були описані вище.

Рисунок 8 і таблиця 9 надають інформацію про кореляційні зв'язки основних пізнавальних доменів MoCA із показниками DTI MPT.

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

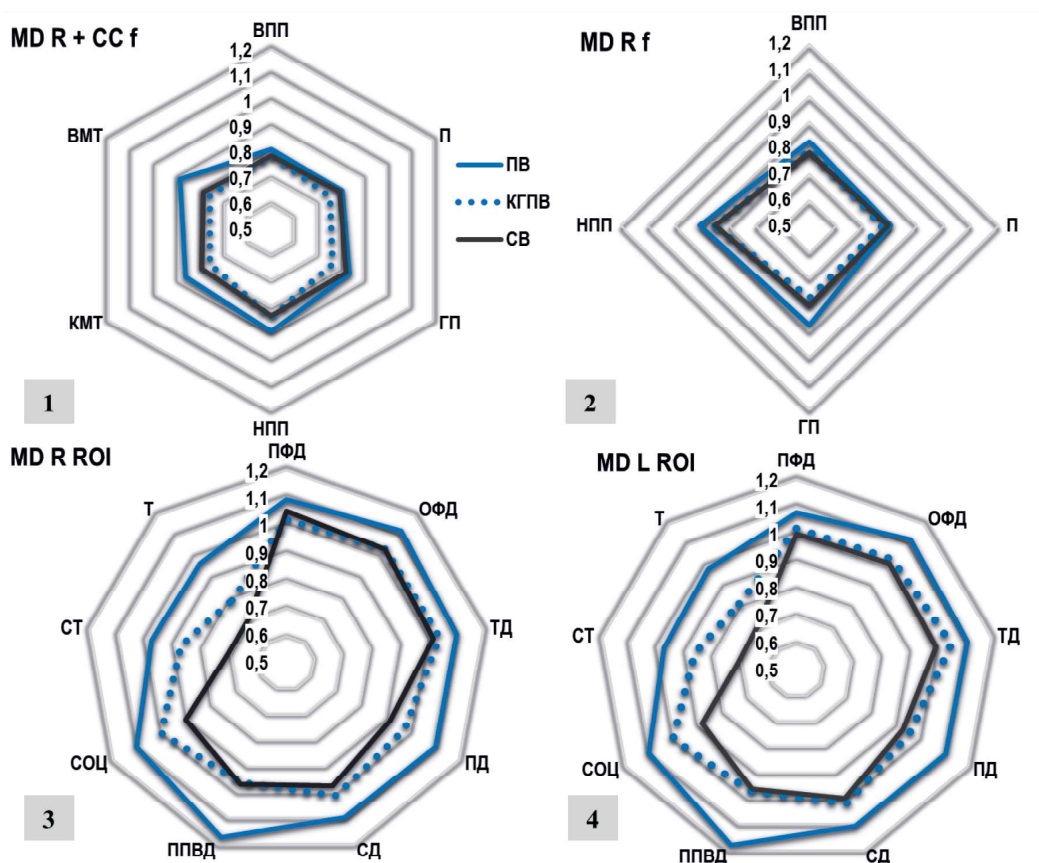


Рис. 7. Співвідношення коефіцієнтів MD у волокнах і зонах інтересу (ROI) правої та лівої півкулі великого мозку в основній (ПВ), контрольній (КГПВ) групах досліджуваних похилого віку та групі пацієнтів із ЦХМС середнього віку (СВ): ПП та МТ, волокна (1); ЛП, волокна (2); ROI: ПП (3) і ЛП (4).

Таблиця 7.

MD DTI MPT волокон провідних шляхів головного мозку у 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}	КГПВ	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.

Таблиця 8.

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)		p	
	Me	Q _I – Q _{III}	KГ _{ПВ}	СВ
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

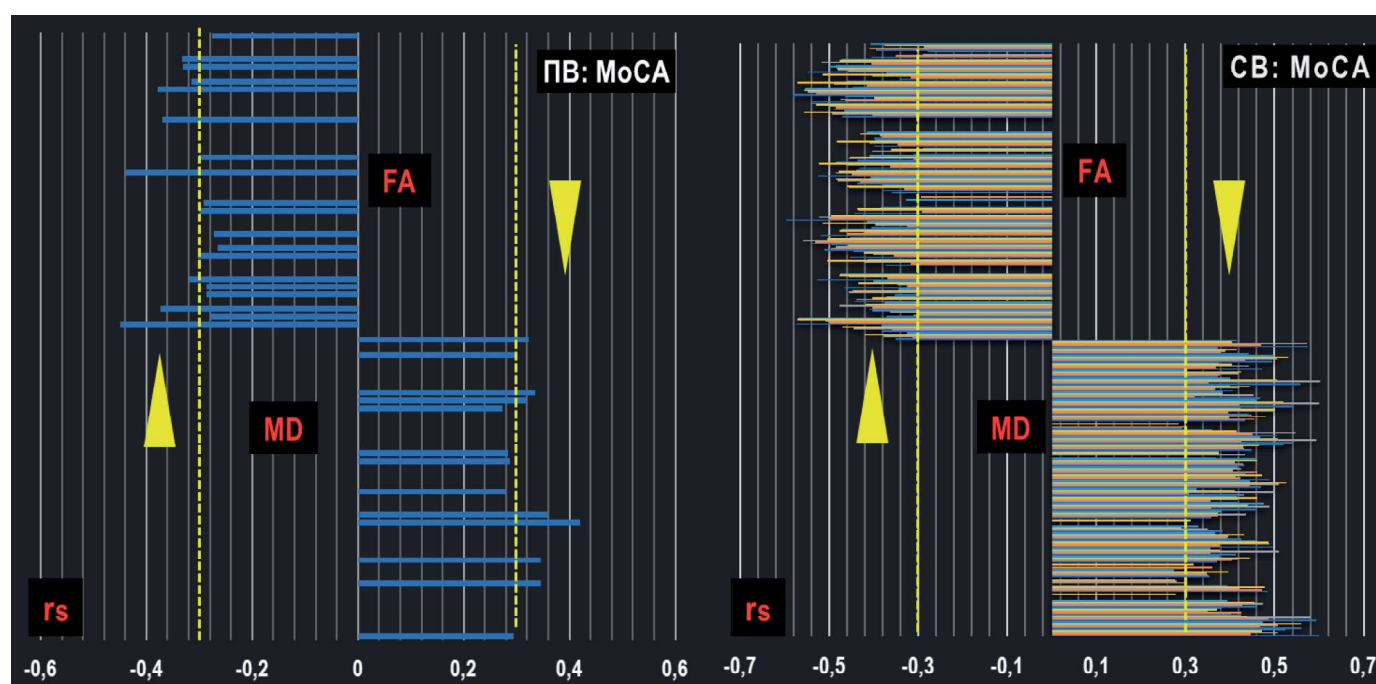


Рис. 8. Порівняння числа і рангу кореляційних зв'язків основних пізнавальних доменів МоСА із показниками DTI MPT у хворих на ЦХМС похилого і середнього віку.

Таблиця 9.

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

FA	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	-	-	-	-	-
Т	-	0,279	-	0,279	0,322	0,27
MD	rs					
	ПП волокна			ЛП волокна		
	ПП ROI			ЛП ROI		
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	-	-	-	-	-	-
Т	-0,273	-	-	-0,28	-0,275	-0,275

Примітка: Spearman Rank (p<0.05).

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). 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 МоСА (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).

TcVBF у хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію похилого віку характеризується значним розкидом показників: $M \pm SD = 0,456 \pm 0,124$; $Me (Q_1 - Q_{III}) = 0,44(0,35 - 0,57)$. Тому, попри очевидне уповільнення об'ємного кровотоку, достовірної різниці показників не виявлено між групами ПВ/КППВ ($Me (Q_1 - Q_{III}) = 0,54(0,50 - 0,60)$, $p_2 = 0,577$) і ПВ/СВ ($Me (Q_1 - Q_{III}) = 0,48(0,44 - 0,53)$, $p_4 = 0,115$).

Кореляційний аналіз визначив для TcVBF 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 9.

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. 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. 9.2).

Й, нарешті, однаково сильно ($r_s = 0,650$ і $r_s = 0,673$) були пов'язані з віком атрофічні (IE) зміни в обох основних групах досліджуваних (рис. 9.3).

Висновки

На підставі проведених клініко-нейровізуалізаційних досліджень дійшли висновку, що рання клініко-нейровізуалізаційна маніфестація ЦХМС у похилому віці суттєво відрізняється від такої у молодших від 60 років пацієнтів.

Хворі на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію похилого віку, на відміну від молодших шістдесяти років пацієнтів, 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 МоСА (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.

На відміну від хворих середнього віку, у старших пацієнтів не відбувалося значного

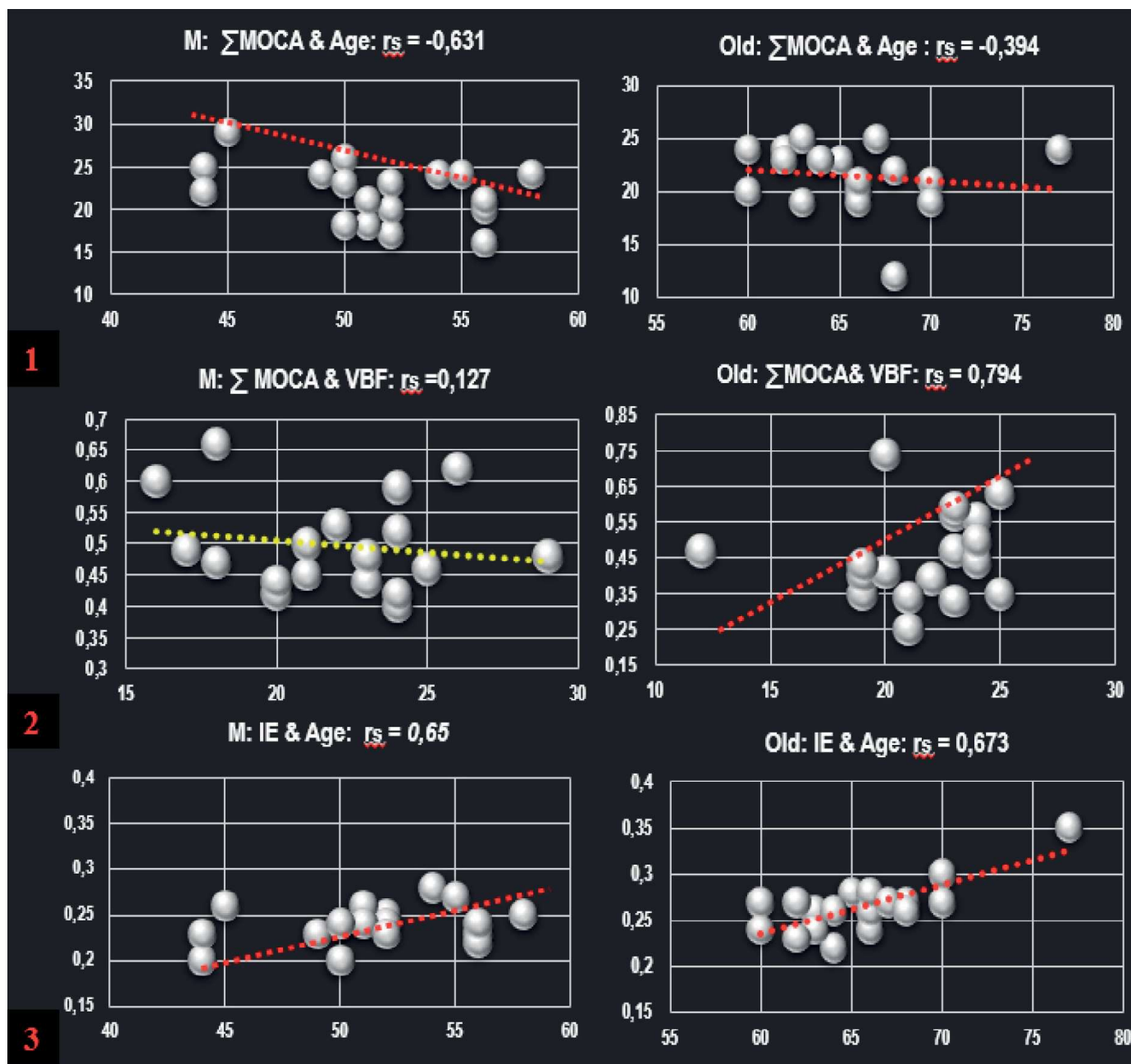


Рис. 9. Порівняння кореляційних зв'язків між віком та ΣMoCA (1), між віком та IE (2); ΣMoCA і VBF у пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку (3).

відносного зменшення показників нейропсихологічного обстеження (ПВ: від 43,2% до 73,0%; СВ: від 0 до 91,2%). 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 (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.

Єдиною відмінністю в ранніх нейро-візуалізаційних МРТ маркерах між пацієнтами середнього і похилого віку є наявність лакунарних інфарктів у 16,2% (6 із 37) старших хворих. Статистично значущої різниці між іншими показниками ТЦХМСр і Fazekas Scale у представників контрольної групи похилого віку та обох основних груп не встановлено. Відносні зміни довізуальних мар-

керів ЦХМС у старших пацієнтів 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).

Встановлено суттєві відмінності впливу порушень процесів дифузії в БРГМ на когнітивний статус пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку (акцентується на числі та рангу кореляцій). В основній групі хворих середнього віку виявлено 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 встановлених помірних кореляційних зв'язків досягла лише 21,4%, при мінімальному негативному $r_s = -0,45$.

Принципово інакшими у старших за 60 років пацієнтів 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. Також не встановлено кореляції між оцінками Fazekas Scale і Σ ТЦХМСр та доменів MoCA, Σ FAB, Σ MMSE і SSR.

На підставі рангового кореляційного аналізу з'ясовано, що 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). Водночас, при церебральній хворобі малих судин у похилому віці достатньо висока швидкість церебрального об'ємного кровотоку позитивно позначається на ментальному статусі пацієнтів ($r_s = 0,794$ - високий ранг кореляції). Однаково сильно ($r_s = 0,650$ і $r_s = 0,673$), пов'язані з віком атрофічні (IE) зміни в обох основних групах досліджуваних.

Дослідження проводилося відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінкській декларації WMA – “Ethical principles for medical research involving human subjects” та “Universal Declaration on Bioethics and Human Rights” (UNESCO).

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних із публікацією цієї статті.

Література

1. 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117123-7>.
2. Дикан ІМ, Головченко ЮІ, Семьонова ОВ. Особенности ранней диагностики церебральной 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>.
3. Захаров ВВ. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармако-терапия. 2016;1: 22-30.
4. Илюхина ВА. Психофизиология функциональных состояний и познавательной деятельности здорового и больного человека. СПб.: Н-Л; 2010.
5. 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>.
6. Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. Consilium Medicum. 2009;11(2):55-61.
7. Міщенко ТС, Нікішкова ІМ, Міщенко ВМ, Кутіков ДО. Тягар хвороби малих судин головного мозку. Український вісник психоневрології. 2016; 24, 3(88): 11-16.
8. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 128 с.
9. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):4-9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-4-9>.
10. 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>.

11. 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.
12. Слободин ТН, Горева АВ. Когнитивний резерв: причини зниження и защитные механизмы. Международный неврологический журнал. 2012; 3(49):161-5.
13. Фролькис В.В. Старение мозга. Л.: Наука; 1991.
14. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol.* 2016; 73, 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). — Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013; 87:122. 992 p. ISBN 0-89042-554-X.
16. 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. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1034-7>.
17. Burke SN. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neur.* 2006; 7:30-40.
18. 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>.
19. 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. <https://doi.org/10.1177/1747493015607485>.
20. 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.
21. Frolkis, V. V. Aging and age-related pathology. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 1995, 1, 15-25.
22. Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2021;17(4):665-685. <https://doi.org/10.1002/alz.12221>.
23. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke.* 2016;47(2):554-60. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009627>.
24. 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. <https://doi.org/10.1111/jgs.12742>.
25. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000612>.
26. MacDonald ME, Pike GB. MRI of healthy brain aging: A review. *NMR in Biomedicine.* 2021; e4564. <https://doi.org/10.1002/nbm.4564>.
27. 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.
28. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7):689-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6).
29. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>. PMID: 27042901; PMCID: PMC5390929.
30. Schwartz RS, Halliday GM, Soh D, Cordato DJ, Kril JJ. Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson’s disease. *J Clin Neurosci.* 2018 Dec;58:70-74. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.029>. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30327218.
31. Sondergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke. Review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;155:45-57. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.02.015>.
32. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI,

O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norving B, Gorelick PB, Dichgans M; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822-38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8). PMID: 23867200; PMCID: PMC3714437.

33. Wardlaw JM, Makin SJ, Hernandez MCV, Armitage PA, Heye AK, Chappell FM. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimer's Dement.* 2017;13: 634-643. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.006>

ОСОБЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ХВОРОБИ МАЛИХ СУДИН У ПОХИЛОМУ ВІЦІ: КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ КОРЕЛЯЦІЇ

*О.В. Семьонова, Ю.І. Головченко,
І.М. Дикан, Л.А. Мироняк,
І.О. Кобзар, О.С. Закоморний,
О.В. Павлюк*

Рання діагностика церебральної хвороби малих судин (ЦХМС) хвороби в похилому віці є надскладним завданням через подібність її клініко-нейровізуалізаційних проявів до вікових змін та високий показник коморбідності з нейродегенеративними хворобами.

Мета роботи – визначити особливості ранніх нейропсихологічних та нейровізуалізаційних проявів ЦХМС, яка була вперше діагностована в похилому віці.

Матеріал та методи. Обстежено 37 пацієнтів похилого віку (ПВ: 60 – 75 р.) з артеріальною гіпертензією (АГ) 1–2 ст., I–II ст. і ЦХМС (жінок – 17 (45,9%), чоловіків – 220 (54,1%)). Контрольні групи: (КГ_{ПВ} – 20 практично здорових осіб похилого віку та гру-

па пацієнтів середнього віку (СВ: 44-59 р.) з АГ 1–2 ст., I–II ст. і ЦХМС) ідентичні за віком, гендерною належністю і загальною тривалістю освіти. Показники церебрального об'ємного кровотоку (TcVBF) визначено зі застосуванням ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС). МРТ (3Т) виконано в режимах: T1-2WI, DWI, 3D Brain FLAIR SHC, 3D tra, VEN BOLD, DTI medium iso SENSE. Нейропсихологічні дослідження проводили із застосуванням: опитувальника MoCA з оцінкою доменів EIS, VIS, AIS, LIS, MIS, OIS; MMSE; SSR і PhSR (Semantic and Phonetic Speech Rate); FAB (Fontal Assessment Battery).

Результати та їх обговорення. За допомогою модифікованої для ранніх стадій захворювання шкали обчислення тягаря церебральної хвороби малих судин (ТЦХМСр) встановлено, що єдиною відмінністю між пацієнтами із клінічною маніфестацією патологічного процесу в середньому і похилому віці є наявність лакунарних інфарктів у 16,2% старших хворих. Відносні зміни довізуальних маркерів ЦХМС (показники DTI – МРТ) у старших пацієнтів 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). Також виявлено суттєві відмінності впливу порушень процесів дифузії в білій речовині головного мозку на когнітивний статус пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку (акцентується на числі та рангу кореляцій). В основній групі хворих середнього віку виявлено 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 встановлених помірних кореляційних зв'язків досягла лише 21,4%, при мінімальному негативному $r_s = -0,45$.

Висновки. Визначені принципові відмінності клініко-нейровізуалізаційної маніфестації ЦХМС у похилому віці: відносно зменшення бальних оцінок когнітивних функцій до 73,0% (проти 91,2% в групі СВ); наявність ЛІ в переліку візуальних ознак ЦХМС; менш виразні, порівняно із СВ, зміни довізуальних (дифузійних) показників стану глибокої БРГМ; відсутність кореляцій-

них зв'язків для показників доменів MoCA, ТЦХМСр, FA і MD.

Ключові слова: церебральна хвороба малих судин, рання діагностика в похилому віці, когнітивні порушення, нейровізуалізаційні критерії.

FEATURES OF EARLY DIAGNOSIS OF CEREBRAL SMALL VESSELS DISEASE IN THE ELDERLY: CLINICAL NEUROVISUALIZATION CORRELATIONS

*O.V. Semonova, Yu.I. Golovchenko,
I.M. Dykan, L.A. Myronyak,
I.O. Kobzar, O.S. Zakomorny,
O.V. Pavliuk*

Early diagnosis of cerebral small vessels disease (CSVD) in the elderly is a daunting task due to the similarity of its clinical and neuroimaging manifestations to age-related changes and high comorbidity with neurodegenerative diseases.

The aim of the work is to determine the features of early neuropsychological and neuroimaging manifestations of CSVD, which was first diagnosed in old age.

Material and methods. 37 elderly patients (EP: 60-75 years) with arterial hypertension (AH) st. 1-2, stage I-II and CSVD (women – 17 (45.9%), men – 20 (54.1%)) were examined. Control groups: KG_{EP} – 20 practically healthy elderly people and a group of middle-aged patients (ME – 44-59 years) with AH st. 1-2, stage I-II and CSVD are identical in age, gender and general duration of education. Total Cerebral volume blood flow (TcVBF) was determined using duplex ultrasound (USDS). MRI (3T) was performed in the following modes: T1-2WI, DWI, 3D Brain FLAIR SHC, 3D tra, VEN BOLD, DTI medium iso SENSE. Neuropsychological

studies were performed using: MoCA questionnaire with evaluation of EIS, VIS, AIS, LIS, MIS, OIS domains; MMSE; SSR and PhSR (Semantic and Phonetic Speech Rate); FAB (Fontal Assessment Battery).

Results and discussion. Using the modified scoring system for determining the severity of the burden of cerebral small vessels disease (BCSVDearly), it was found that the only difference between patients with clinical manifestations of the pathological process in middle and old age is the presence of lacunar infarctions in 16.2% of elderly patients. The relative changes in pre-visual markers of CSVD (DTI - MRI) in older patients were less pronounced than in middle-aged patients (FA: up to -24.1% in fibers and up to -18.6% in ROI; MD: up to +14, 9% in fibers and + 18.2% in ROI). There are also significant differences in the influence of diffusion disorders in the white matter (WM) of the brain on the cognitive status of patients with CSVD of middle-aged and elderly (emphasis on the number and rank of correlations). In the group of middle-aged patients, 270 out of 280 (96.4%) possible correlations were identified, including 22.1% (60) of those classified as noticeable ($\geq +0.5 / \leq -0.5$). In older subjects, the proportion of established moderate correlations reached only 21.4%, with a minimum negative $r_s = -0.45$.

Conclusion. The principal differences of the clinical and neuroimaging manifestation of CSVD in the elderly were determined: the relative decrease in the scores of cognitive functions to 73.0% (against 91.2% in the ME group); the presence of LI in the list of visual signs of CSVD; less pronounced, compared to ME, changes in pre-visual (diffusion) indicators of the state of deep WM; no correlations for MoCA, BCSVDearly, FA and MD domains.

Key words: cerebrovascular disease, early diagnosis in the elderly, cognitive impairment, neuroimaging criteria.