

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЧИНЯК ОЛЬГА СЕРГІЇВНА**

УДК 616.89-008.454-071-053.9(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ДЕЯКИХ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ**  
**У ДИФЕРЕНЦІАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ВІКОЗАЛЕЖНИХ ДЕМЕНЦІЙ**

14.01.15 – нервові хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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



Ольга ЧИНЯК

Науковий керівник: Дубенко Ольга Євгеніївна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

**Чиняк О. С.** Діагностична значущість деяких інтерлейкінів у диференціальній діагностиці вікозалежних деменцій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 нервові хвороби. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена комплексному клініко-неврологічному, нейропсихологічному, імунологічному, генетичному та статистичному вивченню вікових нейрокогнітивних розладів. Зокрема, удосконаленню диференціально-діагностичної та діагностично-прогностичної тактики на підставі вивчення прозапальних цитокінів ІЛ-17А та ІЛ-23 та варіанту генотипу PSEN1. Вивчено клініко-нейропсихологічний статус пацієнтів з судинно-нейрокогнітивними розладами різного ступеня тяжкості. Проведено порівняльний аналіз чинників ризику розвитку нейрокогнітивних розладів у хворих з великим нейрокогнітивним розладом дегенеративної та судинної етіології (ВНКР) та малим когнітивним розладом різного генезу (МНКР).

Проведено обстеження 120 пацієнтів, зокрема 30 із великим нейрокогнітивним дегенеративним розладом (ВНКДР), 30 із великим нейрокогнітивним розладом судинної етіології (ВНКСР) та 30 із малим нейрокогнітивним розладом різної етіології. До контрольної групи увійшли 30 відносно здорових осіб.

Критеріями залучення у дослідження були: 1) письмова згода на участь у дослідженні пацієнта або опікуна; 2) наявність у хворого об'єктивного підтвердження нейрокогнітивного розладу за даними клініко-нейропсихологічного дослідження, які відповідають критеріям малого та великого нейрокогнітивних розладів; 3) наявність ознак цереброваскулярного

та нейрокогнітивного ураження головного мозку за даними клінічних та нейровізуалізаційних методів діагностики;

Критерії незалучення до дослідження: 1) відмова пацієнта від участі в дослідженні; 2) неможливість достатнього вербального контакту; 3) тяжка соматична патологія; 4) психічні розлади; 5) інші захворювання нервової системи (хвороба Паркінсона, лобно-темпоральна дегенерація, дисметаболічні енцефалопатії, демієлінізуювальні захворювання, травматичні ушкодження головного мозку, пухлини головного мозку та його оболонок, нейроінфекції, інтоксикації, зловживання алкоголем та інші); 6) приймання препаратів, що знижують когнітивні функції (нейролептики, бензодіазепіни, антидепресанти, барбітурати, протиепілептичні препарати); 7) наявний розлад свідомості.

**Методи дослідження:** клініко-неврологічні, психодіагностичні, нейрофізіологічні, нейровізуалізації (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія), біохімічні, імуноферментні, молекулярно - генетичні, статистичні.

За проведеного порівняльного аналізу чинників ризику відзначено: в пацієнтів із ВНКР різної етіології показники артеріального тиску ( $p < 0,0001$ ), тривалості АГ ( $p < 0,0001$ ), вмісту загального холестерину ( $p = 0,0013$ ) та ІМТ ( $p = 0,0053$ ;  $p < 0,0001$ ) були ймовірно вищими, ніж у групі хворих із МНКР та групою контролю. У хворих із МНКСР показники артеріального тиску ( $p < 0,0001$ ), вмісту загального холестерину ( $p = 0,0416$ ) та ІМТ ( $p < 0,0001$ ) були ймовірно вищими, ніж у групі із МНКДР.

За результатами всебічного комплексного нейропсихологічного обстеження були виявлені відмінності щодо когнітивних профілів: середній бал у хворих на ВНКР нижчий ніж у групі контролю, за шкалами: MMSE – ( $20,3 \pm 1,2$ ) ( $p < 0,0001$ ), MoCA – ( $18,2 \pm 1,4$ ) ( $p < 0,0001$ ) та FAB – ( $11,8 \pm 1,1$ ) ( $p = 0,0010$ ).

Під час зіставлення даних у підгрупах пацієнтів із ВНКДР та ВНКСП встановлено: хворі на ВНКСП мали менш виражені інтелектуально-мнестичні розлади. За шкалою MMSE в субтестах з орієнтації –  $(7,9 \pm 0,6)$  ( $p = 0,0053$ ) та пам'яті  $(1,3 \pm 0,1)$  ( $p = 0,0058$ ). За шкалою MoCA в субтестах з орієнтації –  $(4,3 \pm 0,63)$  ( $p = 0,0150$ ) та на «відстрочене відтворення»  $(2,6 \pm 0,6)$  ( $p = 0,0334$ ). За результатами тестування за шкалою FAB в субтестах «концептуалізація» –  $(2,0 \pm 0,44)$  ( $p = 0,0430$ ), «фонетична швидкість мови» –  $(2,2 \pm 0,3)$  ( $p = 0,0205$ ). За окремими субтестами шкали ADAS-cog найбільш вагомі відмінності встановлені в субтестах з орієнтації ( $p = 0,0335$ ), на завдання на повторення ( $p = 0,0418$ ), на розпізнавання слів ( $p = 0,0103$ ), на конструктивний праксис ( $p = 0,0278$ ), на здібності до розмовної мови ( $p = 0,0208$ ). Більше того, були вивчені особливості когнітивних профілів ВНКР за різних етіологічних варіантів за легкого й помірного ступенів тяжкості. Зокрема, за шкалою MMSE за легкого ступеня тяжкості у хворих на ВНКСП виявлені менш виражені розлади в орієнтації –  $(8,5 \pm 0,72)$  ( $p = 0,02$ ), пам'яті –  $(1,5 \pm 0,11)$  ( $p = 0,0432$ ) та «копіюванні» –  $(1,0 \pm 0,0)$  ( $p = 0,0046$ ); за шкалою MoCA, також спостерігали менш виражені розлади орієнтації –  $(4,86 \pm 0,34)$  ( $p = 0,0201$ ). Пацієнти з ВНКДР за субтестом «відстрочене відтворення» з урахуванням категоріальної підказки згадували менше слів –  $(1,87 \pm 0,34)$  порівняно з хворими з ВНКСП –  $(2,96 \pm 0,2)$  ( $p = 0,0056$ ). Пацієнти з ВНКСП мали нижчі показники за субтестом «увага та рахунок» –  $(2,73 \pm 0,44)$  ( $p = 0,0317$ ). За шкалою FAB хворі з ВНКДР мали вищі показники порівняно з хворими на ВНКСП  $(11,8 \pm 0,38)$  ( $p = 0,0171$ ), зокрема, за субтестами: «фонетична швидкість мови» –  $(2,6 \pm 0,5)$  ( $p = 0,0389$ ) та «концептуалізація» –  $(2,7 \pm 0,44)$  ( $p = 0,0095$ ). Під час аналізування окремих тестів шкали ADAS-cog у пацієнтів із ВНКДР за легкого ступеня тяжкості спостерігали найгірше виконання в завданнях на «конструктивний праксис» –  $(1,6 \pm 0,12)$  ( $p = 0,0146$ ), «згадування слів» –  $(6,0 \pm 0,25)$  ( $p = 0,0128$ ),

«розпізнавання слів» –  $(4,9 \pm 0,25)$  ( $p = 0,0050$ ) та «орієнтацію» –  $(3,8 \pm 0,4)$  ( $p = 0,0339$ ).

Таким чином, для хворих із ВНКР легкого ступеня тяжкості були характерними порушення щодо виконання методик на мнестичні функції, для ВНКСП за однакового ступеня на першому плані були порушення уваги та здатності до узагальнення. За проведеного подальшого аналізу хворих із ВНКДР та ВНКСП помірного ступеня тяжкості встановлено таке: за тестом МоСА, відзначали нижчі показники за субтестами «орієнтація» –  $(1,64 \pm 0,26)$  ( $p = 0,0366$ ), «відстрочене відтворення» –  $(0,71 \pm 0,27)$  ( $p = 0,0487$ ). За окремими тестами шкали ADAS-cog за помірного ступеня пацієнти мали гірші результати щодо виконання в завданнях на «згадування слів» –  $(7,8 \pm 0,36)$  ( $p = 0,0119$ ), «конструктивний праксис» –  $(3,5 \pm 0,51)$  ( $p = 0,0369$ ), «розпізнавання слів» –  $(7,5 \pm 0,51)$  ( $p = 0,0197$ ), «труднощі під час підбору слів» –  $(3,5 \pm 0,41)$  ( $p = 0,0417$ ) та «орієнтацію» –  $(5,9 \pm 0,2)$  ( $p = 0,0354$ ). Отже, в обстежених пацієнтів із ВНКДР помірного ступеня були виявлені більш значні порушення короткочасної пам'яті за однакового ступеня тяжкості когнітивних порушень у разі ВНКСП. За вираженого ВНКДР на ранній стадії переважали мнестичні розлади (погіршення функції пам'яті, переважно епізодичної), в той час як за ВНКСП – нейродинамічні (зміни виконавчих функцій).

За результатами нейрокогнітивного дослідження в групах пацієнтів з МНКДР та МНКСП було виявлено такі результати нейропсихологічного тестування. За шкалою MMSE у хворих з МНКСП та з МНКДР не спостерігали ймовірних розбіжностей загальної кількості балів ( $p = 0,6209$ ), проте, у хворих із МНКСП були відзначені значно нижчі результати за субтестом «увага та рахунок» ( $p = 0,0443$ ). За тестом МоСА хворі з МНКДР продемонстрували дещо гірший результат, ніж пацієнти з МНКСП ( $p = 0,0457$ ), за субтестом «відстрочене відтворення» ( $p = 0,0102$ ), пацієнти з МНКСП за субтестом «увага та рахунок» – ( $p = 0,0468$ ). Таким чином, під час

дослідження нейрокогнітивного профілю в пацієнтів з МНКДР переважали більш виражені розлади пам'яті, особливо відстроченого відтворення, у хворих із МНКСП – регуляторні когнітивні порушення (увага та рахунок, порушення планування та організації діяльності). Під час зіставлення даних проведеного дослідження за шкалою ADAS-cog у підгрупах пацієнтів із МНКР було отримано такі дані: пацієнти з МНКДР мали гірші результати щодо виконання в завданнях на «повторення слів» ( $p = 0,0069$ ) та «розпізнавання слів» ( $p = 0,0350$ ). Такі розлади зазвичай відображають порушення семантичних процесів. У цієї групи хворих виявляли ознаки «первинного» (гіпокампального) розладу пам'яті (зокрема, низьке та помилкове впізнавання). У пацієнтів із МНКСП спостерігали найнижчі бали за тестами «концентрація і відволікання» ( $p = 0,0468$ ), «закреслення цифр» ( $p = 0,0217$ ) та «проходження лабіринту» ( $p = 0,0015$ ). Під час зіставлення одержаних даних можна стверджувати, що пацієнти з МНКДР характеризувалися більш вираженими розладами короткочасної пам'яті (епізодичної) з порушенням запам'ятовування (відтворення, опосередкованого запам'ятовування та розпізнавання слів) та орієнтації, пацієнти з МНКСП порушенням концентрації уваги та зниженням швидкості процесу мислення.

За результатами проведеного порівняльного аналізу особливостей психоемоційної сфери за окремими доменами шкали NPI відмічено, що депресивні розлади були найпоширенішим симптомом у хворих із ВНКСП як за легкого ( $2,95 \pm 0,2$ ) ( $p = 0,0010$ ), так і за помірного ( $4,0 \pm 0,0$ ) ( $p = 0,0284$ ) ступеня тяжкості, ніж у разі ВНКДР. Депресивні прояви були поєднані з апатичними й виконавчими порушеннями та формували комплекс синдромів депресивно-апатично-виконавчої дисфункції, що мав більший ступінь розвитку в міру прогресування ступеня тяжкості когнітивного розладу. Також відзначали більш виражені апатичні розлади ( $p = 0,0412$ ), як за легкого – ( $2,78 \pm 0,42$ ) ( $p = 0,0376$ ), так і помірного ступеня тяжкості – ( $3,71 \pm 0,48$ )

( $p = 0,0447$ ), ажитацію та агресію за легкого ступеня тяжкості ( $1,6 \pm 0,42$ ) ( $p = 0,0458$ ). У хворих із ВНКДР за однакового ступеня тяжкості частіше спостерігали розлади сну – ( $2,12 \pm 0,3$ ) ( $p = 0,0479$ ), ( $3,92 \pm 0,26$ ) ( $p = 0,0038$ ), дратівливість / лабільність настрою – ( $1,25 \pm 0,36$ ) ( $p = 0,0462$ ). Загалом, більшість психоневрологічних симптомів частіше траплялася в пацієнтів із ВНКСР порівняно з пацієнтами з ВНКДР.

За результатами проведеного порівняльного аналізу особливостей психоемоційної сфери у підгрупах МНКР за окремими доменами шкали NPI було відмічено таке: пацієнти з МНКДР значно частіше демонстрували тривогу ( $p = 0,0040$ ) та дратівливість ( $p = 0,0013$ ) порівняно з групою МНКСР.

У підгрупах хворих із ВНКР різної етіології відзначено порушення функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS. Частіше спостерігалися у хворих із ВНКДР за легкого ступеня тяжкості та характеризувалися втратою виконання складних видів (інструментальної) активності з відносним збереженням активності догляду за собою, в пацієнтів із ВНКСР за помірного ступеня тяжкості – елементарних видів (базисної) повсякденної активності (одягання). У підгрупах хворих із МНКР різної етіології не було виявлено істотних порушень функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS, окрім відмінностей за субтестами шкал: «здатність робити покупки» ( $p = 0,0013$ ), «орієнтація в часі» ( $p = 0,0111$ ).

За результатами дослідження нейроімунного статусу у хворих із ВНКР та МНКР різної етіології виявлено таке: у хворих з ВНКР спостерігали 10-кратне підвищення вмісту прозапальних цитокінів порівняно з групою контролю – IL-17A ( $2,1 \pm 0,56$ ) пг/мл, IL-23 – ( $1,53 \pm 0,2$ ) пг/мл.

Дослідження прозапальних цитокінів у хворих із великим та малим нейрокогнітивним розладом різної етіології виявило: у хворих на ВНКДР був вірогідно вищим ( $13,11 \pm 5,11$ ), ніж у групі контролю ( $p = 0,0335$ ). Показники

концентрацій IL-17A у сироватці крові хворих із ВНКДР значне підвищення до (22,44 пг / мл) ( $p = 0,0481$ ), порівняно із хворими на ВНКСП та контролем ( $p = 0,0023$ ). При аналізі вмісту IL-23 в сироватці крові було відмічено вищий рівень IL-23 у сироватці крові хворих в I групі, ніж у групі контролю ( $35,75 \pm 15,2$ ) пг / мл, ( $p = 0,0265$ ). Істотних відмінностей у концентрації IL-23 у сироватці крові не спостерігалось у хворих на МНКР та у контролі, але значущі відмінності було виявлено між пацієнтами з МНКДР та контролем ( $p = 0,0019$ ) та групами пацієнтів з МНКДР та МНКСП ( $p = 0,0004$ ). Такі відмінності підтверджують, що МНКДР може бути ранньою стадією великого нейрокогнітивного розладу, а підвищення концентрації сироватки IL-17A та IL-23 в пацієнтів може бути додатковими маркерами ризику прогресування МНКДР до ВНКДР.

Таким чином, результати, які ми одержали, показали, що рівні прозапальних цитокінів (IL-17A та IL-23) були значно вищими в пацієнтів із ВНКДР порівняно з ВНКСП, це свідчило про активність запального процесу.

Застосування кореляційного аналізу в пацієнтів із ВНКДР виявило найвищі статистичні зв'язки між сироватковою концентрацією IL-23 та нейрокогнітивними шкалами: IL-23 / MMSE ( $r = -0,553$ ;  $p = 0,032$ ), в субтестах «пам'ять» ( $r = -0,566$ ;  $p = 0,030$ ) та «орієнтація» ( $r = -0,596$ ;  $p = 0,040$ ); IL-23 / MoCA, ( $r = -0,592$ ;  $p = 0,020$ ), в субтестах «відстрочене відтворення» ( $r = -0,641$ ;  $p = 0,010$ ) та «орієнтація» ( $r = -0,566$ ;  $p = 0,030$ ); IL-23 / ADAS-cog, ( $r = 0,760$ ;  $p = 0,001$ ), за розділами під тестів «завдання на повторення слів» ( $r = 0,775$ ;  $p < 0,001$ ), «завдання на розпізнавання слів» ( $r = 0,616$ ;  $p = 0,020$ ), «конструктивний праксис» ( $r = 0,651$ ;  $p = 0,010$ ), «орієнтація» ( $r = 0,684$ ;  $p = 0,010$ ) і «назва предметів та пальців» ( $r = 0,585$ ;  $p = 0,030$ ). За допомогою нашого дослідження виявлений зв'язок між тяжкістю когнітивних порушень і рівнем прозапальних маркерів, припускаючи, що запалення спричиняє когнітивний спад у пацієнтів із ВНКДР та свідчить про його важливу роль у патогенезі цього захворювання.



За результатами проведеного аналізу поліморфізму гена PSEN1 між пацієнтами ВНКР із різним ступенем тяжкості достовірної відмінності не виявили (гомозигота OR = 100%), що свідчить про відсутність впливу цього генетичного маркера на клінічну характеристику ВНКДР внаслідок хвороби Альцгеймера.

Проте, зв'язок між більшістю поліморфізмів гену PSEN1 з ризиком розвитку ВНКДР залишається і досі не яким. Для кращого розуміння генетичних чинників ризику розвитку ВНКДР потрібні широкомасштабні дослідження для підтвердження асоціацій. Окрім цього, подальші дослідження повинні враховувати вплив чинників ризику та генетичних взаємодій.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в наступному. Вперше одержанні нові дані про особливості когнітивного профілю і функціональних порушень в пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом залежно від етіології (ВНКДР і ВНКСР) та ступенем вираженості нейрокогнітивного дефіциту. В проведеному дослідженні значно розширенні уявлення про роль нейрогенного запалення у розвитку нерокогнітивних розладів судинного та нейрокогнітивного генезу. Вперше визначені та проаналізовані значення рівнів IL-17A та IL-23, а також їх співвідношення у сироватці у хворих з когнітивними порушеннями різного генезу. Вперше досліджена частота гена PSEN1 в українській популяції в пацієнтів з нейрокогнітивним розладом.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані дані щодо особливостей когнітивних порушень на підставі обстеження за шкалами MMSE, MoCA, FAB, ADAS-cog, шкалою ішемії Хачинського, шкалами BADLS, NPI, GDS, а також урахування цих особливостей дозволять визначати не лише ступінь когнітивного зниження, а й можуть відігравати роль у диференціальній діагностиці ВНКДР та ВНКСР.

Визначення в сироватці крові IL-17A та IL-23 у хворих із ВНКР і МНКР дозволить лікарям-невропатологам, психіатрам, терапевтам

підвищити рівень ранньої діагностики когнітивних порушень у пацієнтів із цереброваскулярною та нейродегенеративною патологіями.

Результати комплексного клінічно-неврологічного, нейропсихологічного, імунологічного, генетичного дослідження впроваджено в клінічну практику лікувально-профілактичних закладів Міністерства охорони здоров'я України.

**Ключові слова:** великий нейрокогнітивний дегенеративний розлад, хвороба Альцгеймера, великий нейрокогнітивний судинний розлад, малий нейрокогнітивний розлад, IL-17A, IL-23, PSEN1.

## ANNOTATION

***Chyniak O.S. Diagnostic significance of some interleukins in the differential diagnosis of age-related dementias.*** – Qualification scientific paper, the manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Science in specialty 14.01.15 – Nervous diseases. – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2024.

The research is devoted to complex clinical-neurological, neuropsychological, immunological, genetic and statistical study of age-related cognitive disorders. In particular, the improvement of differential diagnostic and diagnostic-prognostic tactics based on the study of the variant genotype PSEN1 and proinflammatory cytokines IL-17A and IL-23. The clinical and neuropsychological status of patients with vascular and neurodegenerative cognitive disorder of varying severity has been studied. A comparative analysis of risk factors for the development of cognitive disorder in patients with age-related major neurocognitive disorder of degenerative and vascular etiology (MNCDD and MNCVD) and mild neurocognitive disorder of various origins (MLNCD).

A study was conducted on 120 patients, including 30 with major neurodegenerative disorder due to AD (MNCDD), 30 with major cognitive disorder of vascular etiology (MNCVD) and 30 with mild cognitive disorder (MLNCD) of various etiologies. The control group included 30 relatively healthy individuals.

The criteria for inclusion in the study were: 1) written consent to participate in the study of the patient or caregiver; 2) the presence of the patient's objective confirmation of cognitive disorder according to clinical and

neuropsychological studies that meet the criteria for mild and major cognitive disorder; 3) the presence of signs of cerebrovascular and neurodegenerative brain damage according to clinical and neuroimaging diagnostic methods;

Exclusion criteria: 1) refusal of the patient to participate in the study; 2) the impossibility of sufficient verbal contact; 3) severe somatic pathology; 4) mental disorders; 5) other diseases of the nervous system (Parkinson's disease, fronto-temporal degeneration, dysmetabolic encephalopathies, demyelinating diseases, traumatic brain injury, tumors of the brain and its membranes, neuroinfections, intoxications, alcohol abuse and others); 6) taking drugs that reduce cognitive function (neuroleptics, benzodiazepines, antidepressants, barbiturates, antiepileptics), 7) disorder of consciousness.

**Research methods:** clinical-neurological, psychodiagnostic, neurophysiological, neuroimaging (computed tomography, magnetic resonance imaging), biochemical, enzyme-linked immunosorbent assay, molecular genetic, statistical.

During the comparative analysis of risk factors, the following was noted: in patients with MNCDD of various etiologies, blood pressure indicators ( $p < 0.0001$ ), duration of hypertension ( $p < 0.0001$ ), total cholesterol content ( $p = 0.0013$ ) and BMI ( $p = 0.0053$ ;  $p < 0.0001$ ) were probably higher than in the group of patients with MLNCD and the control group. Blood pressure ( $p < 0.0001$ ), total cholesterol content ( $p = 0.0416$ ) and BMI ( $p < 0.0001$ ) were probably higher in patients with MNCVD than in the group with MLNCDD.

According to the results of a comprehensive neuropsychological examination, differences in cognitive profiles were found: the average score in patients with MNCDD is lower than in the control group, according to the

following scales: MMSE - ( $20.3 \pm 1.2$ ) ( $p < 0.0001$ ), MoCA - ( $18.2 \pm 1.4$ ) ( $p < 0.0001$ ), and FAB - ( $11.8 \pm 1.1$ ) ( $p = 0.0010$ ).

When comparing the data in the subgroups of patients with MNCDD and MNCVD, it was established: patients with MNCVD had less pronounced intellectual-mnemonic disorders. According to the MMSE scale in the orientation subtests - ( $7.9 \pm 0.6$ ) ( $p = 0.0053$ ) and memory ( $1.3 \pm 0.1$ ) ( $p = 0.0058$ ). According to the MoCA scale in orientation subtests - ( $4.3 \pm 0.63$ ) ( $p = 0.0150$ ) and on "delayed reproduction" ( $2.6 \pm 0.6$ ) ( $p = 0.0334$ ). According to the results of testing on the FAB scale in the "conceptualization" subtests - ( $2.0 \pm 0.44$ ) ( $p = 0.0430$ ), "phonetic speech speed" - ( $2.2 \pm 0.3$ ) ( $p = 0.0205$ ). According to individual subtests of the ADAS-cog scale, the most significant differences were established in the subtests for orientation ( $p = 0.0335$ ), for repetition tasks - ( $p = 0.0418$ ), for word recognition - ( $p = 0.0103$ ), for constructive praxis - ( $p = 0.0278$ ), on the ability to speak - ( $p = 0.0208$ ). Moreover, the peculiarities of the cognitive profiles of MNCDD with different etiological options at mild and moderate degrees of severity were studied. In particular, according to the MMSE scale with a mild degree of severity, less pronounced disorders in orientation were found in patients with MNCVD - ( $8.5 \pm 0.72$ ) ( $p = 0.0200$ ), memory - ( $1.5 \pm 0.11$ ) ( $p = 0.0432$ ) and "copying" - ( $1.0 \pm 0.0$ ) ( $p = 0.0046$ ); according to the MoCA scale, less pronounced orientation disorders were also observed - ( $4.86 \pm 0.34$ ) ( $p = 0.0201$ ). According to the subtest "delayed reproduction" taking into account the categorical prompt, patients with MNCDD remembered fewer words - ( $1.87 \pm 0.34$ ) compared to patients with MNCVD - ( $2.96 \pm 0.2$ ) ( $p = 0.0056$ ). Patients with MNCVD had lower scores on the subtest "attention and calculation" - ( $2.73 \pm 0.44$ ) ( $p = 0.0317$ ). According to the FAB scale, patients with MNCDD had higher indicators

compared to patients with MNCVD ( $11.8 \pm 0.38$ ) ( $p = 0.0171$ ), in particular, according to the subtests: "phonetic speech speed" - ( $2.6 \pm 0.5$ ) ( $p = 0.0389$ ) and "conceptualization" - ( $2.7 \pm 0.44$ ) ( $p = 0.0095$ ). During the analysis of individual tests of the ADAS-cog scale, the worst performance of tasks for "constructive praxis" - ( $1.6 \pm 0.12$ ) ( $p = 0.0146$ ), "word recall" - ( $6.0 \pm 0.25$ ) ( $p = 0.0128$ ), "word recognition" - ( $4.9 \pm 0.25$ ) ( $p = 0.0050$ ) and "orientation" - ( $3.8 \pm 0.4$ ) ( $p = 0.0339$ ).

Thus, for patients with a mild degree of severity, violations in the performance of techniques for mnemonic functions were characteristic, for patients with a similar degree of the same degree, violations of attention and the ability to generalize were in the foreground. During the further analysis of patients with MNCDD and MNCVD of moderate severity, the following was established: according to the MoCA test, lower indicators were noted in the subtests "orientation" - ( $1.64 \pm 0.26$ ) ( $p = 0.0366$ ), "delayed reproduction" - ( $0.71 \pm 0.27$ ) ( $p = 0.0487$ ). According to separate tests of the ADAS-cog scale at a moderate degree, patients had worse results in performing tasks on "word recall" - ( $7.8 \pm 0.36$ ) ( $p = 0.0119$ ), "constructive praxis" - ( $3.5 \pm 0.51$ ) ( $p = 0.0369$ ), "recognition of words" - ( $7.5 \pm 0.51$ ) ( $p = 0.0197$ ), "difficulties during word selection" - ( $3.5 \pm 0.41$ ) ( $p = 0.0417$ ) and "orientation" - ( $5.9 \pm 0.2$ ) ( $p = 0.0354$ ). Therefore, more significant short-term memory impairments were found in the examined patients with moderate degree of MNCDD for the same degree of severity of cognitive disorders in the case of MNCVD. Mnestic disorders (deterioration of memory function, mainly episodic) predominated in the early stage of pronounced MNCDD, while neurodynamic disorders (changes in executive functions) prevailed in MNCVD.

According to the results of a neurocognitive study, the following results of neuropsychological testing were found in the groups of patients with MLNCDD and MLNCVD. According to the MMSE scale, there were no probable differences in the total number of points in patients with MLNCVD and MLNCDD ( $p = 0.6209$ ), however, significantly lower results were noted in patients with MLNCVD in the subtest "attention and calculation" ( $p = 0.0443$ ). According to the MoCA test, patients with MLNCDD showed a slightly worse result than patients with MLNCVD ( $p = 0.0457$ ), according to the subtest "delayed reproduction" ( $p = 0.0102$ ). Patients with MLNCVD according to the subtest "attention and calculation" – ( $p = 0.0468$ ). Thus, during the study of the neurocognitive profile, more pronounced memory disorders, especially delayed reproduction, prevailed in patients with MLNCDD, while in patients with MLNCVD - regulatory cognitive disorders (attention and calculation, impaired planning and organization of activities). When comparing the data of the conducted study according to the ADAS-cog scale in the subgroups of patients with MLNCD, the following data were obtained: patients with MLNCDD had worse results in performing the tasks of "repetition of words" ( $p = 0.0069$ ) and "recognition of words" ( $p = 0.0350$ ). Such disorders usually reflect disorders of semantic processes. This group of patients showed signs of "primary" (hippocampal) memory disorder (in particular, low and false recognition). Patients with MLNCVD had the lowest scores on the tests "concentration and distraction" ( $p = 0.0468$ ), "crossing out numbers" – ( $p = 0.0217$ ) and "passing the maze" – ( $p = 0.0015$ ). When comparing the obtained data, it can be stated that patients with MLNCDD were characterized by more pronounced disorders of short-term memory (episodic) with impaired memory (reproduction, indirect memory and recognition of words) and orientation, patients

with MLNCVD by impaired concentration and a decrease the speed of the thinking process.

According to the results of a comparative analysis of the features of the psycho-emotional sphere according to individual domains of the NPI scale, it was noted that depressive disorders were the most common symptom in patients with MNCVD both for mild ( $2.95 \pm 0.2$ ) ( $p = 0.0010$ ) and moderate ( $4.0 \pm 0.0$ ) ( $p = 0.0284$ ) of severity than in the case of MNCDD. Depressive manifestations were combined with apathetic and executive disorders and formed a complex of depressive-apatetic-executive dysfunction syndromes, which had a greater degree of development as the severity of the cognitive disorder progressed. More pronounced apathetic disorders ( $p = 0.0412$ ) were also noted, both for mild – ( $2.78 \pm 0.42$ ) ( $p = 0.0376$ ) and moderate severity – ( $3.71 \pm 0.48$ ) ( $p = 0.0447$ ), agitation and aggression with a mild degree of severity ( $1.6 \pm 0.42$ ) ( $p = 0.0458$ ). Sleep disorders of the same degree of severity were more often observed in patients with MNCDD - ( $2.12 \pm 0.3$ ) ( $p = 0.0479$ ), ( $3.92 \pm 0.26$ ) ( $p = 0.0038$ ), irritability / lability mood – ( $1.25 \pm 0.36$ ), ( $p = 0.0462$ ). In general, most psychoneurological symptoms occurred more frequently in patients with MNCVD compared to patients with MNCDD.

According to the results of a comparative analysis of the features of the psycho-emotional sphere in the subgroup according to individual domains of the NPI scale, the following was noted: patients with MLNCDD significantly more often demonstrated anxiety ( $p = 0.0040$ ) and irritability ( $p = 0.0013$ ) compared to the group of MLNCVD.

In subgroups of patients with MNCDD of various etiologies, impairment of functional activity in everyday life according to the BADLS scale was noted.



They were observed more often in patients with mild severity and were characterized by the loss of performance of complex types of (instrumental) activity with relative preservation of self-care activity, in patients with moderate severity - elementary types of (basic) everyday activity (dressing).

In the subgroups of patients with MLNCD of different etiology, no significant violations of functional activity in everyday life were found according to the BADLS scale, except for differences in the subtests of the scales: "ability to make purchases" ( $p = 0.0013$ ), "orientation in time" ( $p = 0.0111$ ).

With the help of a study of the neuroimmune status in patients with MNCDD and MNCVD of different etiology, the following was found: in MNCDD patients, a 10-fold increase in the synthesis of pro-inflammatory cytokines was observed compared to the control group, IL-17A ( $2.1 \pm 0.56$ ) pg/ml, IL -23 – ( $1.53 \pm 0.2$ ) pg/ml. The study of pro-inflammatory cytokines in patients with major and minor cognitive impairment of various etiologies revealed that it was significantly higher in patients with MNCDD ( $13.11 \pm 5.11$ ) than in the control group ( $p = 0.0335$ ). Indicators of concentrations of IL-17A in the blood serum of patients with MNCDD significantly increased to ( $22.44$  pg / ml) ( $p = 0.0481$ ), compared to patients with MNCVD and controls ( $p = 0.0023$ ). When analyzing the content of IL-23 in blood serum, a higher level of IL-23 in the blood serum of patients in the I group than in the control group was noted ( $35.75 \pm 15.2$ ) pg / ml, ( $p = 0.0265$ ). No significant differences in serum IL-23 concentrations were observed between patients with MLNCD and controls, but significant differences were found between patients with MLNCDD and controls ( $p = 0.0019$ ) and groups of patients with MLNCDD and MLNCVD ( $p = 0.0004$ ). Such differences confirm that MLNCDD may be an early stage of a major neurocognitive disorder, and

elevated serum concentrations of IL-17A and IL-23 in patients may be additional risk markers for the progression of MLNCDD to MNCDD.

Thus, the results we obtained, that the levels of detected pro-inflammatory cytokines (IL-17A and IL-23) were significantly higher in patients with MNCDD compared to MNCVD and MLNCD, this indicated the activity of the inflammatory process.

The use of correlation analysis in patients with MNCDD revealed the highest statistical relationships between the serum concentration of IL-23 and neurocognitive scales: IL-23 / MMSE ( $r = -0.553$ ;  $p = 0.032$ ), in subtests "memory" ( $r = -0.566$ ;  $p = 0.030$ ) and "orientation" ( $r = -0.596$ ;  $p = 0.040$ ); IL-23 / MoCA, ( $r = -0.592$ ;  $p = 0.020$ ), in the subtests "delayed reproduction" ( $r = -0.641$ ;  $p = 0.010$ ) and "orientation" ( $r = -0.566$ ;  $p = 0.030$ ); IL-23 / ADAS-cog, ( $r = 0.760$ ;  $p = 0.001$ ), according to sub-test sections "word repetition task" ( $r = 0.775$ ;  $p < 0.001$ ), "word recognition task" ( $r = 0.616$ ;  $p = 0.020$ ), "constructive praxis" ( $r = 0.651$ ;  $p = 0.010$ ), "orientation" ( $r = 0.684$ ;  $p = 0.010$ ) and "naming objects and fingers" ( $r = 0.585$ ;  $p = 0.030$ ). Our study revealed a relationship between the severity of cognitive impairment and the level of pro-inflammatory markers, suggesting that inflammation causes cognitive decline in patients with MNCDD and suggests its important role in the pathogenesis of this disease.

According to the results of the analysis of the polymorphism of the presenilin 1 gene (PSEN1) between patients with MNCD with different degrees of severity, no probable difference was found (homozygous OR = 100%), which indicates the absence of the influence of this genetic marker on the clinical characteristics of a major neurocognitive disorder. However, the relationship

between most polymorphisms of the PSEN1 gene and the risk of developing MNCD remains unclear. A better understanding of the genetic risk factors for the development of MNCDD requires large-scale studies to confirm associations. In addition, further studies should consider the influence of risk factors and genetic interactions.

The scientific novelty of the obtained results is as follows. For the first time, new data were obtained on the peculiarities of the cognitive profile and functional disorders in patients with major cognitive disorder, depending on the etiology (MNCDD and MNCVD) and the degree of severity of the cognitive deficit. The study significantly expanded the understanding of the role of neurogenic inflammation in the development of neurocognitive disorders of vascular and neurocognitive genesis. For the first time, the values of IL-17A and IL-23 levels, as well as their ratio in the serum of patients with cognitive disorders of various genesis, were determined and analyzed. For the first time, the frequency of the PSEN1 gene was investigated in the Ukrainian population in patients with neurocognitive disorders.

Practical significance of the obtained results. The results of the obtained studies can be used in the clinical and functional diagnosis of cognitive disorders in the case of major cognitive impairment due to Alzheimer's disease, major vascular cognitive disorder, and mild cognitive disorder. Determination of interleukins IL-17A and IL-23 in blood serum in patients with major and minor cognitive disorders will allow neuropathologists, psychiatrists, therapists to increase the level of early diagnosis of cognitive disorders in patients with cerebrovascular and neurodegenerative pathologies.

The results of a complex clinical-neurological, neuropsychological, immunological, genetic study were implemented in the clinical practice of medical and preventive institutions of the Ministry of Health of Ukraine.

*Key words:* major neurocognitive degenerative disorder, Alzheimer's disease, mild neurocognitive disorder, major neurocognitive vascular disorder, IL-17A, IL-23, PSEN1.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Dubenko OE, Chyniak OS, Potapov OO. Levels of proinflammatory cytokines IL-17A and IL-23 in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and vascular dementia. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;LXXIV(1):68-71. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
2. Чиняк ОС. Структура нейрокогнітивних розладів у хворих з віковозалежними деменціями. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2020;8(4):360-368. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
3. Чиняк ОС. Особливості психоневрологічних та функціональних порушень у пацієнтів з великим когнітивним розладом різної етіології. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2020;4(40):70-77. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
4. Chyniak OS, Dubenko OE., Potapov OO. Relationship between decreased of cognitive functions and level of proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and mild cognitive disorder. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2021;9(3):247-255. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
5. Chyniak OS. Features of neurocognitive impairments in patients with mild cognitive disorder of different etiology. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2022;10(4):351-359. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Дубенко ОЄ, Чиняк ОС. Нейропсихологічний профіль когнітивних порушень у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, судинною деменцією та помірними когнітивними розладами. Український неврологічний журнал. 2017;3:64. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*
7. Дубенко ОЄ, Чиняк ОС, Неволіна ТВ. Порівняльна характеристика профілю когнітивних порушень у пацієнтів з вікозалежними деменціями. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2018;2:76. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*
8. Чиняк ОС. Запалення як центральний механізм при хворобі Альцгеймера, роль цитокінів. Збірник праць II Науково-практичної конференції студентів та молодих учених за міжнародної участі «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації». 2020:223. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*
9. Чиняк ОС. Оцінка чинників ризику розвитку когнітивних порушень у хворих з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією. Південна фундація медицини. 2020:67-69. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*
10. Чиняк ОС. Порівняльна характеристика чинників ризику у хворих з малим когнітивним розладом. Львівська медична спільнота. 2020;85-87. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне*

*аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

11. Чиняк ОС. Порівняльна клініко-неврологічна характеристика хворих з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією. Київський медичний науковий центр. 2020:78-80. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*
12. Chyniak OS. Neuropsychological profile of cognitive impairment in patients with moderate cognitive impairment and vascular dementia. Biomedical perspectives. 2019:42. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*
13. Chyniak OS. Association of the 429T/G of the PSEN1 gene in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. Biomedical perspectives. 2020;45. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*
14. Чиняк ОС, Дубенко ОЄ. Асоціація с.429 T/G гену PSEN1 у хворих з малим когнітивним розладом різної етіології та хворобою Альцгеймера. Збірник праць III науково-практичної конференції за міжнародної участі «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція». 2020;326. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

## ЗМІСТ

С.

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	27
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	39
1.1. Сучасний погляд на діагностику та диференціальну діагностику нейрокогнітивних вікових розладів .....	39
1.2. Роль генетичних чинників та інших чинників ризику у розвитку вікових нейрокогнітивних розладів.....	48
1.3. Роль прозапальних механізмів та судинних чинників у розвитку нейрокогнітивних розладів.....	54
Висновки до розділу 1.....	65
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1. Клінічна характеристика обстежених груп.....	67
2.2. Методи дослідження.....	74
2.2.1. Нейропсихологічне обстеження хворих.....	74
2.2.2. Нейровізуалізаційне дослідження головного мозку .....	80
2.2.3. Імунологічні дослідження .....	82
2.2.4. Молекулярно-генетичні дослідження .....	87
2.2.5. Методи статистичного аналізу.....	89
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ЧИННИКІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ВІКОЗАЛЕЖНИМИ НЕЙРОКОГНІТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ (ВНКДР Й ВНКСП) ТА МНКР.....	91



Висновки до розділу 3.....	99
<b>РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛИКИМ НЕЙРОТИВНИМ РОЗЛАДОМ .....</b>	<b>101</b>
4.1. Клініко-неврологічна характеристика пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом.....	101
4.2. Нейропсихологічний профіль пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом.....	107
Висновки до розділу 4.....	127
<b>РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МАЛИМ НЕЙРОКОГНІТИВНИМ РОЗЛАДОМ.....</b>	<b>132</b>
5.1. Клініко-неврологічна характеристика пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом.....	132
5.2. Нейропсихологічний профіль пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом .....	135
Висновки до розділу 5.....	149
<b>РОЗДІЛ 6. ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ РІВНІВ ІЛ-17А ТА ІЛ-23 ТА PSEN1 У ХВОРИХ ІЗ ВІКОЗАЛЕЖНИМИ НЕЙРОКОГНІТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ .....</b>	<b>152</b>
6.1 . Оцінка рівнів ІЛ-17А та ІЛ-23 в групах пацієнтів із великим та малим нейрокогнітивним розладом різної етіології.....	152
6.2. Дослідження зв'язку між ураженням когнітивних функцій та рівнем прозапальних цитокінів в пацієнтів з великим та малим нейрокогнітивним розладом .....	158
6.3 . Молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму гену PSEN1 у хворих із вікозалежними нейрокогнітивними розладами.....	162

Висновки до розділу 6.....	165
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	167
ВИСНОВКИ.....	181
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	184
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	185
ДОДАТКИ.....	220

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

ВНКДР – великий нейрокогнітивний дегенеративний розлад

ВНКР – великий нейрокогнітивний розлад

ВНКСР – великий нейрокогнітивний судинний розлад

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

КТ – комп'ютерна томографія

МНКДР – малий нейрокогнітивний дегенеративний розлад

МНКР – малий нейрокогнітивний розлад

МНКСР – малий нейрокогнітивний судинний розлад

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ППС – поведінкові та психологічні симптоми

А – аденін

А $\beta$  – бета-амілоїд

ADASCog – шкала оцінювання хвороби Альцгеймера (англ. Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive)

APP – амілоїдний білок-попередник (англ. Amyloid Precursor Protein)

APOE – аполіпопротеїн Е

APOE $\epsilon$ 4 – аполіпопротеїн Е епсілон 4

BADLS – поведінковий опитник (англ. Bristol activities of Daily Living Scale)

С – цитозин

CDR – шкала клінічного оцінювання деменції (англ. Clinical Dementia Rating)

ELISA – імуноферментний аналіз (англ. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

FAB – батарея лобної дисфункції (англ. Frontal Assessment Battery)

G – гуанін

GDS – гериатрична шкала депресії (англ. Geriatric Depression Scale)

IL – інтерлейкін

MMSE – коротка шкала дослідження психічного статусу (англ. Mini-Mental State Examination)

MoCA – Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (англ. Montreal Cognitive Assessment)

NPI – нейропсихіатричний опитник (англ. Neuropsychiatric Inventory)

PCR – полімеразна ланцюгова реакція (англ. Polymerase Chain Reaction)

PSEN1 – пресенілін 1 (англ. presenilin 1)

PSEN2 – пресенілін 2 (англ. presenilin 2)

SNP – поліморфізм поодиноких нуклеотидів (англ. Single Nucleotide Polymorphism)

СПЕКТ – однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (англ. Single-Photon Emission Computed Tomography)

T – тимін

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, на цей час у світі на нейрокогнітивні розлади страждають близько 24 мільйонів осіб, і ця цифра подвоїться до 2040 року, досягнувши загалом 131,8 мільйона осіб в усьому світі, та збільшиться втричі до 2050 року й становитиме 135 мільйонів [1, 2]. Важливість цієї проблеми обумовлена значним зростанням кількості осіб похилого віку [3]. Поширеність деменції швидко збільшується: приблизно з 2–3 % серед осіб віком 70–75 років до 20–25 % серед осіб віком 85 років і старших [4]. Визначення деменції було оновлено в нових критеріях DSM-5 як великий нейрокогнітивний розлад (ВНКР). Критерії DSM-5 для великого нейрокогнітивного розладу додатково розмежовують 13 етіологічних підтипів, які вказують на можливу етіологію розлад.

Найпоширенішими причинами ВНКР є великий нейрокогнітивний дегенеративний розлад (ВНКДР) та великий нейрокогнітивний судинний розлад (ВНКСР), які виявляють приблизно в кожній десятій особі похилого віку [5]. Нейропсихологічна оцінка відіграє важливу роль у процесі діагностики та диференціальної діагностики когнітивних порушень. До найбільш часто використовуваних інструментів когнітивного скринінгу відносять шкалу дослідження психічного статусу (MMSE) та Монреальську шкалу оцінювання когнітивних функцій (MoCA). MoCA оцінює більш широкий спектр когнітивних здібностей, забезпечуючи високу чутливість для виявлення малого нейрокогнітивного розладу (МНКР). Когнітивна підшкала ADAS-cog вважається стандартним інструментом в клінічних дослідженнях хворих на великий нейрокогнітивний розлад легкого та помірного ступеня. Проте, діагностика залишається досить складною, через різноманітність симптомів, які досить важко розмежовувати на початкових

стадіях когнітивних порушень та не достатньо детально вивчено відмінності між когнітивними профілями ВНКДР та ВНКСР залежно від етіології та не визначено особливості за різного ступеня тяжкості. Також відносно вивчена проблема взаємозв'язку когнітивних і емоційних порушень різного генезу. Здебільшого в пацієнтів із ВНКР зі зниженням пізнавальної здатності розвиваються зміни в настрої, сприйнятті, мисленні й особистості. Останнім часом психоневрологічні симптоми все частіше визнають важливими клінічними ознаками великого когнітивного розладу, а Міжнародною психогеріатричною асоціацією визначені як поведінкові та психологічні симптоми (ППС) великого когнітивного розладу. Нині недостатньо вивчено зв'язок між великим когнітивним розладом і психоневрологічними порушеннями. Деякі дослідження довели, що психоневрологічні симптоми поширені як у пацієнтів із ВНКДР, так і в пацієнтів з ВНКСР. Проте в літературі описано лише незначну кількість невеликих досліджень у осіб із ВНКСР та ВНКДР, які засвідчили досить суперечливі результати. Окрім того, у цих дослідженнях діагностичні критерії ВНКДР і ВНКСР та методи оцінки психоневрологічних проявів здебільшого залишаються не чітко визначеними. Також у прогресуванні когнітивного погіршення спостерігають поступову втрату таких необхідних для самостійного функціонування основних видів активності в повсякденному житті, як годування, одягання, купання та пересування. Тому раннє розпізнавання ППС важливі, оскільки симптоми погіршують якість життя пацієнтів, сприяючи швидшому прогресуванню когнітивного та функціонального зниження і, як наслідок, ранньої смертності хворих. Отже, знання про частоту, тяжкість ППС і функціональних розладів цих поширених типів великого когнітивного розладу є ваговими для їх корекції та лікування.

На сьогодні попри наявні діагностичні критерії диференціальна діагностика цих форм залишається досить складною [6, 7]. Це зумовлено відсутністю лабораторних діагностичних маркерів та поєднаністю чинників

ризик розвитку, таких як вік, рівень освіти, наявність судинних захворювань, варіанти генотипу пресеніліну 1 (PSEN1) та ін. [7, 8, 9].

PSEN1 вважають одним з встановлених генетичних чинників ризику ВНКДР [10]. Ген істотно впливає на вираженість патологічних змін у головному мозку, призводить до підвищеного ризику розвитку ВНКДР [11]. Зазначається, що цей ризик залежить від демографічних чинників, включаючи статеві, етнічні та географічні особливості [12]. Крім того, в дослідженнях останнього десятиліття було встановлено, що в патогенетичних механізмах розвитку ВНКДР та ВНКСП відіграє роль нейрогенне запалення, що призводить до підвищеного рівня прозапальних цитокінів, інтерлейкінів (IL) у мозку, які синтезуються активованою мікроглією [13]. Вважають, що ендогенним чинником, що активує мікроглію, є позаклітинний  $\beta$ -амілоїд. На початкових етапах захворювання активація мікроглії відіграє захисну роль, перешкоджаючи утворенню амілоїдних бляшок [14, 15]. Проте в разі подальшого розвитку захворювання виникають дисфункція мікроглії, 2,5-кратне підвищення синтезу прозапальних цитокінів і пригнічення генів, залучених до процесу елімінації (фагоцитоз)  $\beta$ -амілоїду [16].

У науковій літературі обговорюють питання про можливий зв'язок запалення з системними реакціями уродженого імунітету (у кров'яному руслі) [17]. У низці досліджень було виявлено підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові пацієнтів із ВНКДР та ВНКСП [18, 19]. Проте є дані про його зниження та відсутність змін порівняно з контролем [19]. Розбіжності щодо результатів можуть бути пояснені відмінностями в групах обстежуваних пацієнтів, наприклад, із різними критеріями залучення, розміром вибірки, стадією захворювання, проявами коморбідності.

Останнім часом виявлений підвищений інтерес до ролі IL-17A та IL-23 в патогенезі ВНКР. Дослідження показали, що вони діють на множинні

резидентні клітини центральної нервової системи та підвищують нейрозапальну реакцію. Проте їх роль при ВНКДР та ВНКСР залишається невизначеною та суперечливою.

Отже, з'ясування питання про наявність запальних маркерів ІЛ-17А та ІЛ-23 у крові пацієнтів із ВНКДР та ВНКСР є надзвичайно важливим, оскільки їх ідентифікація може поліпшити точність діагностики й забезпечити лабораторний моніторинг прогресування захворювання. Крім того, виявлення маркерів системного запалення може сприяти ранній діагностиці когнітивних порушень унаслідок ВНКДР і формуванню груп ризику розвитку цього захворювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з науковим планом науково-дослідної роботи кафедри нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, медичної психології, професійних хвороб Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (СумДУ) та є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи «Предиктори ефективності превентивного лікування мігрені залежно від клінічного перебігу та психоемоційних особливостей хворих» (номер державної реєстрації 0117U004939). Автор був співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

**Мета дослідження:** Оптимізувати діагностику та диференціальну діагностику великого нейрокогнітивного розладу та малого нейрокогнітивного розладу на підставі дослідження концентрації маркерів запалення в плазмі крові інтерлейкіна-17А (ІЛ-17А) та інтерлейкіна-23 (ІЛ-23) й з'ясувати їх роль у формуванні залежних від віку когнітивних порушень.



**Завдання дослідження:**

1. Провести порівняльний аналіз чинників ризику розвитку нейрокогнітивних порушень у хворих із віковими нейрокогнітивними розладами (ВНКДР і ВНКСП) та малим нейрокогнітивним розладом (МНКР).
2. Визначити порівняльні особливості когнітивних порушень у пацієнтів із великим та малим нейрокогнітивним розладом різної етіології залежно від ступеня тяжкості та форми когнітивного дефіциту.
3. Дослідити порівняльні особливості психоемоційних та функціональних порушень у хворих із великим та малим нейрокогнітивними розладами різної етіології залежно від ступеня тяжкості когнітивного дефіциту.
4. Дослідити рівні IL-17A та IL-23 у хворих із великим та малим нейрокогнітивними розладами різної етіології та встановити їх диференціально-діагностичне й прогностичне значення.
5. Вивчити поліморфізм гена PSEN1 у хворих із великим та малим нейрокогнітивними розладами.

*Об'єкт дослідження* — великий нейрокогнітивний розлад судинного та дегенеративного генезу та малий нейрокогнітивний розлад.

*Предмет дослідження* — прозапальні цитокіни IL-17A та IL-23 в діагностиці, диференціальній діагностиці та прогнозуванні розвитку великого та малого нейрокогнітивних розладів.

**Методи дослідження:** клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічні шкали: коротка шкала дослідження психічного статусу (MMSE), Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (MoCA), батарея лобної дисфункції (FAB), субшкала Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-cog), клінічна шкала оцінювання деменції (CDR), шкала ішемії Хачинського, Бристольська шкала активності в повсякденному житті (BADLS), нейропсихіатричний опитник (NPI) та геріатрична шкала депресії з 30 запитань (GDS); нейровізуалізації: комп'ютерна томографія

(КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ); лабораторні методи: загальний холестерин, цитокіни ІЛ-17А та ІЛ-23 (метод імуноферментного аналізу), ген PSEN1 (молекулярно-генетичний метод). Статистичні методи одержаних даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше досліджено рівні прозапальних цитокінів ІЛ-17А та ІЛ-23 в сироватці крові у пацієнтів з великим та малим нейрокогнітивним розладами залежно від ступеня вираженості когнітивного дефіциту та етіології МНКР – дегенеративного та судинного. Продемонстрована їх диференціально-діагностична роль при судинному та дегенеративному ВНКР. Доведено, що концентрації ІЛ-17А та ІЛ-23 в сироватці крові у хворих з ВНКР були достовірно вищими в порівнянні не тільки з групою контролю, а також з групою пацієнтів з МНКР. Концентрації ІЛ-17А та ІЛ-23 були достовірно вищими у хворих з ВНКДР в порівнянні з ВНКСР. Встановлено, що пацієнти з малим нейрокогнітивним дегенеративним розладом (МНКДР) мали вищий рівень концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-17А та ІЛ-23 порівняно з групою контролю та пацієнтами з малим нейрокогнітивним судинним розладом (МНКСР). Це дозволяє розглядати ці лабораторні показники як додаткові маркери ризику трансформації МНКДР у ВНКДР.

Виявлений взаємозв'язок між концентрацією ІЛ-23 на нейрокогнітивними шкалами MMSE, MoCA та ADAS-cog, який був особливо тісний в субтестах «пам'ять», «орієнтація», «конструктивний праксис».

Вперше вивчено особливості психоемоційної сфери та функціональні порушення у пацієнтів з ВНКР та МНКР залежно від етіології. У пацієнтів з ВНКСР депресивні розлади були найпоширенішим симптомом як за легкого, так і за помірного ступеня тяжкості, ніж при ВНКДР, також виражені апатичні розлади, ажитація та агресія. У хворих з ВНКДР за однакового ступеня тяжкості частіше – розлади сну, дратівливість/лабільність настрою.

Встановлено, що пацієнти з МНКДР значно частіше демонстрували тривогу та дратівливість порівняно з групою МНКСР.

Розширено уявлення про особливості когнітивного профілю у пацієнтів з ВНКР та МНКР в залежності від етіології та стадії захворювання. Встановлено, що на ранній стадії ВНКДР переважали просторові та мнестичні розлади, при ВНКСР – порушення виконавчих функцій, але вже на помірної стадії захворювання ці відмінності ставали стертими. У пацієнтів з МНКДР переважали виражені розлади короткочасної епізодичної пам'яті з порушенням запам'ятовування, у пацієнтів з МНКСР – регуляторні когнітивні розлади – зниження концентрації уваги, швидкості процесу мислення, порушення планування та організації діяльності.

Доповнено наукові дані щодо відмінностей функціональних порушень у повсякденному житті – функціональні порушення відзначалися частіше у хворих з ВНКДР вже за легкого ступеня тяжкості і характеризувались втратою здатності виконання більш складних інструментальних задач.

Вперше досліджено частоту гена PSEN1 в українській популяції у пацієнтів з ВНКР та МНКР з різним ступенем тяжкості, встановлено, що зв'язку PSEN1 з ризиком розвитку ВНКР та МНКР не виявлено (гомозигота OR=100%).

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані дані щодо особливостей когнітивних порушень на підставі обстеження за шкалами MMSE, MoCA, FAB, ADAS-cog, шкалою ішемії Хачинського, шкалами BADLS, NPI, GDS, а також урахування цих особливостей дозволять визначати не лише ступінь когнітивного зниження, а й можуть відігравати роль у диференціальній діагностиці ВНКДР та ВНКСР.

Визначення в сироватці крові IL-17A та IL-23 у хворих із ВНКР і МНКР дозволить лікарям-невропатологам, психіатрам, терапевтам

підвищити рівень ранньої діагностики когнітивних порушень у пацієнтів із цереброваскулярною та нейродегенеративною патологіями.

**Впровадження результатів дослідження у практику та навчальний процес.** Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри неврології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (акт впровадження від 30.06.2021 року) і кафедри нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, медичної психології, професійних хвороб Медичного інституту СумДУ (акт впровадження від 02.07.2021 року), а також клінічну практику КНП «Міська багатoproфільна лікарня № 18» ХМР (акт впровадження від 25.01.2022 року).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Навчально-наукового медичного інституту СумДУ. Дисертантка самостійно провела патентно-інформаційний пошук, проаналізувала наукову літературу з вивчення цієї проблеми, визначила актуальність теми, разом із науковим керівником сформулювала мету й завдання дослідження, розробила та спланувала методологію дослідження. Дисертантка особисто провела відбір тематичних хворих, виконала клініко-неврологічне, психодіагностичне обстеження, проаналізувала результати лабораторних, інструментальних, біохімічних методів дослідження, здійснила статистичне оброблення та аналізування результатів дослідження, сформулювала висновки і впровадила практичні рекомендації. Підготувала до друку наукові праці, презентувала одержані результати у вигляді доповідей на вітчизняних і міжнародних наукових конференціях.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи були презентовані на науково-практичних форумах: науково-практичній конференції за міжнародної участі «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи» (м. Київ, 12–13 жовтня 2017 р.), науково-практичній конференції за міжнародної участі «Первинна медична

допомога: сучасні технології діагностики, лікування та профілактики» (м. Харків, 4–5 жовтня 2018 р.), International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical perspectives» (Sumy, October 16–18, 2019, October 20–22, 2020), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної неврології» (м. Харків, 12–13 березня 2020 р.), II науково-практичній конференції студентів та молодих учених за міжнародної участі «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 15 травня 2020 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (м. Одеса, 15–16 травня 2020 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (м. Львів, 22–23 травня 2020 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук» (м. Київ, 5–6 червня 2020 р.), III науково-практичній конференції за міжнародної участі «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 19 листопада 2020 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, із яких 1 стаття в журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, 4 статті у фахових періодичних наукових виданнях, внесених до переліку наукових фахових видань України, та 9 тез доповідей у матеріалах конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено українською мовою на 227 сторінках друкованого тексту. Вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел й додатків. Роботу ілюстровано 32 таблицями та 20 рисунками. Список

використаної літератури містить 303 джерела (31 – кирилицею, 272 – латиницею).

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Сучасний погляд на діагностику та диференціальну діагностику нейрокогнітивних вікових розладів.

Когнітивні розлади залишаються однією з основних причин інвалідності осіб похилого віку у всьому світі. Все більше пацієнтів з вираженими когнітивними порушеннями, потребують постійної тривалої соціальної та медичної допомоги, що вимагає великих економічних витрат, як з боку держави, так і зі сторони родичів хворих [20, 21, 22].

Актуальність проблеми поширення синдрому підкреслюють результати багатьох досліджень [23, 24, 25, 27]. Згідно з епідеміологічними даними частота нейрокогнітивних порушень зростає зі збільшенням віку: від 2 % в популяції до 65 років до 20 % в осіб у віці 80 років і старше. Серед осіб старше 65 років приблизно у 9 % – малі когнітивні порушення, у 5 % - виражені [28, 29].

Найпоширенішою за частою формою виникнення великих нейрокогнітивних розладів у людей похилого віку є ВНКДР внаслідок хвороби Альцгеймера, на який доводиться 60-80 % всіх випадків захворювання [30, 31, 32, 33]. Інші форми зустрічаються рідше, великий нейрокогнітивний судинний розлад 35-40 % та з тільцями Леві 7-25 % випадків відповідно. В останні роки, як показують патоморфологічні дослідження досить часто спостерігаються змішані форми, виявляються у 10-25 % випадків [34, 35].

Оскільки зміни у головному мозку починаються задовго до появи клінічних симптомів запитання ранньої діагностики та нозологічної

диференціації нейрокогнітивних розладів є найбільш актуальною проблемою сучасної неврології та залишається предметом наукових досліджень [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44].

По-перше, це обґрунтовано тим, що у 55 % пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом протягом трьох років, і у 80 % протягом шести років розвивається великий нейрокогнітивний розлад [45, 46]. По-друге, за оцінками рання і точна діагностика може заощадити до \$ 7,9 трлн на медичних витратах і послугах у всьому світі [47, 48, 49, 50, 51].

Проте, діагностика залишається досить складною, через різноманітність симптомів, які досить важко розмежовувати на початкових стадіях когнітивних порушень та “забудькуватості” при нормальному старінні [52, 53, 54, 55].

Однак, останніми роками був досягнутий значний прогрес в розумінні патогенезу і діагностики когнітивних розладів, зокрема ВНКДР та пов’язаних з ним розладів [56].

З огляду на те, що захворювання має багатофакторний характер, клінічна діагностика є винятковою, на даний час основна увага приділяється аналізу біомаркерів спинномозкової рідини, таких як  $\beta$ -амілоїд і тау, зокрема когнітивних порушень за ВНКДР, які можуть передувати настанню захворювання, так званої продромальної фази [56, 57, 59]. Амілоїд  $\beta$  (A $\beta$ 1-42) є одним з найбільш вивчених біомаркерів за ВНКДР. Відзначено, його концентрація у спинномозковій рідині знижується на 40-50 % за 25 років до появи перших симптомів. Також підтверджено, що A $\beta$ 1-42 у CSF має кореляційний зв’язок з тяжкістю когнітивних порушень [58, 60, 61].

Білок тау – другий ключовий біомаркер. В проведеному дослідженні було показано трьох кратне підвищення у CSF тау-білка у хворих із ВНКДР [62, 63, 64, 65, 66]. Вважається найбільш перспективним визначення в лікворі є концентрація тотального тау-білка (фосфо-тау181) та фрагмента  $\beta$ -амілоїда [67, 68, 69]. Крім того, вивчались окремі форми тау-білка. Встановлено, три



типи фосфорильованого (p $\tau$ au) тау-білка (p-thr231, p-ser199, p-thr181), які були підвищені у хворих з великим та малим нейрокогнітивними розладами (ВНКДР та МНКР) [70, 71, 72, 74]. Керівництво Європейської федерації неврологічних товариств рекомендують використовувати біомаркери спинномозкової рідини для диференціальної діагностики у випадку типового або атипичного вираженого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера [73].

Отже, виявлення біомаркерів tau й p $\tau$ au не лише забезпечує більш вищу чутливість та специфічність для діагностики когнітивних порушень, але також вказує на більш вищу швидкість прогресування від малого до великого нейрокогнітивного розладу.

Окрім тау-білку та A $\beta$ 1-42 в ліквородіагностиці великого нейрокогнітивного розладу розглядалися також нейрональні та синаптичні білки [74, 75, 76]. За даними білок візинін 1 (VLP-1) є маркером руйнування нейронів, був ймовірно вищий в CSF у хворих на великий нейрокогнітивний розлад [77, 78].

Нейрофіламенти, структурні компоненти аксонів, використовуються для проведення диференціального діагнозу між нейрокогнітивними розладами судинної етіології та ВНКДР [79, 80]. Відзначено, рівень їх експресії був значно вищим в осіб із ВНКДР [81, 82].

Зміни у ліпідному спектрі є встановленим біомаркером нейрокогнітивних захворювань [83]. У дослідженні специфічних маркерів тяжкості ВНКДР, зокрема активних форм кисню, показано порушення балансу окислення та антиокислених систем, що своєю чергою викликає оксидативні ураження білків, ліпідів та нуклеїнових кислот [84, 85].

В якості біомаркерів оксидативного стресу визначають рівень ліпідних перекисей за допомогою газової хроматографії та / або мас-спектрометрії. Частіше проводиться кількісне визначення ізопростанів (продукти перекисного окислення жирних кислот), з'єднань 8,12-ізо-iPF2 $\alpha$ -

VI (IPF2A). Встановлено їх підвищені концентрації у хворих з великим нейрокогнітивним розладом за ВНКДР в головному мозку, в лікворі та у плазмі крові [86]. Виявлено кореляційний зв'язок між вмістом IPF2A та концентрацією загального tau-білку [87].

В цей час вважається що запалення, зокрема реакція клітин мікроглії та астроцитів відіграє важливу роль у розвитку вікових нейрокогнітивних порушень [88, 89]. Активно ведуться дослідження щодо виявлення й оцінювання запальних й імуносупресивних біомаркерів, їх ідентифікація дозволить розробити методи лікування й оцінити та скоректувати їх з урахуванням прогресу захворювання. Такі прозапальні цитокіни як IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , S100B,  $\alpha$ 1-АСТ та iNOS підтверджені в якості потенційних біомаркерів за ВНКДР [90].

Таким чином, аналіз біохімічних та молекулярних біомаркерів надає унікальну можливість дослідження основних патофізіологічних механізмів нейродегенерації, забезпечуючи тим самим додаткову цінність діагностики, прогнозування та терапевтичної стратегії.

Для підвищення точності прижиттєвої диференціальної діагностики найпоширеніших форм нейрокогнітивних розладів ВНКДР внаслідок хвороби Альцгеймера та великого судинної етіології, пропонується поєднувати клінічний, клініко-психопатологічний, нейропсихологічний, нейровізуалізаційні та генетичні методи дослідження [91].

У сучасній візуалізації нині більше уваги приділяється визначенню підтипу когнітивного розладу. Структурна візуалізація істотно допомагає з'ясувати причину виникнення когнітивних порушень, та покращує діагностичну вірогідність клінічного діагнозу у 30 % випадків [92].

На сьогодні провідне значення надається методам нейровізуалізації – комп'ютерній томографії (КТ) або магнітно-резонансній томографії (МРТ) та рекомендується Американською академією неврології в рамках досліджень осіб з підозрою на виражений нейрокогнітивний розлад (ВНКДР, ВНКСП)

[92]. Переглянуті діагностичні критерії для продромального великого нейрокогнітивного розладу й малого нейрокогнітивного порушення, включають атрофію скроневих часток та гіпокампу, яка вважається показником регіонального пошкодження нейронів. Клінічно та невропатологічно підтверджено використовувати для візуальної оцінювання цих структур шкалу медіальної скроневої атрофії [93, 94]. Результати багатьох досліджень показали її істотну здатність у диференціальній діагностиці осіб з нейрокогнітивними розладами за ВНКДР та ВНКСП. Шкала медіальної скроневої атрофії також є предиктором переходу від малого до вираженого нейрокогнітивного розладу [95, 96, 97].

За результатами численних функціональних досліджень МРТ під час виконання завдань на пам'ять в пацієнтів з клінічним вираженим нейрокогнітивним розладом виявили зміни в задньомедіальній корі, включаючи прекунус та задню поясну звивину, які є вибірково уразливими до раннього відкладення амілоїду [98, 99, 100]. Ці ділянки також відіграють ключову роль в кодуванні пам'яті. Для когнітивних розладів внаслідок ВНКСП характернішими ознаками є ураження судинної системи, наявність церебральних інфарктів та асиметричність церебральної атрофії [101]. Ураження білої речовини лейкоареоз – некротичні зміни у білій речовині головного мозку, характеризується демієлінізацією, втратою аксонів, астрогліозом й активацією мікроглії в білій речовині. Ці зміни відбуваються в глибокій білій речовині й запасних U-волокнах. За даними МРТ лейкоареоз виявляється практично у всіх хворих із нейрокогнітивним розладом судинного генезу [102].

Магнітно-резонансна морфометрія (Vbm), метод, який дозволяє дослідити фокусні відмінності в анатомії мозку білої та сірої речовини, на основі МРТ-зображень, та є корисним для диференціації когнітивних порушень ВНКДР від інших нейродегенеративних захворювань [103, 104, 105]. У нещодавньому проведеному метааналізі за участі 272 хворих на

великий нейрокогнітивний розлад виявлено зниження об'ємних показників в структурах лівої пара гіпокампальної звивини, лівої та правої скроневих часток та задньої частини мозолистого тіла [106, 107].

На цей час можна безпосередньо візуалізувати амілоїд в головному мозку за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) – цей метод візуалізації є перевіреним та надійним для виявлення патології великого нейрокогнітивного розладу *in vivo* на різних стадіях захворювання [108, 109]. Амілоїдні ПЕТ-зображення оцінюють за поглинанням кортикального індикатора в характерних ділянках розподілу амілоїду. Флорбетапір18F, флорбетабен 18F, та флютеметамол 18F схвалені FDA в якості індикатора діагностики когнітивного порушення за ВНКДР [110]. Встановлено в осіб із ВНКДР поглинання трасера у 2 рази нижче в порівнянні з іншими видами виражених нейрокогнітивних розладів [111]. Нещодавній метааналіз показав 95 % чутливість позитивного ПЕТ-сканування амілоїду у прогнозуванні конверсії від малого нейрокогнітивного розладу у великий альцгеймерівського типу [112].

Візуалізація за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT) надає цінну інформацію щодо основних патологічних процесів у мозку, ще до появи перших клінічних симптомів, й ранньої діагностики ВНКДР, та прогнозування прогресування ВНКДР в осіб з МНКР [113]. В проведеному великому дослідженні було показано, SPECT-зображення мозку відрізняє депресію від великого нейрокогнітивного розладу з точністю 86 % [114].

Такі методи, як дифузійно-тензорна візуалізація й вдосконалена трактографія, також є корисними додатковими методами дослідження, вказати на ступінь дезінтеграції волоконних трактів і нейронних мереж – істотно сприяють ранньому виявленню когнітивних порушень [115]. Використання молекулярних *in vivo* амілоїдних візуалізуючих агентів таких як сполуки Pittsburgh-B (PiB) та маркери нейродегенерації, такі як фтор-2-

дезоксид-D-глюкоза (FDG) також використовуються для виявлення ранніх патологічних процесів за ВНКДР та ВНКСП [116]. Проведені дослідження продемонстрували двобічне виражене зниження у тім'яно-скроневих зонах у хворих із нейрокогнітивними порушеннями за ВНКДР. За судинних когнітивних розладів гіпометаболізм частіше відзначався в проекції лобної кори, субкортикальних відділах та базальних ядрах, зокрема у хвостатому ядрі [117].

ЕЕГ має не менш диференціально-діагностичну значущість при виражених когнітивних порушеннях [118]. За великого нейрокогнітивного розладу на ЕЕГ характерно помірне уповільнення біоелектричної активності навіть на пізній стадії захворювання, тоді як при лобно-скроневої дегенерації унікальною ознакою є нормальна картина біоелектричної активності мозку [119].

Нейропсихологічна оцінка є важливим доповненням до нейровізуалізаційних обстежень в клінічній діагностиці когнітивних порушень. До найбільш часто використовуваних інструментів когнітивного скринінгу відносять шкалу дослідження психічного статусу (MMSE) та Монреальську шкалу оцінювання когнітивних функцій (MoCA). МоСА оцінює більш широкий спектр когнітивних здібностей, забезпечуючи високу чутливість для виявлення малого когнітивного порушення [120, 121, 122]. Когнітивна під шкала шкали оцінювання хвороби Альцгеймера (ADAS-cog) вважається стандартним інструментом в клінічних дослідженнях хворих на великий нейрокогнітивний розлад легкого та помірного ступеня [123, 124]. В наукових дослідженнях для оцінювання великого нейрокогнітивного розладу широкого використання набули шкали деменції Матиса, CDT, Mini-cog, Addenbrookes cognitive assessment та шкала загальних порушень (GDS) [124, 125, 126].

Клінічна оцінка когнітивних здібностей в пацієнтів повинна враховувати короткочасну й довготривалу пам'ять, увагу й концентрацію,

орієнтацію у місці та часі, праксис, мову та виконавчі функції. Виявлення різних профілів порушення пам'яті є корисним для диференціальної діагностики.

Дані свідчать проте, що нейродегенеративний процес нейрокогнітивного розладу за ВНКДР зазвичай починається в медіальних ділянках скроневих часток, як гіпокамп та пара гіпокампальна звивина, до подальшого розповсюдження на тім'яну й скроневу асоціативні ділянки. Тому характерним основним клінічним симптомом раннього когнітивного порушення ВНКДР є епізодичне порушення пам'яті. За результатами проведеного дослідження Національним інститутом з проблем старіння (NIA), Піттсбург, було виявлено, що порушення епізодичної пам'яті в пацієнтів спостерігалися за 10 років до передбачуваної появи симптомів захворювання [126].

Оптимальним для виявлення порушення пам'яті за ВНКДР є методики оцінювання вербального запам'ятовування: тест 5 слів, тест 10 слів [127].

Іншим поширеним симптомом, є дефіцит виконавчих функцій. Пацієнти починають зазнавати труднощів з виконанням складних завдань, таких як праця й управління грошовими коштами, приготування їжі.

Натомість великий нейрокогнітивний розлад судинної етіології характеризується раптовим початком, та схожодібним перебігом захворювання. Характерні коливання, зниження когнітивних функцій з нетривалим регресом до звичного рівня. Щодо ранньої стадії нейрокогнітивного порушення судинного генезу досить частими симптомами є порушення виконавчих навичок, нетримання сечі, псевдобульбарний параліч та апатія [128]. ВНКДР прогресує з посиленням артеріальної гіпертензії та генералізацією атеросклерозу [129].

У проведеному дослідженні нейропсихологічного дефіциту продемонстровано, що пацієнти з великим нейрокогнітивним розладом судинного генезу більш схильні до порушень виконавчих функцій, в той час,

як хворі із ВНКДР продемонстрували вираженіші порушення за тестами епізодичної пам'яті, особливо з затримкою відповіді [130].

Для скринінгового дослідження нейрокогнітивних порушень внаслідок ВНКСП та ВНКДР рекомендовано використовувати такі нейропсихологічні тести: “малювання годинника”, тест 5 слів, мовної активності, тест на зорову пам'ять з оцінкою віддаленого розпізнавання та відтворення.

Також під час діагностики нейрокогнітивних порушень необхідно проводити оцінку наявних супутніх захворювань, пов'язаних з когнітивними розладами. Сенільна депресія часто супроводжується когнітивною дисфункцією, та помилково діагностується як рання стадія вираженого нейрокогнітивного розладу. Депресія може маскуватися під когнітивний розлад, проте, вони можуть співіснувати, або депресія може передувати когнітивним порушенням [131, 132, 133]. Для виміру рівня депресії та тривоги рекомендовано використовувати шкали суб'єктивної самооцінювання, наприклад GDS [134, 135].

Традиційно в клініці нейрокогнітивних порушень основну увагу надають оцінці поведінкових розладів [136, 137]. Оцінюють такі симптоми: галюцинації, марення, апатію, тривогу, дратівливість, збудження та агресію, неадекватну рухову поведінку.

Таким чином, нейропсихологічна оцінка є надзвичайно корисною для виявлення, діагностики та лікування когнітивних розладів. Когнітивний профіль може допомогти як в диференціальній діагностиці когнітивних порушень різної етіології, так і в диференціюванні нормального старіння від малого нейрокогнітивного розладу.

Важливе місце в диференціальній діагностиці ВНКДР займають методи нейровізуалізації (МРТ, КТ) [138]. Не менш важлива роль психодіагностичних методик в оцінці психічного статусу, особливо когнітивних функцій та афективних розладів для верифікації діагнозу великого розладу за ВНКДР та ВНКСП.

## 1.2 Роль генетичних чинників та інших чинників ризику у розвитку вікових нейрокогнітивних порушень

Дослідження останніх десятиліть правдиво встановили роль спадкової схильності, як одного з найважливіших й незалежних чинників ризику розвитку нейрокогнітивних порушень [139]. Були виявлені мутації більше ніж у двадцяти різних генах, які мають зв'язок із ВНКДР та ВНКСП [140, 141, 142].

Серед основних важливих генетичних чинників особливу увагу сьогодні приділяють найбільш вивченому гену АРОЕ [143, 144, 145]. Він локалізується на 19 хромосомі, кодує 34kDa глікопротеїн та аполіпопротеїн Е, має захисну, протизапальну та відновні властивості. Крім того, АРОЕ є компонентом ліпопротеїдів високої та дуже низької щільності, приймає участь у розподілі холестерину в крові та контролі рівня ліпідів у головному мозку [146]. Існує три алелі гена АРОЕ,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  та  $\epsilon 4$ , які розрізняються амінокислотними залишками у двох позиціях білка. Активність АРОЕ білку залежить від алельного стану його гена [147].

Установлено, що наявність алеля аполіпопротеїн Е epsilon 4, підвищує ризик розвитку вікових нейрокогнітивних розладів та корелює зі збільшенням кількості амілоїдної й невротичної патології в неокортексі [148, 149, 150, 151]. Також, виявлено кореляцію між генотипом АРОЕ та щільністю амілоїдної бляшки в пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом. Кількість амілоїдних відкладень у носіїв генотипу  $\epsilon 4 / \epsilon 4$  на 30–40 % вище ніж у носіїв з генотипами  $\epsilon 3 / \epsilon 4$  та  $\epsilon 3 / \epsilon 3$  [152, 153].

Подальшими дослідженнями, проведеними в гендерній китайській популяції продемонстровано значний вплив варіанту генотипу АРОЕ на рівень когнітивних показників у чоловіків, особливо на увагу та мовні когнітивні домени [154].



Нещодавній мета-аналіз робіт щодо взаємозв'язку поліморфізму гена APOE й схильністю до великого нейрокогнітивного розладу та судинного генезу в китайській популяції засвідчив, що носійство ізоваріанту  $\epsilon 4$  або  $\epsilon 4 / \epsilon 4$  в значній мірі підвищує ризик розвитку когнітивного дефіциту [154]. Водночас значно знижена частота алеля  $\epsilon 2$ APOE як в пацієнтів із ВНКДР, так із ВНКСП [155]. Передбачається, що алель  $\epsilon 2$  має протективні властивості та асоційований зі зниженим ризиком ВНКДР сприяє розвитку захворювання у більш пізньому віці [156]. Підтверджено також зв'язок поліморфізму гена APOE за ВНКДР в індійській етнічній групі, частота  $\epsilon 4$ -алеля була значно вищою серед пацієнтів із ВНКДР порівняно з контрольною групою [156]. За результатами проведеного аналізу генотипів матричних металопротеїназ (MMP), в осіб з когнітивним порушенням за ВНКСП та ВНКДР було виявлено асоціацію лише із ВНКДР, які несли алель  $\epsilon 4$  APOE [157].

За останні десятиріччя проведено низку досліджень які ідентифікували зв'язок раннього початку великого нейрокогнітивного розладу із трьома рідкісними формами мутацій в генах APP (амілоїдний білок-попередник), PSEN1 (presenilin 1) й PSEN2 (presenilin 2), на долю яких припадають близько 5 % випадків [158, 159, 160, 161, 162, 163]. APP розщеплюється альфа та гамма секретазами для утворення пептидів амілоїду- $\beta$  (A $\beta$ ), який є основним компонентом позаклітинної амілоїдної бляшки. PSEN1 є частиною комплексу  $\gamma$ -секретази який розщеплює трансмембранні білки типу 1, зокрема, включаючи APP. PSEN2 є близьким гомологом PSEN1, його мутації призводять до збільшення продукування A $\beta$ 42, що є головною ознакою у мозку пацієнтів з раннім та пізнім початком великого нейрокогнітивного когнітивного розладу [164]. Крім того, мутації PSEN2 мають тісний зв'язок з іншими деменціями, включаючи лобово-скроневу деменцію та деменцію з тільцями Леві.

Деякі дослідження засвідчують, що мутації пресеніліну за ВНКДР змінюють внутрішньоклітинне сигналізування кальцію, що у свою чергу

призводить до агрегації А $\beta$ , утворення мозкових бляшок та до подальшої загибелі нейронів [165, 166 167, 168, 169].

У серії корейських випадків ВНКДР для оцінювання генетичної взаємодії цих генів проведений систематичний аналіз мутацій показав відсутність місенс мутацій в генах APP та виявив місенс мутації PSEN1, що виникли на ранній стадії ВНКДР [164]. Подібні результати були характерні й для фінської етнічної групи [170].

Також існують неоднозначні повідомлення щодо мутації PSEN1 в італійській популяції, С алель асоційований зі зниженим ризиком ВНКДР серед носіїв алеля APOE [171]. Натомість не виявлено жодного зв'язку між алелем 1 PSEN1 та алелем А антихімотрипсину, як за ВНКДР, так і за ВНКСР [172]. Більше того, за результатами генотипування в японських пацієнтів із ВНКСР не було знайдено жодної асоціації з поліморфізмом PSEN1[173].

За проведеного скринінгу на мутації в генах PSEN1, в корейських пацієнтів з клінічно діагностованою сімейною формою раннього ВНКДР було виявлено шість патогенних мутацій в гені PSEN1. Два патогенні варіанти p.Glu120Lys і p.Ser170Phe, й чотири ймовірно патогенні варіанти p.Thr119Ile, p.Tyr159Cys, p.Leu282Pro та p.Ala285Ser [174].

На сьогодні описано понад 200 мутацій в PSEN1, проте мутації в PSEN2 зустрічаються досить рідко. Більшість мутацій PSEN2 виявлено в європейських та африканських популяціях.

Крім того, в рамках досліджень геномної асоціації виявлено декілька генів, які можуть бути потенційними чинниками ризику розвитку ВНКДР: кластерин (CLU), рецептор комплемента 1 (CR1), фосфатидилінозитол, який зв'язує білок агрегата клатрина (PICALM) та рецептор, який пов'язаний з сортиліном (SORL1) [175].

CLU, також відомий як аполіпопротеїн J (APOJ), що розташований на короткому плечі 8 хромосоми, кодує молекулу ліпідного транспорту, здатну

зв'язувати А $\beta$  пептид, подібний до АРОЕ. Вченими було зроблено припущення, що CLU бере участь у транспортуванні А $\beta$  пептиду як з, так і в головний мозок. Натомість у проведеному дослідженому поліморфізму гену CLU у російській популяції, у групах контролю та з в групах із великим нейрокогнітивним розладом не було виявлено ймовірної статистичної асоціації із ВНКДР [176, 177]. Однак неможливо виключити можливості взаємодії генотипів гена CLU та АРОЕ у розвитку великого нейрокогнітивного розладу. Так, дослідженнями Yang et al. був підтверджений зв'язок поліморфізму поодиноких нуклеотидів (SNPs) в CLU та PICALM, що надало переконливі докази асоціації із ВНКДР [178, 179].

За подальших досліджень групою вчених було підтверджено роль CLU у патогенезі ВНКДР, приймаючи участь за допомогою модуляції експресії генів або впливом на пошкодження яке викликане експресією білка [180, 181].

PICALM є ключовим компонентом клатрин-опосередкованого ендоцитозу. Він розташований на короткому плечі 11 хромосоми та кодує однойменний білок протеїн агрегат клатринфосфатидилінозитол. Вважається, що він приймає участь в синаптичному вивільненні нейромедіаторів та внутрішньоклітинному обігу [182].

За результатами проведеного дослідження Wei Xu, Lan Tan et al., одержано переконливі дані, що PICALM має вплив на ризик розвитку виражених когнітивних порушень за ВНКДР шляхом модуляції продукції, транспортування та кліренсу пептиду  $\beta$ -амілоїду (A $\beta$ ) [183].

CR1 розташований на 1 хромосомі, продукує компонент комплекта (3b / 4b) рецептора 1, який є основним рецептором білка комплекта C3b та зв'язується із A $\beta$  пептидом. Вважається, за допомогою цього механізму він сприяє кліренсу пептиду А $\beta$  та має вплив на ризик розвитку когнітивних порушень за ВНКДР. Мембранний глікопротеїн CR1 опосередковує

зв'язування клітин із імунними комплексами або його частинками, які активують систему комплементу [184].

Дослідження великої асоціації геному серед населення Бельгії, Фінляндії, Італії, Кореї та Іспанії підтвердили доказ асоціації CLU й CR1 із ВНКДР [185, 186]. Однак, іншими дослідженнями, проведеними в Китайській популяції не було виявлено значної різниці між групами контролю та зі спорадичною хворобою Альцгеймера (СХА) [187, 188]. Таким чином, зв'язок між SNP в рамках PICALM, CR1 із СХА повинний бути вивчений в різних етнічних групах.

Також, нещодавні дослідження виявили додаткові нові гени, які можуть бути залучені до розвитку вираженого нейрокогнітивного розладу із пізнім початком захворювання, такі як тригерний рецептор, виражений на мієлоїдних клітинах 2 (TREM2) й кластері диференціювання 33 (CD33) [189].

TREM2, тригерний рецептор, в мозку експресується головним чином мікроглією. Однак його функцію не достатньо вивчено, ймовірно він сприяє виживанню мікроглії, проліферації й фагоцитозу, роблячи його важливим для життєздатності клітини та нормальної імунної функції головного мозку. Нові дані, одержані в результаті аналізування зв'язування із білками, свідчать про те, що АРОЕ зв'язується із ліпопротеїнами, які містять TREM2 й АРОЕ у мозку та на периферії, таким чином підвищуючи можливість взаємодії АРОЕ-TREM2, модулюючи різні аспекти патології ВНКДР [190].

Рідкісні варіанти TREM2 є важливими чинниками ризику для хвороби Альцгеймера. R47h варіант TREM2-один з генетичних чинників ризику розвитку великого нейрокогнітивного розладу. Так, за результатами проведеного секвенування всього гену TREM2, дослідники встановили певний зв'язок R47H з розвитком вираженого нейрокогнітивного розладу. Дані пацієнти мали значно більш ранній початок симптомів хвороби [191]. У дослідженнях групою Korvatska O. Et al. також продемонстровано й

підтверджено роль рецептора TREM2 в мікрогліальному кліренсі, що компрометується у носіїв R47H та ймовірно прискорює перебіг захворювання [192].

Вважається, що ген SORL1, впливає на гомеостаз білка-попередника амілоїда. SORL1 (або SORLA1) рецептор знайдений на хромосомі 11q23, складається з декількох різних доменів й належить як до сімейства рецепторів ліпопротеїну низької щільності, так і до сімейства рецепторів домену вакуолярного сортування. На сьогодні накопичені значні докази про зв'язок SORL1 із ризиком розвитку ВНКДР [193, 194]. Дослідження, проведене групою міжнародних дослідників підтверджує певну роль SORL1 в розвитку й прогресуванні когнітивних порушень за ВНКДР в осіб літнього віку. Спадкові варіанти в рецепторі сортування нейронів SORL1 пов'язані як з раннім, так із пізнім початком ВНКДР. Ці варіанти зустрічаються принаймні у двох різних кластерах інтронних послідовностей всередині гена (також відомий як LR11), можуть регулювати тканино-специфічну експресію SORL1 [195]. Командою канадських вчених також встановлено, що у 60 % людей, які мають мутацію гена, може розвинутих ВНКДР [196]. У роботі Yin R. H. виявлено, що рівень SORL1 знижується в головному мозку за ВНКДР, що позитивно корелює з накопиченням А $\beta$  [197]. Наявні дані свідчать, що SORL1 сприяє розвитку ВНКДР різними шляхами, включаючи формування центрального регулятора обороту та перероблювання APP, залучення до руйнування А $\beta$  та взаємодії з APOE та білком tau [198, 199].

Результати досліджень китайської популяції продемонстрували певну асоціацію SORL1 rs1784933 із великим та малим нейрокогнітивними розладами за ВНКДР та МНКР. Однак виявлено, що алель G rs1784933 виконує захисну дію та пов'язаний із зменшеним ризиком розвитку ВНКДР [200].

TNKL1, кодує тирозин кіназу нон рецептор 1, розташований на 17 хромосомі. Дослідження показали, що TNKL1 є молекулярним перемикачем,

який визначає властивості сигналізації TNF $\alpha$ . Інгібування NF $\kappa$ B, TNK1 полегшує апоптотичний шлях TNF, який призводить до загибелі клітин. У групі пацієнтів із ВНКДР за проведеного регресійного аналізу підтверджено зв'язок між віком й генотипами PICALM та генотипами TNK із частотами генотипів PICALM-T / C та TNK1-A / A які зменшувалися з підвищенням віку. Алель TNK1-A мав більшу частоту серед осіб похилого віку без когнітивних порушень [201]. Отже, це свідчить про різну роль PICALM й TNK1 при нормальному та патологічному когнітивному старінні.

Таким чином, ідентифікація нових генів, пов'язаних із великим нейрокогнітивним розладом має важливе значення для кращого розуміння патомеханізмів захворювань, що ведуть до нейродегенерації. Оскільки диференціальна діагностика нейродегенеративних порушень досить складна, особливо на ранніх стадіях, генетичне тестування має важливе значення для процесу діагностики та розробки ефективних стратегій, направлених на раннє прогнозування, профілактику та лікування цих захворювань.

Ці дослідження також можуть бути перспективним підходом до розуміння повних генетичних механізмів при різних захворюваннях, таких виражених когнітивних розладів, як ВНКСП та ВНКДР.

### **1.3 Роль прозапальних механізмів та судинних чинників у розвитку нейрокогнітивних розладів**

Результати багатьох досліджень підкреслюють ключову роль запалення в основі нейропротективного та нейродегенеративного процесів зі спеціальним фокусом на прозапальні цитокіни [203, 204, 205, 206, 207]. Основною функцією цитокінів є регуляція диференціювання Т-клітин від недиференційованих клітин до Т-хелперів 1 і 2, регуляторних Т-клітин та клітин Т-хелперів 17. Ці регуляторні білки включають інтерлейкіни (ILs), інтерферони (IFNs), колоніостимулюючі чинники (CSFs), чинники некрозу пухлин (TNFs) [208].

В цей час відомо значну кількість прозапальних цитокінів, які стимулюють утворення патологічного  $A\beta$  та залучені до патогенезу великого нейрокогнітивного розладу дегенеративного та судинного генезу [209]. Проте, їх результати суперечливі у різних дослідницьких групах.

IL-2- цитокін глікопротеїн, стимулює ріст лімфоцитів Т-клітин відіграє важливу роль у розвитку когнітивних порушень [210]. IL-2 діє через гетеротримерний комплекс рецептора IL-2, який складається із трьох субодиниць: рецептора IL-2 $\alpha$  (CD25), рецептора IL-2 $\beta$  (CD122) та рецептора IL-2 $\gamma$  (CD132). У експериментальному дослідженні в пацієнтів у групі хворих із великим нейрокогнітивним розладом було показано значні підвищення рівня IL-2 [221].

IL-6 – прозапальний цитокін, відіграє не менш важливу роль в захисті організму [212, 213]. Він може діяти як прозапальним так і протизапальним цитокіном. Синтезується активованими макрофагами й Т-клітинами, стимулюючи імунну відповідь. IL-6 зв'язується на поверхні клітини із гетеродимерним рецепторним комплексом, званим рецептором цитокінів I типу, який складається з двох трансмембранних білків: рецептора IL-6 та gp130 (або CD130). У проведених нещодавніх дослідженнях виявлено вірогідну різницю у рівнях IL-6. Рівень IL-6 був вище в пацієнтів із ВНКДР, ніж в осіб з МНКР й здорових осіб контрольної групи [214, 215]. IL-6 також ймовірно може бути значним чинником запальної відповіді в пацієнтів із пізнім початком великого нейрокогнітивного розладу.

IL-1 включає в себе два білки: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  й відіграє ключову роль у виникненні запального каскаду та дегенерації нейронів. Крім того, підсилює активність нейрональної ацетилхолінестерази, активацію мікроглії та експресію  $\beta$ -субодиниці білка (S100 $\beta$ ) астроцитами. У проведеному дослідженні встановлено ймовірне збільшення концентрації циркулюючого IL-1 $\beta$  за великого нейрокогнітивного розладу [216].

У низці великих досліджень підтверджено підвищення концентрації рівнів IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 в сироватці хворих з віковими нейрокогнітивними розладами. Однак, не було статистично значущої кореляції між рівнями IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 серед пацієнтів із ВНКДР та ВНКСП. Також, була відсутня істотна кореляція між рівнями IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 в сироватці крові з тяжкістю когнітивного порушення [217, 218, 219, 220, 221].

Одержані переконливі дані про те, що IL-18 є сильним прозапальним цитокином й відіграє вирішальну роль у патогенезі великих нейрокогнітивних розладів, зокрема за ВНКДР. IL-18 синтезується у вигляді білка-попередника, який складається з 192 амінокислот. Після секреції з клітини-продуцента IL-18 зв'язується або з IL-18-зв'язуючим білком, який інактивує його, або з IL-18-рецепторним комплексом. Останній включає рецептор IL-18 (IL-1R5), та IL-18-доповнюючий білок (IL-1R7). Після формування ліганд-рецепторного комплексу до нього приєднується адаптерний білок MyD88 й кіназа IRAK1, що запускає сигнальний шлях, який активує прозапальний чинник транскрипції NF- $\kappa$ B. Ці дані були підтвержені у дослідженні Malaguarnera L., де рівень IL-18 був ймовірно вищим у пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом ВНКДР та ВНКСП [222].

IL-17 продукується групою Th-17 клітин, утворює гомо- або гетеродимери с IL-17F, має синергійну дію з іншими прозапальними цитокинами й рекрутує нейтрофіли та моноцити в місця запалення. Відзначено, що рівень IL-17A був ймовірно вищий у хворих із ВНКДР та ВНКСП ніж у контрольній групі [223, 224, 225].

IL-23 – прозапальний цитокін, що складається з двох субодиниць P19 й P40. Субодиниця P40 спільна із IL-12. IL-23 та IL-12 мають різні рецептори та різний вплив. В той час як IL-12 індукує розвиток Th1-клітин, які продукують інтерферон- $\gamma$ , IL-23 приймає участь в диференціюванні Th17-клітин в прозапальному контексті, особливо в присутності TGF- $\beta$  й



IL-6. Активовані Th17 клітини продукують IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, TNF- $\alpha$  та GM-CSF. Запальні макрофаги експресують IL-23R й активують IL-23 для виробництва IL-1, TNF- $\alpha$  та самого IL-23. Ці впливи визначають IL-23 як центральний цитокін в аутоімунитеті та є вельми перспективною цілю для лікування запальних захворювань. IL-23 бере участь в остеокластогенезі, незалежно від IL-17, через індукцію експресії RANKL. Було встановлено, що концентрації IL-17, IL-23 були значно вище в пацієнтів із ВНКДР ніж у групі контролю [225, 226, 227].

Серед кількох передбачуваних нейрозапальних механізмів центральну роль в процесі відіграє сигнальна система чинника некрозу пухлини TNF- $\alpha$  [228]. Недавні дані дослідження вказують, що аномальна продукція запальних чинників може супроводжувати прогресування від малого нейрокогнітивного до великого нейрокогнітивного порушення. Так у проведеному дослідженні в пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом із прогресуванням до великого альцгеймерського типу рівень sTNFR1 в сироватці крові був ймовірно вище, ніж в пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом [228]. Аномальна активація сигнальної системи TNF- $\alpha$  представлена підвищеною експресією sTNFR1 та асоційована з більш вищим ризиком прогресування від малого до великого нейрокогнітивного розладу. Більше того, поліморфізм протизапального цитокіну TNF також підтвердив синергічний зв'язок із ризиком великого нейрокогнітивного розладу у носіях APOE epsilon4 [229].

Нейротрофіни – група регуляторних білків центральної та периферичної нервової системи, які забезпечують життєздатність нейронів, стимулюють ріст аксонів й регулюють ріст клітин у головному мозку: NGF, BDNF, NT-3, NT4 / 5, VEGF, PDGF, IGF-I, TGF- $\beta$ , MIP1 $\delta$  та ін. Молекула NGF – найбільш вивчений білок, який складається із 118 амінокислот, має захисну дію на холінергічні нейрони, перешкоджаючи нейродегенеративним процесам за ВНКДР. За даними декількох досліджень доведено NGF значно

вищий в спино-мозковій рідині (CSF) в пацієнтів із ВНКДР [230]. Окрім цього, фактор росту ендотелію судин (VEGF) також є важливим чинником ризику розвитку когнітивних порушень за ВНКДР шляхом збільшення щільності мікросудин [231]. Порушення регуляції інших чинників росту також можуть сприяти розвитку когнітивного розладу за ВНКДР. Було виявлено, тромбоцитарний фактор росту (PDGF) який активує APP у гіпокампі шляхом індукції секретаз [232]. Інсуліноподібний фактор росту – I (IGF-I) регулює рівні A $\beta$  та проявляє захисний вплив проти токсичності. TGF- $\beta$  взаємодіє із A $\beta$  сприяючи його токсичності [233].

Так нещодавно, Leidinger et al., повідомив про виявлення 18 сигнальних білків в плазмі крові, які можуть бути використані у діагностиці пацієнтів із великим ВНКДР з точністю до 90 %. Біологічний аналіз 18 білків вказує на системну дизрегуляцію кровотворення, імунних реакцій, апоптозу й нейрональної підтримки за ВНКДР [234]. Ці дані були пізніше підтверджені кількісним аналізом проведеним Cheng et al., виявлено підвищену концентрацію в плазмі 32 білків у хворих з малим та великим нейрокогнітивним розладом альцгеймерського типу порівняно зі здоровими особами [235]. Крім того, панель з восьми білків, показали найвищий визначальний бал для ВНКДР.

Останнім часом все більше доказів що нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) також пов'язаний з патогенезом когнітивних порушень за ВНКДР [236, 237]. Він модулює основні трофічні ефекти в головному мозку. Метааналіз рівнів BDNF між раннім когнітивним розладом за ВНКДР й контролем показав статистично значимо більш високі рівні [238]. Однак не було відмінностей в рівнях BDNF в крові серед пацієнтів з великим або малим нейрокогнітивним розладом в порівнянні з контролем при аналізуванні підгруп залежно від віку та статі [239]. Рівні BDNF у периферичній крові ймовірно збільшуються на початку ВНКДР й знижуються в пацієнтів із ВНКДР з більш низькими балами MMSE

відповідно [240, 241]. Цей висновок дозволяє припустити, що значна зміна периферичних рівнів BDNF може бути виявлено лише на пізній стадії спектра великого нейрокогнітивного розладу.

У іншому дослідженні було вивчено потенціал BDNF, фактора комплементу Н (CFH), TNF- $\alpha$ , IL-10 й білка теплового шоку 90 (Hsp90) в когорті турецької популяції [241]. Рівень BDNF в сироватці крові хворих на великий нейрокогнітивний розлад був ймовірно нижчий на пізній стадії захворювання, але рівень TNF- $\alpha$  підвищений порівняно з контрольною групою. Також виявлений кореляційний зв'язок між рівнями сироваткового TNF $\alpha$  й IL-10. Рівні фактора комплементу Н у сироватці крові в пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом, зокрема ВНКДР з пізнім початком й малим нейрокогнітивним розладом були ймовірно знижені порівняно з контрольною групою. Рівні сироваткового Hsp90 в пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом й малим нейрокогнітивним порушенням були ймовірно нижчі порівняно з групою контролю.

Таким чином, рівні ряду цитокінів є можливими індикаторами нейроінфламації при нейрокогнітивних розладах. Деякі з них можуть постійно збільшуватися під час прогресування захворювання або тимчасово під час перетворення малого нейрокогнітивного в великий нейрокогнітивний розлад. Крім того, підвищений рівень цитокінів в організмі може корелювати з підвищеним ризиком конверсії малого нейрокогнітивного розладу до ВНКДР. Проте, результати досліджень суперечливі. Для подолання між індивідуальних диспропорцій й одержання більш точного опису цитокінової регуляції та функції в нейродегенерації необхідний високий ступінь методичної стандартизації та колективної характеристики пацієнтів, а також подовжня вибірка протягом багатьох років.

Також велике значення приділяють чинникам ризику розвитку вікових когнітивних розладів. За оцінками, біля третини випадків у всьому світі викликані 7-ма модифікованими чинниками ризику: артеріальна гіпертензія,

цукровий діабет, гіперхолестеринемія, ожиріння середнього віку, гіподинамія, куріння, низький рівень освіти та депресія [242, 243].

В декількох проведених спостережених дослідженнях артеріальна гіпертензія виявилась достовірно підтвердженим значущим чинником ризику розвитку когнітивних розладів внаслідок ВНКСП та ВНКДР [244, 245, 246, 247, 248]. За даними Chudiak A et al., когнітивні функції часто пропорційно обернені значенням артеріального тиску. Чим вище артеріальний тиск, тим вираженіші порушення когнітивних функцій [249].

Не дивлячись на те, що гіпертензія є добро відомою причиною великого судинного нейрокогнітивного розладу, останні результати проведених досліджень не відкидають роль артеріальної гіпертензії й в патогенезі ВНКДР, а також МНКР [250]. Недавні дослідження показали, що порушення варіації добового артеріального тиску у хворих із ВНКДР тісно пов'язані з когнітивними розладами через пошкодження дрібних мозкових артерій, приводячи до гіпоперфузії, ішемії й гіпоксії, а тривала гіпертензія є ризиком атрофії мозкової речовини [249]. Проте, в загальній популяції Японії зв'язок артеріальної гіпертензії із ВНКДР був відсутній [251].

Багато досліджень засвідчили зв'язок між миготливою аритмією (АФ) та судинними когнітивними розладами [252, 253, 254]. АФ основний чинник ризику інсульту, в свою чергу інсульт – є найвагомим чинником ризику розвитку когнітивних розладів за судинної деменції. Однак зв'язок із ВНКДР залишається до кінця не вивченим. Більшість нейропатологічних досліджень не підтримують прямий зв'язок АФ з когнітивним розладом за ВНКДР. Проте, декілька проведених досліджень продемонстрували, що миготлива аритмія у двічі підвищує ризик розвитку когнітивного розладу за ВНКДР [255, 256, 257]. Хронічна гіпоперфузія, яка виникає унаслідок персистентної АФ, механічно загострює нейропатологію амілоїд- $\beta$  (сенільні бляшки та амілоїдна ангіопатія) шляхом активування А $\beta$ -утворювальних ферментів та зниження ефективності кліренсу А $\beta$ . Також гіпоперфузія посилює патологію

tau шляхом активації tau-фосфорилуючих ферментів та частково через амілоїдний каскад.

Вік та стать також є встановленим чинником ризику з поширеністю когнітивних розладів 2–11 % в осіб віком до 65 років [258]. Розподіл і поширеність основних чинників ризику між статями та віковими групами різноманітні. Майже всі дослідження в Латинській Америці, Африці та Азії підтверджують, що у жінок з більшою ймовірністю розвивається ВНКДР, особливо у дуже старому віці, тоді як ВНКСР дещо більш поширений серед чоловіків. Припускають однією з причин є схильність осіб чоловічої статі до шкідливих звичок: куріння, вживання алкоголю.

За останні роки встановлено, що цукровий діабет є найбільш поширеним загальним чинником ризику когнітивних порушень за ВНКДР та ВНКСР [259]. У літературі пропонується кілька механізмів зв'язку, включаючи інсулінорезистентність і дефіцит інсуліну, токсичність гіперглікемії. Дефіцит або резистентність до інсуліну здатні стимулювати дію  $\beta$ - та  $\gamma$ -секретаз, збільшуючи продукування  $A\beta$ , що призводить до його накопичення у тканині мозку. Інсулінорезистентність здатна викликати гіперфосфорилування tau-білку, що призводить до утворення NFT. Інсулін та інсуліноподібний фактор росту зв'язуються з рецептором інсуліну, призводячи до його аутофосфорилування та активації. Активація цього рецептора призводить до фосфорилування ферменту фосфоінозитид-3-кінази (PI3K), який, своєю чергою фосфорилує та інгібує фермент кінази глікогенсинтази  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ), який важливий для фосфорилування tau-білку. Таким чином, дефіцит / резистентність до інсуліну призводить до аномальної активації GSK3 $\beta$  і, отже, до збільшення утворення tau [260].

В попередніх дослідженнях повідомлялося, що кінцеві продукти глікування (AGE) викликають загибель нейронів шляхом активації шляхів загибелі клітин, а також стимулюють процесинг APP шляхом підвищеної експресії комплексів  $\beta$ - та  $\gamma$ -секретаз (BACE та PSEN1) у процесі утворення

активних форм кисню [261]. Крім того, пептид А $\beta$  може піддаватися неферментативному глікуванню, що робить його AGE більш нейротоксичним, ніж його неглікована форма [262].

Численні дослідження показали важливу роль холестерину в патогенезі ВНКДР, хоча основний механізм залишається не повністю вивченим [263, 264, 265]. Вважається, що як А $\beta$ , так і фосфорильований tau-білок є ключовими чинниками патогенезу ВНКДР. Холестерин у головному мозку бере участь у низці взаємозалежних процесів метаболізму А $\beta$ , включаючи синтез, агрегацію, нейротоксичність та виведення. Вважається, що фосфорильований tau пов'язаний із метаболізмом холестерину. Гіперхолестеринемія збільшує ризик ВНКДР в основному внаслідок впливу на гематоенцефалічний бар'єр, призводячи до порушення метаболізму холестерину у головному мозку. Пацієнти із ВНКДР продемонстрували на 11 % більш вищий рівень холестерину в порівнянні з контрольною групою [266, 267, 268].

За результатами декількох досліджень такі чинники ризику як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та цукровий діабет, мали позитивні зв'язки з великим нейрокогнітивним розладом внаслідок ВНКДР та негативні із ВНКДР [269]. Цукровий діабет 2-го типу з високою ймовірністю асоціюється зі жіночою статтю. Доведено, що, у жінок у віці 75 років та старше, рівень гіпертонії, гіперліпідемії та діабету вище, ніж у чоловіків аналогічного віку [270]. Артеріальна гіпертензія та гіперхолестеринемія незалежно від статті прогнозують високий ризик розвитку вираженого нейрокогнітивного розладу за ВНКДР у старшому віці. Пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу з гіпертензією та гіперліпідемією мали більш вищий ризик розвитку великого нейрокогнітивного розладу у порівнянні з пацієнтами з гіпертензією та гіперліпідемією без ЦД в анамнезі [271].

Отже, можна припустити, що цукровий діабет ймовірно може бути основним чинником підвищеного ризику розвитку когнітивних порушень, а супутня патологія збільшує цей ризик.

Також показано, що кілька судинних чинників ризику взаємодіють із ЦД 2-го типу, змінюючи ризик розвитку великих нейрокогнітивних розладів та її підтипів. З досліджених коваріантів найбільша взаємодію продемонструвало паління [272]. Відомо, що паління здатне підвищувати утворення вільних радикалів, збільшуючи окисний стрес, і сприяти прозапальній дії в імунній системі, що надалі призводить до активації фагоцитів і, отже, додаткового окисного пошкодження. За результатами Zhong G et al. виявлено, що курці продемонстрували підвищений ризик розвитку когнітивних порушень на

34 %, як ВНКСП, так і ВНКДР [273]. Крім того, значно підвищений ризик розвитку ВНКДР було виявлено у носіїв аполіпопротеїну Eε4 [274, 275]. Також спостерігався зв'язок з ризиком виникнення великого нейрокогнітивного розладу у колишніх та теперішніх курців [276, 277].

Встановлено, що ожиріння та надмірна вага в осіб середнього віку значно підвищують ризик когнітивних порушень [278]. Групою вчених було проаналізовано ІМТ в категоріях пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням. У хворих з ожирінням та  $ІМТ \geq 30$  ризик розвитку когнітивних порушень за ВНКДР збільшувався більш ніж у 3 рази, та в 5 разів із ВНКСП. ІМТ в межах від  $25 < 30$  мали двохкратне збільшення ризику як ВНКДР, так і ВНКСП [279]. Інший метааналіз, проведений Tolppanen et al. показав, що високий ІМТ в середньому віці пов'язаний з більш вищим ризиком розвитку ВНКДР в пізньому віці [280].

Нещодавні дослідження підтвердили, що низький рівень освіти також є надійним чинником когнітивних розладів [218, 282, 283]. Низький рівень письменності часто пов'язаний з несприятливими соціально-економічними умовами, та низьким доступом до медичного обслуговування. Метааналіз

випадкових ефектів у результаті безперервної експлуатації показав, що щороку навчання знижує ризик ВНКДР на вісім відсотків (95 % ДІ: 5 – 12 %) та на сім відсотків для будь-якої деменції (95 % ДІ: 6 – 9 %) [284].

Також відносно вивчена проблема взаємозв'язку когнітивних і емоційних порушень різного генезу [285, 286, 287, 288]. Метааналіз багатьох проведених європейських досліджень показав, що нейропсихіатричні симптоми і когнітивні симптоми, які включали депресію та тривогу, також були позитивно пов'язані з вираженим когнітивним порушенням [289, 290, 291, 292, 293, 294]. Показано, що в пацієнтів с когнітивним розладом внаслідок судинної деменції частіше спостерігалися виражені депресивні стани, ніж у хворих із ВНКДР [295, 296].

За результатами систематичного огляду поширеності когнітивних розладів серед расових та етнічних груп населення Сполучених Штатів виявлено вищу частоту поширеності когнітивних порушень в афро-американській популяції [297].

Таким чином, аналіз літератури показав, що ризик великого і малого нейрокогнітивного розладу, ймовірно є результатом складної взаємодії між генетичними, запальними та модифікованими чинниками впродовж всього життя. Всесторонній опис цих чинників і їх кількісних критеріїв є важливим попереднім кроком до з'ясування причин і механізмів, що лежать в основі виникнення і прогресуванні когнітивних порушень. Це може вказувати на те, що шляхом попередження загальних чинників ризику, їх корекція та лікування ймовірно може затримати початок великого нейрокогнітивного розладу за ВНКДР та ВНКСП, а в деяких випадках і запобігти розвитку хвороби.

Однак на цей час не уточнена роль прозапальних цитокінів в діагностиці та диференціальній діагностиці когнітивних розладів, що і стало метою нашого дослідження.



## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

Проведено аналіз наукової літератури із запитань сучасного розуміння провідних етіологічних, патогенетичних чинників, діагностики та диференціальної діагностики нейрокогнітивних вікових розладів.

На цей час актуальність проблеми когнітивних порушень є значущою в усьому світі, уражаючи осіб переважно працездатного та похилого віку, мають прогресивний перебіг, призводять до інвалідизації, надалі до повної втрати працездатності, погіршення якості життя та потребують постійної тривалої соціальної та медичної допомоги.

Найпоширенішою причиною розвитку вікових нейрокогнітивних розладів є великий нейрокогнітивний дегенеративний розлад (ВНКДР) та великий нейрокогнітивний судинний розлад (ВНКСР), маючи спільні чинники ризику розвитку, викликають певні труднощі в їх діагностиці, таких як вік, рівень освіти, наявність судинних захворювань, генетичних мутацій та імунологічних розладів.

На цей час складність диференціальної діагностики нейрокогнітивних вікових порушень зумовлена відсутністю лабораторних, діагностичних, запальних та генетичних маркерів, які б сприяли ранній надійній діагностиці, моніторингу перебігу та прогресування захворювань і формувань груп ризику.

Одним з найбільш перспективних спрямувань сучасної неврології є вивчення імунологічних і генетичних чинників ризику та удосконалення диференціальної діагностики вікозалежних деменцій.

*Основні результати викладені в цьому розділі, опубліковані автором в наступних наукових працях:*

1. Чиняк ОС. Запалення як центральний механізм при хворобі Альцгеймера, роль цитокінів. Збірник праць II Науково-практичної конференції студентів та молодих учених за міжнародної участі «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації». 2020:223. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика обстежуваних груп

Відповідно до поставлених завдань на базі неврологічного відділення Сумської міської клінічної лікарні №4 було обстежено 120 пацієнтів, 55 чоловіків (45,83 %), 65 жінок (54,17 %), розподілених на 3 групи. Основну (I) групу склали 60 пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом. Групу порівняння (II) склали 30 пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом. До групи контролю ввійшли 30 відносно здорових осіб, в яких відсутність когнітивних порушень підтверджували шляхом збору амнестичних даних, вимірюванням артеріального тиску, комплексного нейропсихологічного обстеження із застосуванням тестів і шкал, та проведення клінічного неврологічного огляду. Пацієнтів I основної групи було розподілено на 2 підгрупи:

I А підгрупа – пацієнти із великим нейрокогнітивним дегенеративним розладом (ВНКДР),

I Б підгрупа – пацієнти із великим нейрокогнітивним судинним розладом (ВНКСП),

II група – пацієнти із малим нейрокогнітивним розладом різної етіології (МНКР),

III група – контрольна група (відносно здорові особи).

Діагноз великий та малий нейрокогнітивний розлад встановлювали згідно з оновленими критеріями для клінічної практики? запропонованими для діагностики хвороби Альцгеймера Асоціацією хвороби Альцгеймера Національного інституту старіння у 2013 році [298]. Усім обстеженим із ВНКДР та МНКР та групи контролю було виконане нейровізуалізаційне дослідження головного мозку, повне клінічне та лабораторне обстеження.

Ступінь вираженості когнітивних порушень визначали за результатами шкали клінічної оцінювання деменції (Clinical Dementia Rating – CDR).

Всім пацієнтам було проведене комплексне нейропсихологічне обстеження з використанням таких тестів та шкал: короткої шкали дослідження психічного статусу (MMSE) – для скринінгового оцінювання зниження когнітивних функцій; Монреальської шкали оцінювання когнітивних функцій (MoCA) – для швидкого скринінгу малих нейрокогнітивних порушень; батареї лобної дисфункції (FAB) – для оцінювання виконавчих функцій; шкала Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-cog) – для вимірювання та оцінювання рівня когнітивної дисфункції; шкали ішемії Хачинського – для диференціальної діагностики типів деменції; Бристольської шкали активності в повсякденному житті (BADLS) – для вимірювання здатності людини з когнітивними порушеннями виконувати повсякденні дії; нейропсихіатричного опитника (NPI) – для оцінювання поведінкових і психологічних симптомів; геріатричної шкали депресії з 30 запитань (GDS) – для виявлення й комплексного геріатричного оцінювання депресії (Lovenstone S. et al., 2001). Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людини як об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету. Перед залученням до дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду.

Критеріями залучення до дослідження були:

- 1) письмова згода на участь у дослідженні пацієнта або опікуна;
- 2) наявність у хворого об'єктивного підтвердження когнітивного розладу за даними клініко-нейропсихологічного дослідження, що відповідають критеріям малого та великого когнітивних розладів;

3) наявність ознак цереброваскулярного та нейродегенеративного ураження головного мозку за даними клінічних та нейровізуалізаційних методів діагностики;

Критерії незалучення до дослідження:

- 1) відмова пацієнта від участі в дослідженні;
- 2) неможливість достатнього вербального контакту;
- 3) тяжка соматична патологія;
- 4) психічні розлади;
- 5) інші захворювання нервової системи (хвороба Паркінсона, лобно-темпоральна дегенерація, дисметаболічні енцефалопатії, демієлінізуючі захворювання, травматичні ушкодження головного мозку, пухлини головного мозку та його оболонок, нейроінфекції, інтоксикації, зловживання алкоголем та інші);
- 6) приймання препаратів, що знижують когнітивні функції (нейролептики, бензодіазепіни, антидепресанти, барбітурати, протиепілептичні препарати);
- 7) наявний розлад свідомості. Пацієнти основної та контрольної груп були зіставлені за віком, статтю та освітою, що мало важливе значення для проведення подальшого дослідження когнітивних функцій і порівняння одержаних результатів (табл.2.1.1).

*Таблиця 2.1.1*

Загальна клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

Показник		I група (n = 60)	II група (n = 30)	Контроль (n = 30)
Вік (роки)		67,87 ± 7,4	65,67 ± 8,4	65,73 ± 6,3
Стать	ч	27 (45,00 %)	14 (46,67 %)	8 (26,67 %)
	ж	33 (55,00 %)	16 (53,33 %)	22 (73,33 %)

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. ж – жінки;
3. ч – чоловіки

Таблиця 2.1.2

Загальна характеристика пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом та групи контролю

Показник		ІА підгрупа (n = 30)	ІБ підгрупа (n = 30)	Контроль (n = 30)
Вік (роки)		69,2 ± 6,8	66,53 ± 9,1	65,73 ± 6,3
Стать	ч	10 (33,33 %)	16 (53,53 %)	8 (26,67 %)
	ж	20 (66,67 %)	14 (46,67 %)	22 (73,33 %)

Усі пацієнти основної групи із великим і малим нейрокогнітивними розладами вільно володіли українською мовою, не мали вербальних, зорових, слухових та мовних порушень, зокрема як усної, так і письмової. Крім того, всі обстежені пацієнти мали достатній рівень освіти для розуміння інструкцій, які давали їм під час обстеження й нейропсихологічного тестування (табл.2.1.3).

Таблиця 2.1.3

Розподіл обстежених за рівнем освіти.

Рівень освіти	ІА підгрупа (n = 30)		ІБ підгрупа (n = 30)		ІІ група (n = 30)		Контроль (n = 30)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Середня	12	40,0	10	33,3	6	20,0	2	6,7
Середня спеціальна	14	46,7	16	53,4	17	56,7	18	60,0
Вища	4	13,3	4	13,3	7	23,3	10	33,3

Серед пацієнтів I групи середня освіта була в 36,7 % хворих, середня спеціальна – у 50,0 % пацієнтів, вища – у 13,3 %. Для II групи співвідношення за освітою становило: середня освіта – 20,0 %, середня спеціальна – 56,7 %, вища – 23,3 %. У групі контролю середню освіту здобули 6,7 %, середню спеціальну – 60 %, вищу – 33,3 %. Для визначення клінічного варіанта МНКР порушення когнітивних функцій оцінювали згідно з діагностичними критеріями діагнозу «малий нейрокогнітивний розлад» (за R. Petersen, 1999). У разі встановлення МНКР за результатами нейропсихологічного тестування пацієнтів з амнестичним варіантом, з порушенням пам'яті відносили до групи з дегенеративною етіологією (МНКДР). В усіх пацієнтів із неамнестичним типом визначали судинні чинники ризику та ознаки цереброваскулярної патології, підтверджені нейровізуалізаційними методами діагностики (КТ, МРТ). За результатами неврологічного обстеження за наявності ознак захворювань серцево-судинної системи, за результатами нейропсихологічного тестування розладів за наявності розладу уваги, регуляторних функцій, пацієнтів відносили до групи з судинною етіологією (МНКСР) та мали встановлений клінічний діагноз дисциркуляторної енцефалопатії I–II стадій. Пацієнти з ВНКДР мали встановлений діагноз ймовірна хвороба Альцгеймера.

Таблиця 2.1.4

Розподіл пацієнтів за основними варіантами нейрокогнітивних порушень

Нозологічні форми когнітивних порушень	Абсл. кількість обстежених	%
ВНКДР	30	25,0 %
ВНКСР	30	25,0 %
МНКДР	9	7,5 %
МНКСР	21	17,5 %
Контрольна група	30	25,0 %
Всього	120	100,0 %

Таким чином, зіставлення показників у хворих різних груп, нозологічної форми та ступеня тяжкості захворювання було коректним.

Група пацієнтів з малим нейронеурокогнітивним розладом були дещо молодшими ніж хворі групи з великим нейрокогнітивним розладом. Було виявлено закономірності при вивченні вікової характеристики порівняльних груп (табл. 2.1.5).

*Таблиця 2.1.5*

Розподіл хворих обстежених груп за віком та варіантами  
нейрокогнітивних порушень

Вік (роки)	Групи (n, осіб)				
	МНКДР	МНКСП	ВНКДР	ВНКСП	Контроль
50-59	3	10	5	10	6
60-69	4	6	18	8	14
70-79	2	5	6	11	10
80-89	0	0	1	1	0
Всього	9	21	30	30	30

Пацієнти с МНКСП мали найбільш широкий віковий діапазон 65 (55; 79), років, тоді як пацієнти з МНКДР були молодшими 63 (50; 75). Хворі із ВНКДР були у віці 69 (59; 85), пацієнти с ВНКСП-66,5 (50; 81) років. Обстежені контрольної групи були у віці 65 (51; 76) років, що дозволяло коректно зіставити з пацієнтами МНКР обох типів та групою хворих з ВНКДР.

Тяжкість великого нейрокогнітивного розладу визначали за допомогою клінічної картини захворювання, ступеня функціональної дезадаптації пацієнта та балів тестування за шкалою MMSE (24–27 б. – МНКР, 20–23 б. – ВНКР легкого ступеня, 11–19 б. – ВНКР помірного ступеня, 0–10 б. – ВНКР тяжкого ступеня) та шкалою CDR (0,5 б. – МНКР, 1 б. – ВНКР легкого ступеня, 2 б. – ВНКР помірного ступеня, 3 б. – ВНКР тяжкого ступеня



вираженості). Розподіл пацієнтів різних нозологічних груп за ступенем вираженості когнітивних порушень (табл.2.1.6).

Більшість пацієнтів із ВНКДР мали нейрокогнітивний розлад помірного ступеня вираженості, тоді як у хворих ВНКСП – легкого ступеня. Пацієнтів з тяжким ступенем когнітивного розладу до дослідження не залучали.

Таблиця 2.1.6

Розподіл пацієнтів різних нозологічних груп за ступенем вираженості нейрокогнітивних порушень

Групи пацієнтів	Кількість хворих у групі, абс.число (%)					
	CDR = 0	CDR = 0,5	CDR = 1	CDR = 2	CDR = 3	Всього
ВНКДР	0 (0)	0 (0)	16 (41,0)	14 (66,7)	0 (0)	30 (25,0)
ВНКСП	0 (0)	0 (0)	23 (59,0)	7 (33,3)	0 (0)	30 (25,0)
МНКДР	0 (0)	9 (30,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (7,5)
МНКСП	0 (0)	21 (70,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (17,5)
Контрольна група	30 (100,0)	0	0	0	0	30 (25,0)
Всього	30 (25,0)	30 (25,0)	39 (32,5)	21 (17,5)	0 (0)	120 (100,0)

Всі обстежені хворі з малим нейрокогнітивним порушення за шкалою CDR відповідали 0,5 бала. У групі контролю всі обстежені (100 %) не мали когнітивних розладів.

## 2.2. Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети всім хворим груп I, II та контрольної груп проведено клініко-неврологічне обстеження, що передбачало ретельне збирання скарг, особливо порушень у когнітивній сфері, анамнезу хвороби,

анамнезу життя. За клінічними показаннями пацієнти проконсультовані суміжними спеціалістами (кардіолог, психіатр).

Крім того, усім пацієнтам I, II, III груп було проведено комплексне нейропсихологічне обстеження з використанням таких тестів та шкал: MMSE, MoCA, FAB, ADAS-cog, CDR, шкала ішемії Хачинського, BADLS, NPI та GDS.

### 2.2.1. Нейропсихологічне обстеження.

Коротка шкала дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE). Коротка шкала дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE), була застосована для скринінгової оцінювання зниження когнітивних функцій, включаючи деменцію викликану хворобою Альцгеймера та судинного генезу. Її переваги охоплювали простоту використання, відсутність необхідності в спеціальному обладнанні, а також велику діагностичну цінність і специфічність для діагностики і оцінювання ВНКДР.

Пацієнтам I, II групи та контрольної групи було проведено тестування із застосуванням шкали MMSE, яка включає 30 завдань, розподілених по групах, відповідно до досліджуваних окремих когнітивних доменів: орієнтація у часі та місці, здатність до обліку, увага та рахування, пам'ять, мова (номінативна функція мови, повторення, виконання трьох етапної команди, розуміння прочитаного, написання речення, копіювання). Результати оцінювання: 28-30 балів – когнітивний дефіцит відсутній, 24-27 б.– малий нейрокогнітивний розлад, 20-23 б.– великий нейрокогнітивний розлад легкого ступеня, 11-19 б. – великий нейрокогнітивний розлад помірного ступеня тяжкості, 0-10 б. – великий нейрокогнітивний розлад тяжкого ступеня.

Більше того, в осіб основної групи були підраховані бали наступних доменів: орієнтація у часі та місці (сума балів, max 10); здатність до обліку

(сума балів, max 3); увага та рахування (сума балів, max 5); пам'ять (сума балів, max 3); мова (сума балів, max 9).

Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Монреальська шкала когнітивного оцінювання розроблена для швидкого скринінгу малих нейрокогнітивних порушень. Вона оцінює різні когнітивні сфери: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, орієнтація.

Тестування за MoCA проведено у всіх обстежуваних групах за стандартною методикою та включало оцінку за розділами: зорово-конструктивні навички (годинник) та функції (куб), називання (номінативна функція мови), пам'ять, увага, мова (повторення речення, швидкість мови), абстрактне мислення, пам'ять (відстрочене відтворення слова без підказки, з категоріальною підказкою, множинний вибір), орієнтація. Якщо обстежуваний одержав лише середню освіту ( $\leq 12$ ), до загальної набраної кількості балів за шкалою додається 1 бал. Сума балів 26 та більше трактується як відсутність когнітивних порушень.

Батарей лобної дисфункції (FAB– Frontal Assessment Battery). Батарей лобної дисфункції, шкала використовується для скринінгу у хворих когнітивної дисфункції. Перевагою є короткий час проведення дослідження та простота застосування.

FAB інструмент, який широко використовується, являє собою набір нейропсихологічних тестів, що складаються з шести субтестів. Шість завдань FAB які досліджують як когнітивні так і поведінкові функції (лобні частки), перш за все концептуалізація та абстрактне мислення, лексична швидкість мови, гнучкість розуму, моторне програмування та виконавчий контроль дій, саморегуляція.

Оцінка проводилась за стандартною методикою. Шкала FAB включає 6 розділів: абстрактне мислення, динамічний праксис, швидкість фонетичної

мови, проста та ускладнена реакція вибору, дослідження хапального рефлексу. Кожне завдання оцінювалось в балах від 0 до 3, максимальний бал за 6 правильно виконаних завдань 18 балів. Сума від 16 до 18 розцінювалась як норма, малому нейрокогнітивному розладу відповідали 12-15 балів, 11 балів і менше – великому нейрокогнітивному розладу.

Шкала ішемії Хачинського (Hachinski's Ischemic Scale). Тестування за шкалою ішемії Хачинського була проведено для диференціації типів деменції (первинно-дегенеративного, судинного, мультиінфарктного, змішаного типу). Має високу чутливість та специфічність, особливо при визначенні нейродегенеративної або судинної деменції. Складові шкали включають: анамнез артеріальної гіпертензії та гострих порушень мозкового кровообігу, а також симптоми, що передбачають церебральні судинні прояви (гострий або поступовий початок захворювання, соматичні скарги, емоційну лабільність, депресію, дезорієнтацію вночі), суб'єктивну та об'єктивну неврологічну симптоматику.

За кожен ознаку присвоюється відповідний бал, якщо сума балів 4 та менше – найбільш вірогідна атрофічна деменція, 7 та вище – судинна деменція, сума балів між 4-7 не дозволяє однозначно визначити вірогідну причину деменції.

Шкала клінічного оцінювання деменції (Clinical Dementia Rating – CDR). Шкала клінічної оцінювання деменції застосовується для встановлення та визначення тяжкості симптомів деменції. Являє собою 5-ти бальну шкалу, яка оцінює когнітивні та функціональні показники пацієнтів в шести областях: пам'ять, орієнтація, судження та здібність вирішувати виникаючі проблеми, участь в суспільних справах, повсякденна домашня діяльність і захоплення, самообслуговування. Необхідну інформацію для складання кожного рейтингу одержували за допомогою структурованого інтерв'ю з пацієнтом або надійного джерела інформації (члени родини, опікуни). Бали в кожному з областей сумували для одержання зведеного балу

в діапазоні від 0 до 3. Інтерпретували результати: 0 балів – деменція відсутня, 0,5 б. – сумнівна / дуже легка деменція, 1 б. – легка деменція, 2 б. – помірна, 3 б. – тяжка деменція.

Шкала оцінювання хвороби Альцгеймера – Когнітивна субшкала Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-cog). Шкала оцінювання хвороби Альцгеймера вважається «золотим стандартом», найбільш популярним тестом, для виміру та оцінювання рівня когнітивної дисфункції за великого нейрокогнітивного розладу. Складається з 14 завдань, що вимірюють порушення пам'яті, мови, практики, уваги та інших когнітивних здібностей, які часто називають основними симптомами великого нейрокогнітивного розладу. ADAS-cog у порівнянні з MMSE більш чутлива, надійна та менш піддається впливу рівня освіти та мовних навичок. Тривалість тестування від 30-35хв.

Хворим I та II груп було проведено дослідження за стандартною методикою. Шкала містила в собі 14 завдань відповідно до досліджуваних окремих когнітивних доменів: завдання на повторення слів, назва предметів і пальців, виконання команд, конструктивний праксис, ідеаторний праксис, орієнтування, завдання на розпізнавання слів, запам'ятовування інструкцій по завданнях, здібність до розмовної мови, труднощі під час підбору слів при спонтанній мові, розуміння мови, концентрація і відволікання, закреслення цифр, проходження лабіринту.

Результати оцінювання: сумарний бал за пунктами завдань варіює від 0 (відсутність порушень) до 85 балів (максимально виражені порушення), причому більш вищі бали ( $\geq 18$ ) вказують на великий нейрокогнітивний розлад.

Геріатрична шкала депресії (Geriatric Depression Scale – GDS). Використовувалася для виявлення та комплексної геріатричної оцінювання депресії в осіб похилого віку. Шкала включає 30 запитань, з відповідями на запитання у форматі “так” чи “ні”. Кожній відповіді відповідно присвоюється

бал 0 чи 1, а кумулятивний бал оцінюється по сітці оцінювання. Діапазон балів від 0 до 9 балів не дають підстави для діагностики депресії у хворого, 11-19 балів відповідає легкій депресії, 20 та більше балів – вираженій депресії.

Бристольська шкала активності в повсякденному житті (Bristol Activities of Daily Living Scale – BADLS). Розроблена для людей з когнітивними розладами. Являє собою опитувальник для вимірювання здатності людини з когнітивними порушеннями виконувати щоденні дії, такі як одягання, приготування їжі та користування транспортним засобом. Заповнювала анкету людина, яка здійснювала догляд за хворим з когнітивним розладом та (бажано) мешкала разом із пацієнтом. Перевагами цієї шкали є простота у використанні та висока надійність.

Опитування проводилось в I та II групі хворих. Шкала оцінювання була представлена 20 питаннями щоденної активності хворого: приготування їжі, вживання їжі, приготування напоїв, вживання напоїв, одягання, умивання, чищення зубів, прийняття ванни / душу, користування туалетом, ходьба, орієнтація у часі, орієнтація у місці, комунікація, користування телефоном, робота по дому / саду, здатність робити покупки, розпорядження фінансами, ігри / хобі, користування транспортом.

Кожній відповіді було присвоєно від 0 до 5 балів. Сума балів коливається від 0 до 60 балів (максимальний бал). Результати оцінювання: якщо пацієнт має мінімальний можливий бал 0 – повністю незалежний в повсякденному житті, максимальний бал 60 – повністю залежний, потребує постійного стороннього догляду.

Нейропсихіатричний опитник (Neuropsychiatric Inventory – NPI). Нейропсихіатричний опитник – один з найбільш популярних шкал для оцінювання поведінкових та психологічних симптомів у осіб з когнітивними та неврологічними розладами. Переваги NPI містить в собі всеохоплюючий

характер, виключення дублювання симптомів, надійність, простота та гнучкість у використанні.

Протокол опитування за NPI включав дослідження 10 поведінкових доменів, та 2-х нейровегетативних типів порушення: марення, галюцинації, ажитація / агресія, депресія / дисфорія, тривога, ейфорія, апатія / байдужість, розгальмованість, дратівливість / лабільність настрою, неадекватна рухова поведінка (аберантна), сон і нічне порушення поведінки, порушення апетиту та харчової поведінки.

Кожен домен за частотою психопатологічних порушень оцінювався наступним чином:

- рідко – рідше одного разу на тиждень,
- іноді – один раз на тиждень,
- часто – частіше, ніж 1 раз на тиждень, але рідше ніж кожен день,
- дуже часто – один або декілька разів на день або постійно присутнє;

Тяжкість психопатологічних та поведінкових симптомів визначали за такою шкалою:

- м'яка – присутня, але мало турбує пацієнта,
- помірна – більш серйозно турбує пацієнта, але може бути специфічно скорегованою особою, що доглядає,
- виражена – дуже турбує пацієнта і не може бути скорегована особою, що доглядає.

Для оцінювання дистресу особи, що доглядала за пацієнтом їй було запропоновано оцінити свої власні страждання, шляхом відповіді на поставлене питання: «Наскільки Ви зазнаєте емоційного або психологічного страждання, внаслідок догляду за пацієнтом?». Оцінка проводилась за 5-ти бальною шкалою для кожного з 12 пунктів шкали NPI:

0 – дистрес відсутній,

1 – мінімальний дистрес (догляд за пацієнтом майже ніяк не змінює заведеного порядку життя),

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

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

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

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

Таким чином, для кожної психопатологічної та поведінкової категорії були чотири показники оцінювання:

- Частота;
- Тяжкість;
- Загальний бал (частота x тяжкість);
- Дистрес особи, яка здійснює догляд за хворим.

Повний загальний бал NPI був підрахований шляхом складання показників загальних балів 12 категорій. Максимальна сумарна оцінка 144 бали. Підрахунок категорії дистресу не включався в загальний бал NPI. Загальний бал дистресу обчислювався шляхом, складання балів дистресу по кожній з 12 категорій.

### 2.2.2. Нейровізуалізаційне дослідження головного мозку

Комп'ютерна томографія головного мозку (КТ). Хворим було виконано нейровізуалізаційне дослідження головного мозку (КТ) за допомогою томографу «Aquilion 16» фірми TOSHIBA (Японія). КТ є сучасним



рентгенологічним методом обстеження, що дозволяє одержувати зображення частин тіла, органів і систем людини в поперечній площині, а також реконструювати зображення в інших площинах (корональній, сагітальній, косій, криволінійній). Інформативність одержаних КТ-зображень значно перевершує звичайну (конвенційну) рентгенографію. також інші рентгенологічні методи дослідження.

Комп'ютерна томографія головного мозку проводилась у положенні лежачи на спині, пацієнту на спеціальному столі, який рухається у напрямку до станини томографа, званої гентрі – моторизоване джерело рентгенівського опромінювання, що рухається навколо кругового отвору. При обстеженні пацієнта розташовували таким чином, щоб голова досліджуваного, знаходилась в межах кругового отвору в гентрі томографа. У верхній частині гентрі розташовується рентгенівська трубка джерело і коліматор - пристрій, що перетворює розбіжний пучок променів в тонкий спрямований потік. У нижній частині гентрі – блок детекторів рентгенівського випромінювання. Під час комп'ютерної томографії рентгенівська трубка обертається і тонкі рентгенівські промені, направляються на тіло пацієнта просвічуючи його, далі дані, що реєструються детектором, передаються до комп'ютера. Кожен раз коли рама проходить повний оберт навколо тіла пацієнта, комп'ютер КТ використовує складні математичні методи для подальшого відтворення 2D-зрізу зображення хворого на екрані. Товщина зрізів 1 мм.

Для досягнення поставлених задач цієї роботи аналізувалися наступні показники: біла речовина, щілини та звивини півкуль мозку, гіпокамп, шлуночки мозку (III-й та бокові шлуночки.), субарахноїдальний простір великих півкуль головного мозку.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ). Пацієнтам з нейрокогнітивними розладами було проведено магнітно-резонансне дослідження головного мозку (МРТ) за допомогою апарату МРТ Toshiba

Vantage XGV / 1,5T (Японія). МРТ діагностичний метод, який забезпечує високо якісне поперечне чи трьох вимірне зображення структури головного мозку людини без використання рентгенівських променів. Спосіб заснований на вирімі електромагнітного відгуку атомних ядер, частіше за все атомів водню, а саме, на збудженні її певним поєднанням електромагнітних хвиль в постійному магнітному полі високої напруги. Оцінювалися показники: кортикальні щілини та звивини півкуль головного мозку, конвекситальні, субарахноїдальні простори, субкортикальні відділи, гіпокамп. Оцінка нейровізуалізаційних параметрів виконувалась за допомогою рейтингових шкал: ступінь ураження білої речовини за шкалою Fazekas і Age-Related White Matter Changes (ARWMC). Вираженість атрофії медіальних відділів скроневої частки оцінювались за шкалою Scheltens, кількість і локалізацію лакунарних вогнищ за шкалою MARS.

Методика вимірювання артеріального тиску. Вимірювання артеріального тиску проводили за допомогою сфінгоманометра, аускультативним методом Короткова, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів та Європейської асоціації гіпертензії 2013 року. Вимірювання відбувалося у спокійному оточенні після 5-хвилинного відпочинку. Рука пацієнта знаходилась на рівні серця у розслабленому стані. Вимірювання проводили не менше двох разів з інтервалом у 2 хвилини спершу на правій руці, а потім на лівій руці манжетою накладеною на нижній край плеча. Після проведеного вимірювання розраховувались середні значення для систолічного та діастолічного АТ.

### 2.2.3. Імунологічні дослідження

Для оцінювання системної запальної відповіді організму були визначені ІЛ-17А та ІЛ-23 за кількісним методом у лабораторії Вірола (м. Харків), акредитованій відповідно до вимог ДСТУ ISO 10012:2005 та

забезпеченій необхідною апаратурою – аналізатор-автомат імуноферментний «Chem Well 2900» (Awareness Technology, США). Дослідження виконані з використанням таких тест-систем: Human IL-17A Platinum ELISA та Human IL-23 Platinum ELISA (Bender Medsystems, Australia). Забір крові здійснювали з ліктьової вени в охолоджені пробірки. Після забору крові з неї готували сироватку, яку було заморожено при температурі –  $-27^{\circ}\text{C}$ , а перед використанням доведено до кімнатної температури.

Кількісне визначення інтерлейкіну 17A (IL-17A).

У якості реактивів для визначення IL-17A використали: біотин-кон'югат, кон'югат моноклональних анти-IL-17 антитіл і біотину, стрептавидін-HRP, стандарт IL-17, ліофілізований, 200 пг / мл для розчинення, буфер для розведення зразків, концентрат робочого буфера, (ФСБ, містить 1 % Твін-20, 10 % БСА), концентрат буфера для промивок (ФСБ, містить 1 % Твін-20), субстратний розчин, (тетраметил-бензидин), стоп-розчин (1М фосфорна кислота), голубий, зелений, червоний барвник.

#### **Протокол проведення аналізу**

1. Внести до всіх лунок по 0,1 мл “Буфер А”.
2. Внести до відповідних лунок по 0,05 мл калібрувальних проб.
3. Інкубувати стрипи при температурі  $37^{\circ}\text{C}$  протягом 2 години із струшуванням.
4. Після закінчення інкубації видалити вміст лунок декантуванням і промити лунки три рази. При кожній промивці у всі лунки додати по 0,25 мл промивального буфера, струсити рамку на шейкері протягом 5-10 сек з подальшим декантуванням. При кожному декантуванні ретельно видаляти залишки рідини з лунок постукуванням рамки зі стрипами у переверненому положенні по фільтрувальному паперу.

5. Внести до всіх лунок по 0,1 мл розчину кон'югата Е, виготовленого шляхом змішування 40 мкл концентрованого кон'югата Е з 1 мл промивального буфера з розрахунку на один стрип.
6. Інкубувати стрипи при температурі 37°С протягом 1 години зі струшуванням.
7. По закінченню інкубації лунки промити ( див. пункт 4).
8. Перед забарвленням стрипи сполоснути дистильованою водою, для повного видалення не зв'язаного кон'югата.
9. За 5 хвилин до закінчення інкубації приготувати необхідну кількість субстратної суміші в склянку, що містить субстратний буфер із флакону з маркуванням "Буфер 3", внести необхідний об'єм розчину тетраметилбензидина із флакон з маркуванням "ТМБ". Ретельно перемішати і поставити в темне місце до використання.
10. Внести до всіх лунок по 0,1 мл субстратної суміші й інкубувати стрипи в темноті протягом 15-20 хв залежно від ступеня розвитку забарвлення.
11. Додати у всі лунки з тією ж швидкістю і в тій же послідовності, як і субстратну суміш, по 0,05 мл "Стоп-реагент" для зупинки ферментної реакції, струшувати на шейкері 5 хв.
12. Виміряти оптичну щільність в лунках при довжині хвилі 450 нм. Розрахувати для кожної калібрувальної або досліджуваної проби величину  $-B_0$ , де  $B$  - середнє значення оптичної щільності в лунках, що містять калібрувальні або досліджувані проби,  $B_0$  - середнє значення оптичної щільності в лунках, що містять калібрувальну пробу "0 пг / мл".

Кількісне визначення інтерлейкіну 23 (IL-23).

У якості реактивів для визначення IL-23 було використано біотин-кон'югат, кон'югат моноклональних анти-IL-23 антитіл і біотину, авидін-HRP, стандарт IL-23, ліофілізований, 4000 пг / мл для розчинення, буфер для розведення зразків, концентрат робочого буфера, (ФСБ, містить 1 % Твін-20, 10 % БСА), концентрат буфера для промивок (ФСБ, містить 1 % Твін-20), субстратний розчин, (тетраметил-бензидин), стоп-розчин (1М фосфорна кислота). Показник було визначено кількісно у пг / мл після побудови стандартної кривої.

### **Протокол проведення аналізу**

1. Промити лунки 8-лункових стрипів 2 рази 400 мкл промивального буфера, повністю видаляючи рідину між промивками. Залишити на 10-15 секунд. Струсити планшет на фільтрувальному папері після останньої промивки.
2. Розвести стандарт на планшеті (альтернативне розбавлення стандарту може бути приготовано в пробірках шляхом серійних розведень 1:2 для стандартної кривої як вказано нижче:
  - Піпетувати 225 мкл розчинника зразків в кожную пробірку.
  - Піпетувати 225 мкл відновленого стандарту (концентрація стандарту = 4000 пг / мл) в першу пробірку, помічену S1, і перемішати (концентрація стандарту = 2000 пг / мл).
  - Піпетувати 225 мкл цього розчину в другу пробірку, помічену S2, і ретельно перемішати перед наступним переміщенням. Повторити серійні розведення ще 6 разів.

Додати 100 мкл розчинника для зразків в дублях до всіх стандартів. Приготувати стандартні розведення додаванням по 100 мкл розбавленого Стандарту (розчинити Стандарт IL-23 додаванням розчинника для зразків. Обережно перемішати до повного розчинення. Кінцева концентрація одержаного розчину складе 4000 пг / мл. Залишити стандарт для відновлення

на 10-30 хвилин) в лунки A1 і A2 в дублях. Перемішати вміст лунок A1 і A2 і перенести по 100 мкл розчину з лунок A1 і A2 в лунки B1 і B2 відповідно. Повторити перенесення і розведення стандартів 6 разів, одержавши у результаті 2 ряди розведень Стандарту ІІ-23в діапазоні від 2000.0 до 15.6 пг / мл. Видалити і викинути 100 мкл рідини з останніх лунок (H1, H2)). При зовнішньому розведенні стандарту піпетувати 100 мкл цих розведень стандартів (S1-S8) в лунки для стандартів.

3. Внести по 100 мкл розчинника зразків в дублікаті в лунки «Бланк».
4. Внести по 50 мкл розчинника зразків в лунки, призначені для зразків.
5. Внести по 50 мкл кожного зразка в дублях у відповідні лунки.
6. Закрити планшет плівкою і інкубувати 2 години при кімнатній температурі (18–25 °С).
7. Приготувати біотиновий кон'югат шляхом розведення біотинового кон'югата в 250 разів робочим буфером безпосередньо перед використанням в чистому пластиковому посуді, згідно 0,048 мл на 12 стрипів.
8. Зняти плівку. Повністю видалити вміст лунок. Промити лунки 5 разів ( див. пункт 1).
9. Додати по 100 мкл біотинового кон'югата у всі лунки.
10. Закрити планшет плівкою і інкубувати 1 годину при кімнатній температурі (18–25 °С).
11. Приготувати кон'югат Авідин-HRP шляхом розбавлення концентрату кон'югата робочим буфером в співвідношенні 1:250 в чистому посуді, згідно 0,048 мл на 12 стрипів.
12. Зняти плівку. Повністю видалити вміст лунок. Промити лунки 5 разів (див. пункт 1).
13. Внести по 100 мкл розбавленого кон'югата Авідин-HRP у всі лунки.
14. Закрити планшет плівкою і інкубувати 30 хвилин при кімнатній температурі (18–25 °С).

15. Зняти плівку. Повністю видалити вміст лунок. Промити лунки 5 разів (див. пункт 1).
16. Внести по 100 мкл субстратного розчину ТМБ у всі лунки.
17. Інкубувати при кімнатній температурі в темряві протягом 15 хвилин.
18. Додати стоп розчин, коли найвищий стандарт досяг темно-синього кольору. Реакція повинна бути зупинена, як лише Стандарт 1 досяг значення ВП 0.9 – 0.95.
19. Додати по 100 мкл стоп-розчину у всі лунки, включаючи «Бланк», щоб повністю інактивувати фермент в лунках.
20. Визначте оптичну щільність всіх лунок при 450 нм проти «Бланка», використовувати довжину хвилі порівняння 620 нм (допустима довжина хвилі порівняння в діапазоні 610-650 нм).

#### 2.2.4. Молекулярно-генетичні дослідження

Визначення поліморфізму гена PSEN1 проводили в науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету під керівництвом завідувача кафедри фізіології та патофізіології професора – Атамана О. В. та завідувача лабораторії – професора Гарбузової В. Ю.

Венозну кров у хворих з великим та малим нейрокогнітивним розладом та ВНКСП та осіб групи контролю набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцетової кислоти (11,7 мМ) як антикоагулянт ( “Sarstedt”, Німеччина), заморожували та зберігали при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Виділення ДНК із нерозведеної крові здійснювали з використанням наборів NeoPrep<sup>100</sup> DNABlood (Neogene). Отриману ДНК може безпосередньо використовувати для проведення полімеразної ланцюгової реакції.

Протокол виділення ДНК

1. У пробірку об'ємом 1,5 мл внести 100 мкл нерозведеної венозної крові та додати 400 мкл лізуючого розчину Lysing soln. Перемішати вміст пробірок обертанням 10 разів.
2. Термостатувати суміші 5 хв за температури 65 °С; протягом 5 хв перемішувати пробірки 10 разів двічі.
3. Центрифугувати пробірки упродовж 15 с при 5 000 об / хв та додати 20 мкл ретельно збовтаної на вортексі суспензії сорбенту NeoSorb<sup>W</sup>.
4. Перемішати проби упродовж 10 хвилин у ротаторі.
5. Центрифугувати пробірки упродовж 15 с при 5 000 об / хв та видалити супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись осаду сорбенту.
6. Додати 200 мкл лізуючого розчину, ретельне перемішувати на вортексі до гомогенного стану.
7. Додати 900 мкл сольового розчину Buffer soln. та перемішати пробірки 10 разів.
8. Центрифугувати пробірки упродовж 15 с при 5 000 об / хв та видалити супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись осаду сорбенту із ДНК.
9. Додати 900 мкл сольового розчину та перемішати пробірок на вортексі до гомогенного стану.
10. Центрифугувати пробірки упродовж 15 с при 5 000 об / хв та видалити супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись осаду сорбенту із ДНК.
11. Повторно виконати положення 9 та 10 протоколу.
12. Висушити осад при температурі 65 °С протягом 5 хв.
13. Додати в пробірки 50 мкл Extra DNA soln. при постійному перемішуванні останнього розчину тричі.
14. Суспензувати вмісту пробірок на вортексі до одержання гомогенної суспензії і термостатувати за температури 65 °С протягом 5 хв.



15. Суспензувати вмісту пробірок та центрифугувати протягом 1 хв при 10 000 об / хв.
16. Перенести супернатант у до мікропробірок (відібрати 45 мкл) та зберігати за температури - 20°C.

### Методика PCR Real-Time

Генотипування поліморфного маркера rs63751071 T / G в гені *PSEN1* – пресенілін 1 – проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в наявності Custom TaqMan SNP Genotyping Assay. Реакцію проводили на приладі QuantStudio 5 DXReal-Time («Applied Biosystems, США) з використанням набору для PCR Real-Time («Thermo Fisher Scientific», США).

ПЛР для досліджуваного поліморфізму проводили для кожного зразка в загальному обсязі 10 мкл, включаючи 5 мкл MasterMix 2x, 3,25 мкл dH<sub>2</sub>O, 0,25 мкл прямого і зворотного праймерів і 1,5 мкл геномної ДНК. Реакція ампліфікації складалася з початкової 10-хвилинної денатурації при 95°C з подальшими 45 циклами ампліфікації при 95°C протягом 15 сек і 60 °C протягом 30 с. Одержані криві аналізували з використанням програмного забезпечення, прикладеного до Quant Studio 5 DX.

#### 2.2.5. Методи статистичного аналізу

Статистичне опрацювання результатів було проведене за допомогою програми Microsoft Excel 2016. За допомогою критерію Шапіро – Уїлка здійснювали перевірку гіпотези щодо нормального розподілу. З порівняння статистичних вибірок, для двох незалежних груп, використовувався критерій Манна-Уїтні (U), множинне порівняння груп здійснювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу Краскела – Уолліса. Залежно від виду

розподілу кількісних змінних, які вивчали, результати їх статистичного оброблення для нормального розподілу представлені середніми величинами ( $M$ ), стандартною середньою похибкою ( $m$ ), для розподілу, що відрізнявся від нормального, обчислювали медіану та кватильний розмах ( $Me$  ( $Q_{25}$ ,  $Q_{75}$ )). Визначали кореляційний зв'язок за допомогою кореляційного аналізування з визначенням коефіцієнтів лінійної ( $r$ ) або рангової ( $\rho$ ) кореляції. Всі тести були двосторонніми, значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущими. Позитивний кореляційний зв'язок дуже слабкої сили було констатовано за умови  $r < 0,2$ , слабкої сили –  $0,2 < r < 0,5$ , середньої сили –  $0,5 < r < 0,7$ , сильний –  $0,7 < r < 0,9$ , та дуже сильний –  $0,9 < r < 1$ . Позитивний та негативний знаки коефіцієнта кореляції свідчать про напрямок виявленого зв'язку.

### РОЗДІЛ 3

## ОЦІНКА ЧИННИКІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ВІКОЗАЛЕЖНИМИ НЕЙРОКОГНІТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ (ВНКДР і ВНКСП) ТА МНКР

Нами було проведено ретельну оцінку анамнезу захворювання, враховували чинники ризику цереброваскулярних захворювань, характер розвитку та швидкість прогресування когнітивного дефекту.

Серед найбільш значущих чинників ризику цереброваскулярної та нейродегенеративної патології у більшості хворих аналізувалась наявність артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, цукрового діабету 2 типу, гіперхолестеринемії та їх сполучення, хронічної серцевої недостатності.

Характеристика основних чинників ризику в групах пацієнтів з нейрокогнітивними розладами різної етіології (табл. 3.1).

Основними провідними чинниками ризику розвитку ВНКДР були: атеросклероз (у 73,3 % випадків), артеріальна гіпертензія (у 40 % випадків), хронічна серцева недостатність (26,7 % випадків) (рис 3.1).

Основними чинниками ризику розвитку ВНКСП у обстежених нами хворих були: артеріальна гіпертензія (у 93,3 % випадків), атеросклероз (у 86,7 % випадків), ГПМК в анамнезі (у 83,3 % випадків), паління (у 53,3 % випадків), хронічна серцева недостатність (у 46,7 % випадків), цукровий діабет (у 33,3 % випадків).

Основними провідними чинниками ризику розвитку малого нейрокогнітивного розладу були: атеросклероз (у 56,7 % випадків), артеріальна гіпертензія (у 56,7 % випадків), паління (у 36,7 % випадків), хронічна серцева недостатність (у 16,7 % випадків), ГПМК в анамнезі (у 16,7 % випадків).

Таблиця 3.1

Характеристика груп пацієнтів із нейрокогнітивними розладами різної етіології за видом і частотою спостереження чинників ризику

Чинник ризику	Групи хворих з нейрокогнітивними розладами						P
	ВНКДР (n = 30)		ВНКСП (n = 30)		МНКР (n = 30)		
	n	%	n	%	n	%	
Артеріальна гіпертензія	12	40,0	28	93,3	17	56,7	p < 0,0001
Атеросклероз	22	73,3	26	86,7	17	56,7	p = 0,0340
Цукровий діабет 2 тип	3	10,0	10	33,3	2	6,7	p = 0,0100
ГПМК в анамнезі	0	0	25	83,3	5	16,7	p < 0,0001
Миготлива аритмія	1	3,3	3	10,0	0	0	p = 0,1600
Хронічна серцева недостатність	8	26,7	14	46,7	5	16,7	p = 0,0360
Паління	5	16,7	16	53,3	11	36,7	p = 0,0120

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – достовірність розходження між показниками (p < 0,05)

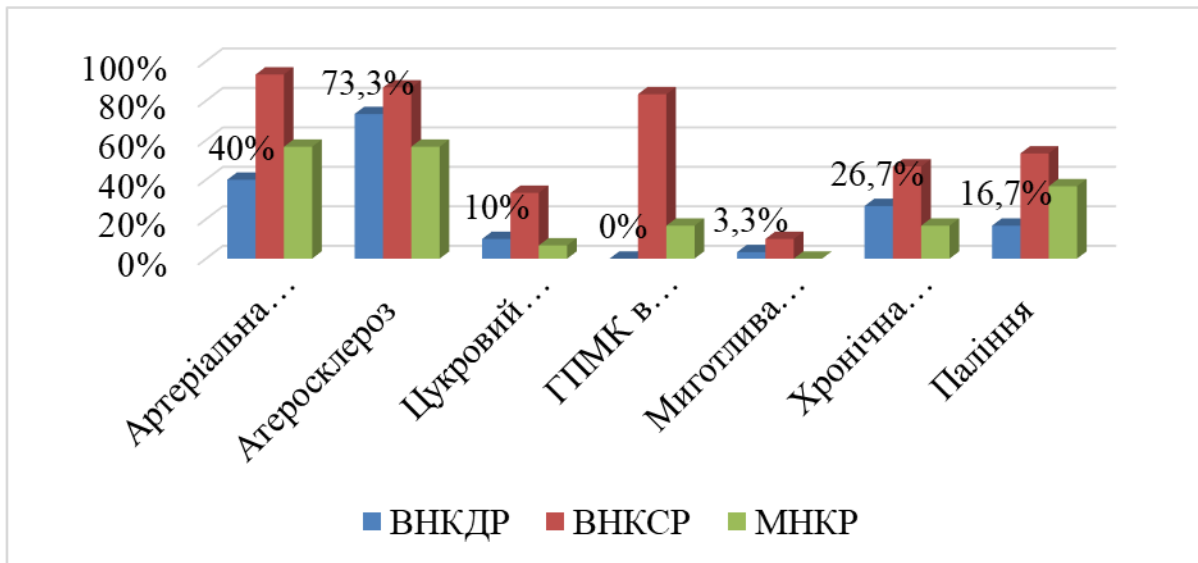


Рис. 3.1. Характеристика частоти чинників ризику у групі пацієнтів з нейрокогнітивними розладами різної етіології.

Вимірювання артеріального тиску крові показало, що у хворих I, II груп та групи контролю систолічний артеріальний тиск становив  $(148,0 \pm 4,1)$  мм рт. ст.,  $(131,1 \pm 3,15)$  мм рт. ст., ( $p_{1-2} = 0,0080$ );  $(124,5 \pm 0,5)$  ( $p_{1-3} < 0,0001$ ) відповідно; діастолічний артеріальний тиск –  $(86,0 \pm 0,14)$  мм рт. ст.,  $(80,3 \pm 0,12)$  ( $p_{1-2} < 0,0001$ );  $(80,2 \pm 0,05)$  ( $p_{1-3} < 0,0001$ ) відповідно. Тривалість артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих I, II груп склала  $(8,6 \pm 4,8)$  років,  $(4,6 \pm 1,8)$  років, ( $p_{1-2} < 0,0001$ ). Вміст загального холестерину що у хворих I, II груп та групи контролю становив  $(7,01 \pm 0,43)$  ммоль / л,  $(6,51 \pm 0,34)$  ммоль / л, ( $p_{1-2} = 0,4473$ ),  $(4,72 \pm 0,46)$  ммоль / л, ( $p_{1-3} = 0,0013$ ) відповідно. Показники ІМТ у хворих I, II груп та групи контролю склав  $(30,4 \pm 0,92)$  кг / м<sup>2</sup>,  $(26,5 \pm 0,58)$  кг / м<sup>2</sup>, ( $p_{1-2} = 0,0053$ );  $(23,9 \pm 0,3)$  кг / м<sup>2</sup>, ( $p_{1-3} < 0,0001$ ). Таким чином, в пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом показники артеріального тиску, тривалості АГ, вмісту загального холестерину та ІМТ були ймовірно вищими, ніж у II групі та у контролі.

Оцінку виду чинників ризику груп пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом різної етіології (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Характеристика чинників ризику у підгрупах пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом різної етіології та групою контролю

Показник	ІА підгрупа (n = 30)	ІБ підгрупа (n = 30)	Контроль (n = 30)	P
Систолічний АТ мм рт. ст.	135,6 ± 4,26	160,5 ± 5,64	124,5 ± 0,5	p <sub>1</sub> = 0,0008 p <sub>2</sub> = 0,0122 p <sub>3</sub> < 0,0001
Діастолічний АТ мм рт. ст.	80,7 ± 0,71	91,5 ± 0,9	80,2 ± 0,05	p <sub>1</sub> < 0,0001 p <sub>2</sub> < 0,0001 p <sub>3</sub> < 0,0001
Тривалість АГ (роки)	5,1 ± 2,2	12,2 ± 4,2	–	p <sub>1</sub> < 0,0001
Загальний ХС, ммоль / л	6,7 ± 0,2	7,32 ± 0,21	4,72 ± 0,46	p <sub>1</sub> = 0,0367 p <sub>2</sub> = 0,0002 p <sub>3</sub> < 0,0001
ІМТ (кг / м <sup>2</sup> )	29,6 ± 0,49	31,2 ± 0,40	23,9 ± 0,30	p <sub>1</sub> = 0,0142 p <sub>2</sub> < 0,0001 p <sub>3</sub> < 0,0001

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – достовірність розходження між показниками (p < 0,05)

Середні показники як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску у хворих на ВНКСП були ймовірно вищими, ніж у хворих із ВНКДР та у контролі, (p < 0,0001). Тривалість АГ також була вищою з когнітивними розладами внаслідок ВНКСП (12,2 ± 4,2), ніж за ВНКДР (5,1 ± 2,2;) (p < 0,0001).

Також, в анамнезі у пацієнтів ІБ підгрупи було відмічено ГПМК / ТІА – у 25 (83,33 %). Частота виявлених перенесених ГПМК у групі ВНКСП було

значно вищою ( $p < 0,0001$ ), ніж у групі із ВНКДР та МНКР. Залежно від ураженого судинного басейну ішемічний інсульт діагностовано ЛСМА у 12 (40 %) хворих, ПСМА у 10 (33,3 %), ЛСМА та ПСМА у 5 (16,7 %), ВББ у 4 (13,33 %), ТІА– у 4 (13,33 %) хворих (рис.3.2).

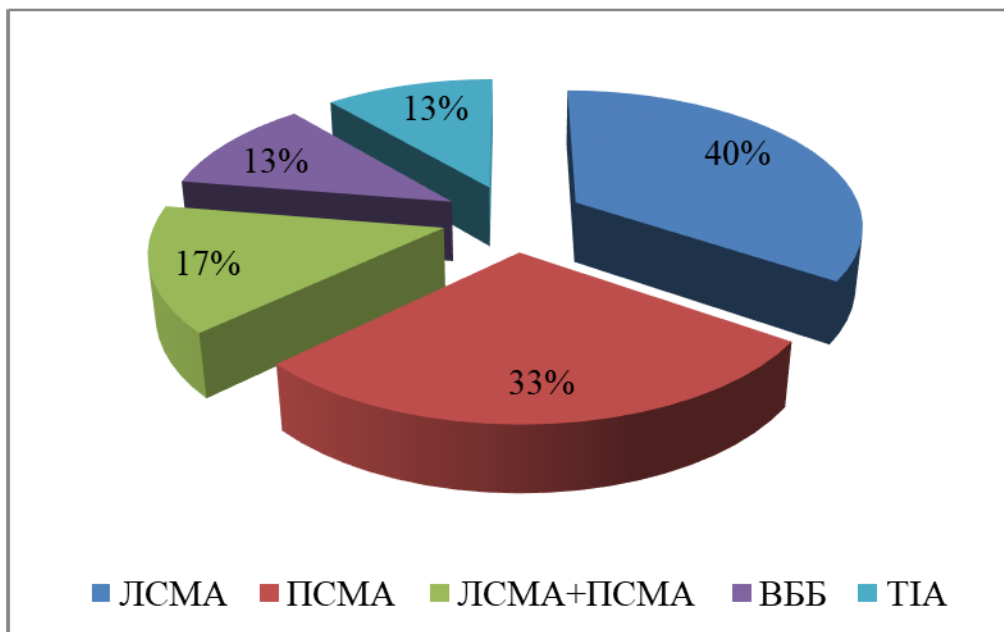


Рис. 3.2. Розподіл перенесених ГПМК у групі ІБ залежно від ураженого судинного басейну.

Отже, загалом в пацієнтів з великим нейрокогнітивним судинним розладом набагато частіше зустрічалися судинні чинники ризику, ніж за ВНКДР. Проте, у хворих із ВНКДР частота виявлення вказаних чинників була достатньо високою. Також виявлені чинники ризику цереброваскулярної та нейрокогнітивної патології у пацієнтів із МНКДР та МНКСР (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характеристика груп пацієнтів із МНКР різної етіології за видом і частотою спостереження чинників ризику

Чинник ризику	Групи пацієнтів з МНКР				P
	МНКДР (n = 9)		МНКСП (n = 21)		
	n	%	n	%	
Артеріальна гіпертензія	0	0	17	80,9	< 0,0001
Атеросклероз	1	11,1	16	76,1	0,0010
Цукровий діабет 2 тип	1	11,1	1	4,8	0,5230
Хронічна серцева недостатність	2	22,2	3	14,3	0,5930
Надмірна вага	2	22,2	11	52,3	0,1270
Паління	3	33,3	8	38,1	0,8040

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – достовірність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) груп з МНКР різної етіології

Основними провідними чинниками ризику у пацієнтів з МНКДР були: паління (33,3 % випадків), хронічна серцева недостатність (у 22,2 % випадків), надмірна вага (у 22,2 % випадків) (рис. 3.3).

Основними чинниками ризику в пацієнтів з МНКСП були : артеріальна гіпертензія (у 80,9 % випадків), атеросклероз (у 76,1 % випадків), надмірна вага (у 52,3 % випадків), паління (38,1 % випадків), хронічна серцева



недостатність (у 14,3 % випадків). Інших значних відмінностей за чинниками ризику у хворих із МНКР обох типів виявлено не було.

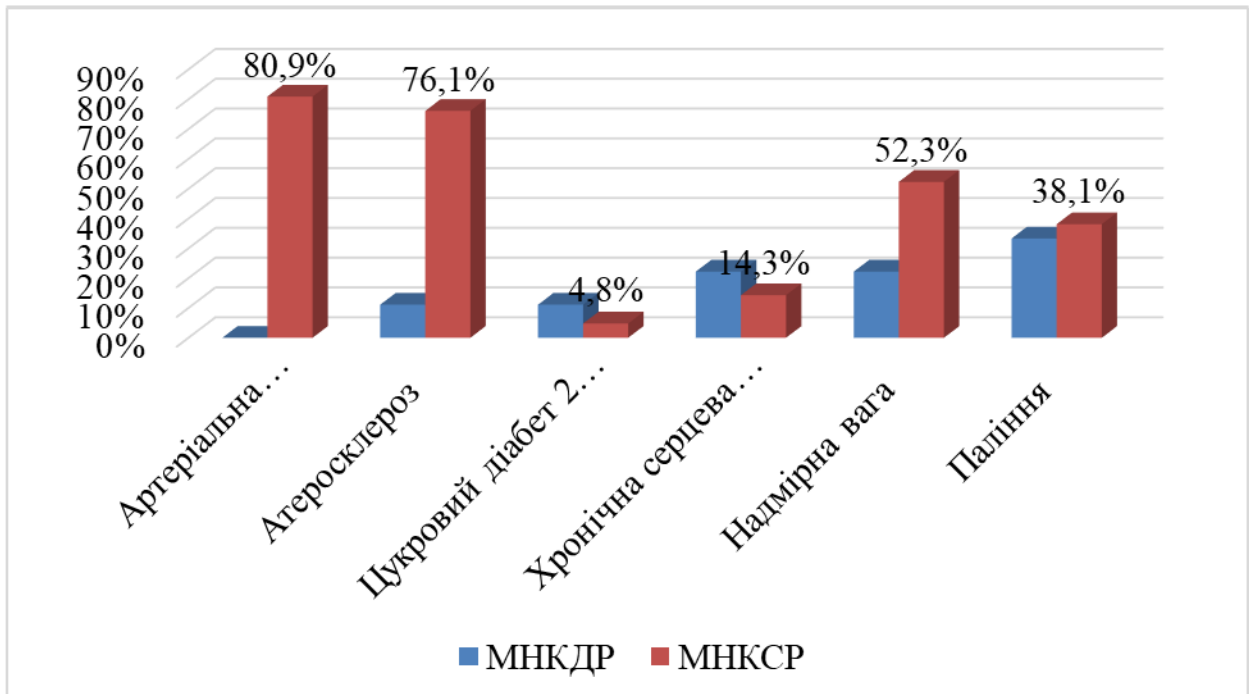


Рис. 3.3. Характеристика частоти чинників ризику групи пацієнтів з МНКР.

Вимірювання артеріального тиску крові показало (табл. 3.4), що рівень систолічного артеріального тиску у пацієнтів з МНКДР був значно нижчим ніж із МНКСР та становив  $112,2 \pm 0,53$  мм рт. ст.,  $139,2 \pm 0,01$  мм рт. ст., ( $p < 0,0001$ ); діастолічний артеріальний тиск –  $70,5 \pm 0,22$  мм рт. ст.,  $84,5 \pm 0,01$  ( $p_{1-2} < 0,0001$ ) відповідно.

В пацієнтів з МНКСР вміст загального холестерину був вищим ніж у МНКДР та становив  $(6,67 \pm 0,15)$  ммоль / л,  $(6,14 \pm 0,14)$  ммоль / л, ( $p = 0,0416$ ).

Показник ІМТ у пацієнтів із МНКСР також був вищим, ніж із МНКДР та склав  $(27,9 \pm 0,58)$  кг / м<sup>2</sup>,  $(23,2 \pm 0,44)$  кг / м<sup>2</sup>, ( $p < 0,0001$ ), що свідчило про більш вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету.

Таблиця 3.4

Характеристика чинників ризику у підгрупах пацієнтів з малим  
нейрокогнітивним розладом різної етіології

Показник	МНКДР (n = 9)	МНКСП (n = 21)	P
Систолічний АТ мм рт. ст.	112,2 ± 0,53	139,2 ± 0,01	p < 0,0001
Діастолічний АТ мм рт. ст.	70,5 ± 0,22	84,5 ± 0,01	p < 0,0001
Загальний ХС, ммоль / л	6,14 ± 0,14	6,67 ± 0,15	p = 0,0416
ІМТ (кг / м <sup>2</sup> )	23,2 ± 0,44	27,9 ± 0,58	p = 0,0001

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – достовірність розходження між показниками (p < 0,05) чинників ризику у підгрупах пацієнтів з МНКСП та МНКДР

Отже, у пацієнтів із неамнестичним варіантом малого нейрокогнітивного розладу показники артеріального тиску, вмісту загального холестерину та ІМТ були достовірно вищими, ніж у групі з амнестичним варіантом МНКР, що свідчить про вагому роль саме цих чинників ризику у розвитку цереброваскулярної патології та істотно підвищують ризик трансформації МНКР у великий.

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

Основними судинними чинниками ризику у пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом були: атеросклероз (73,3 %), артеріальна гіпертензія (40,0 %), хронічна серцева недостатність (26,7 %). Ці дані збігаються з попередніми літературними даними, що порушення варіабільності добового артеріального тиску у хворих із ВНКДР тісно пов'язані з когнітивними порушеннями через пошкодження дрібних мозкових артерій, приводячи до гіпоперфузії, гіпоксії та ішемії, і тривала гіпертензія є ризиком атрофії мозкової речовини [249].

Під час вивчення наявності судинних чинників ризику у пацієнтів з великого нейрокогнітивного судинного розладу в обстежених нами хворих переважали: артеріальна гіпертензія (93,3 %), атеросклероз (86,7 %), ГПМК в анамнезі (83,3 %), паління (53,3 %), хронічна серцева недостатність (46,7 %), цукровий діабет (33,3 %).

Провідними чинниками ризику у пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом були: атеросклероз (56,7 %), артеріальна гіпертензія (56,7 %), паління (36,7 %), хронічна серцева недостатність (16,7 %), ГПМК в анамнезі (16,7 %).

У пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом різної етіології показники артеріального тиску, тривалості АГ, вмісту загального холестерину та ІМТ були достовірно вищими, ніж у групі пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом та у контрольній групі.

Основними провідними чинниками ризику у пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом нейродегенеративного типу переважали: паління (33,3 %), хронічна серцева недостатність (22,2 %), надмірна вага (22,2 %), в пацієнтів з малим нейрокогнітивним судинним розладом – артеріальна гіпертензія (80,9 %), атеросклероз (76,1 %), надмірна вага (52,3 %), паління (38,1 %), хронічна серцева недостатність (14,3 %).

У пацієнтів з неамнестичним варіантом малого нейрокогнітивного розладу показники артеріального тиску ( $p < 0,0001$ ), вмісту загального холестерину ( $p = 0,0416$ ) та ІМТ ( $p < 0,0001$ ) були достовірно вищими, ніж у групі з амнестичним варіантом МНКР, що істотно підвищують ризик трансформації МНКР у великий.

*Основні результати дисертаційної роботи, опубліковані автором в наступних наукових працях.*

1. Чиняк ОС. Оцінка чинників ризику розвитку когнітивних порушень у хворих з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією. Південна фундація медицини. 2020:67-69. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*
2. Чиняк ОС. Порівняльна характеристика чинників ризику у хворих з малим когнітивним розладом. Львівська медична спільнота. 2020;85-87. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛИКИМ НЕЙРОКОГНІТИВНИМ РОЗЛАДОМ

#### 4.1. Клініко-неврологічна характеристика пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом

Аналіз скарг основної групи пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом за співвідношенням їх з даними клінічного і неврологічного огляду, нейропсихологічного та нейровізуалізаційного обстеження умовно поділили на 2 підгрупи. Підгрупу I А мали скарги, характерні для великого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера, I Б – характерні для великого нейрокогнітивного судинного розладу.

В результаті проведеного клініко-неврологічного обстеження хворих були одержані наступні дані. Середня тривалість захворювання в пацієнтів із ВНКДР склала ( $5,2 \pm 2,42$ ) років, у хворих із ВНКСП – ( $5,3 \pm 2,63$ ) років. Таким чином, тривалість захворювання в пацієнтів з різними формами великого нейрокогнітивного розладу не відрізнялася ( $p = 0,9778$ ). Всі обстежені особи хворі скаржилися на зниження пам'яті, уваги, труднощі в соціальній та професійній адаптації, більша частина хворих – в повсякденному житті.

Для пацієнтів I А групи, із ВНКДР були характерні скарги на: зниження пам'яті на поточні події, труднощі з підбором слів, неможливість швидко згадати потрібні слова, просторову дезорієнтацію у малознайомих місцях, порушення сну, зниження настрою, підвищену втомлюваність, дратівливість. Частина хворих самотійно скарг не пред'являла, інформація про наявність порушень була одержана від опікунів.

Для пацієнтів I Б групи, з великим судинним нейрокогнітивним розладом були характерні скарги на: головний біль, запаморочення, шум у голові, зниження уваги, відчуття тяжкості у голові, хиткість при ході, падіння, підвищену втомлюваність, зниження настрою, загальну слабкість, підвищену дратівливість та плаксивість.

Характеристика скарг пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом описано в табл. 4.1.1.

Результати клініко-неврологічного обстеження показали, що в пацієнтів I А підгрупи достовірно частіше, ніж у контролі виникали скарги на: головний біль (46,7 %), (16,7 %) ( $p = 0,0120$ ), порушення пам'яті (100,0 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), запаморочення (100,0 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), зниження уваги (63,3 %), (6,7 %) ( $p < 0,0001$ ), хиткість при ході (20,0 %), (0 %) ( $p = 0,0100$ ), утруднення під час підбору слів (73,3 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), погіршення просторової орієнтації (60,0 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), шум у голові (56,7 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), підвищену втомлюваність (60,0 %), (13,3 %) ( $p < 0,0001$ ), постійну загальну слабкість (83,3 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ).

В пацієнтів I Б підгрупи достовірно частіше, ніж у контролі спостерігалися скарги на головний біль (53,3 %), (16,7 %) ( $p = 0,0030$ ), запаморочення (70,0 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), порушення пам'яті (100,0 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), шум у голові (83,3 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), зниження настрою (73,3 %), (10,0 %) ( $p < 0,0001$ ), підвищена втомлюваність (63,3 %), (13,3 %) ( $p < 0,0001$ ), хиткість при ході (50,0 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), падіння (23,3 %), (0 %) ( $p = 0,0050$ ), зниження уваги (86,7 %), (6,7 %) ( $p < 0,0001$ ), постійну загальну слабкість (76,7 %), (0 %) ( $p < 0,0001$ ), підвищену дратівливість (73,3 %), (10 %) ( $p < 0,0001$ ).

Таблиця 4.1.1

Скарги пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом  
нейродегенеративної, судинної етіології та групи контролю

Показник	І А підгрупа		І Б підгрупа		ІІІ група	
	ВНКДР (n = 30)		ВНКСП (n = 30)		Контрольна група (n = 30)	
	n	%	n	%	n	%
Головний біль	14	46,7	16	53,3	5	16,7
$p = 0,008$						
Шум у голові	17	56,7	25	83,3	0	0
$p < 0,0001$						
Запаморочення	30	100,0	21	70,0	0	0
$p < 0,0001$						
Порушення пам'яті	30	100,0	30	100,0	0	0
$p < 0,0001$						
Підвищена втомлюваність	18	60,0	19	63,3	4	13,3
$p < 0,0001$						
Зниження настрою	8	26,7	22	73,3	3	10,0
$p < 0,0001$						
Хиткість при ході	6	20,0	15	50,0	0	0
$p = 0,002$						
Падіння	0	0	7	23,3	0	0
$p = 0,001$						
Розлади сну	14	46,7	8	26,7	3	10,0
$p = 0,006$						
Погіршення просторової орієнтації	18	60,0	10	33,3	0	0
$p < 0,0001$						
Зниження уваги	19	63,3	26	86,7	2	6,7
$p < 0,0001$						
Труднощі з підбором слів	22	73,3	14	46,7	0	0
$p < 0,0001$						

## Продовження табл. 4.1.1

Постійна загальна слабкість	25	83,3	23	76,7	0	0
$p < 0,0001$						
Підвищена дратівливість	5	16,7	22	73,3	3	10,0
$p < 0,0001$						

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) у групах пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера, судинної етіології та групи контролю

У хворих I А підгрупи статистично значимо частіше, ніж у групі хворих I Б підгрупи спостерігалися скарги на погіршення просторової орієнтації 60,0 % проти 33,3 % відповідно ( $p = 0,0380$ ), утруднення під час підбору слів 73,3 % проти 46,7 % відповідно ( $p = 0,0350$ ).

В пацієнтів I Б підгрупи достовірно частіше, ніж у групі хворих IA підгрупи спостерігалися шум у голові 83,3 % проти 56,7 % відповідно ( $p = 0,0240$ ), зниження настрою 73,3 % проти 26,7 % відповідно ( $p = 0,0001$ ), хиткість при ході 50,0 % проти 20,0 % відповідно ( $p = 0,0150$ ), падіння 20,0 % проти 0 % відповідно ( $p = 0,0100$ ), зниження уваги 86,7 проти 63,3% відповідно ( $p = 0,0370$ ), підвищену дратівливість 73,3 % проти 16,7 % відповідно ( $p = 0,0001$ ). Було виявлено такі основні неврологічні синдроми у хворих з великим нейрокогнітивним розладом різної етіології (табл. 4.1.2). За проведеного комплексного неврологічного огляду хворих було виявлено ведучі неврологічні синдроми (пірамідного, мозочкового, чутливого розладів), а також виявлені клінічні ознаки нейрокогнітивних порушень (псевдобульбарний синдром, порушення ходи, зорово-просторові порушення, порушення мови).



Таблиця 4.1.2

Частота виявлення основних неврологічних синдромів у хворих із різними типами ВНКДР

Неврологічний синдром	Групи пацієнтів з ВНКДР				P
	ІА підгрупа (n = 30)		ІБ підгрупа (n = 30)		
	n	%	n	%	
Пірамідний	8	26,7	25	83,3	p < 0,0001
Мозочковий	4	13,3	21	70	p < 0,0001
Чутливих розладів	2	6,7	4	13,3	p = 0,3890
Псевдобульбарний	7	23,3	21	70	p = 0,0001
Порушення усної мови	19	63,3	11	36,7	p = 0,0390
Порушення ходи	6	20	15	50	p = 0,0015
Зорово-просторові розлади	18	60	10	33,3	p = 0,0380

Примітки:

1. n – кількість осіб;

p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) у хворих з різними формами ВНКДР.

Частота спостереження різних проявів пірамідного синдрому відрізнялася в ІА та ІБ підгрупі. Так, в ІА групі зміни були виявлені у 26,7 % хворих, в той час, як за ВНКСП – достовірно частіше – у 83,3 % ( $p < 0,0001$ ) (рис 4.1.1). Прояви пірамідного синдрому були представлені високими сухожилковими рефlekсами, підвищеним м'язовим тонусом за пірамідним типом, зниженням поверхневих рефlekсів, присутністю патологічних рефlekсів (позитивний рефлекс Бабінського). Виявлені зміни ймовірно були наслідком ураження глибоких відділів білої речовини головного мозку.

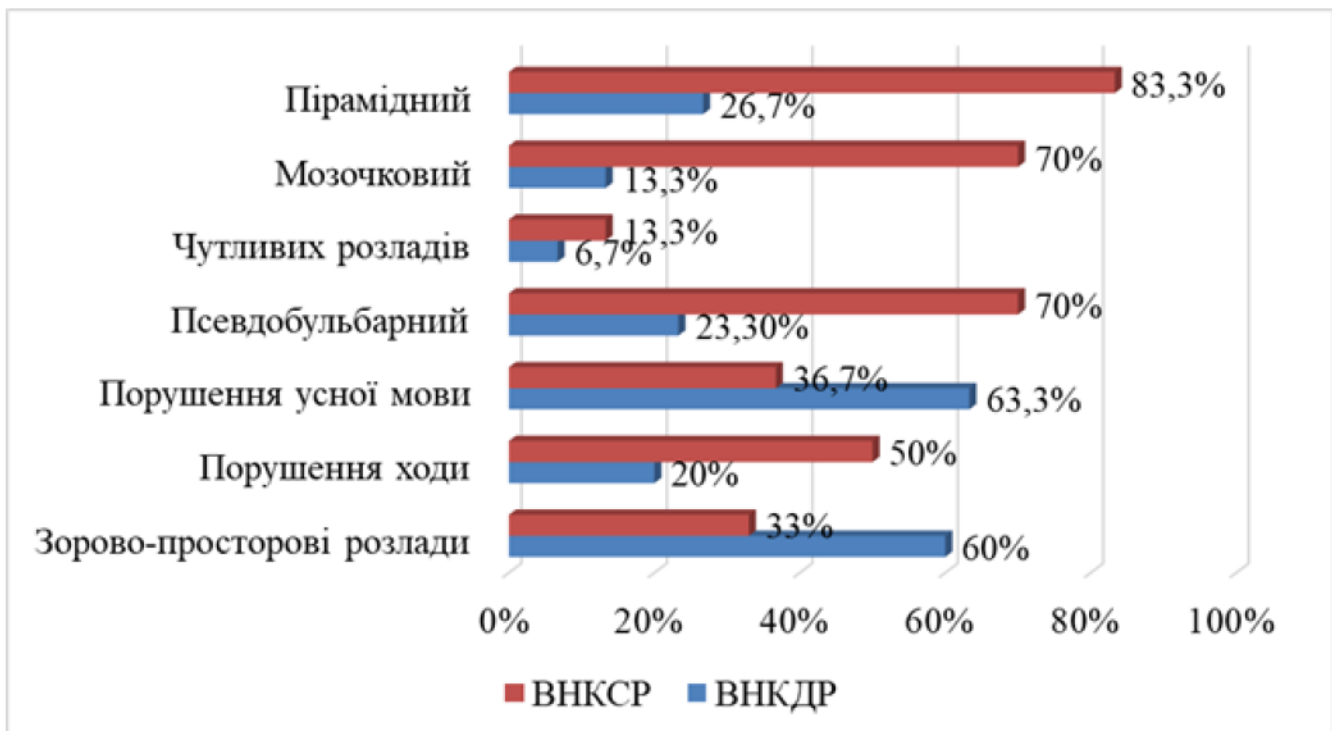


Рис. 4.1.1. Характеристика частоти неврологічних синдромів у хворих з ВНКДР.

Мозочковий синдром також спостерігали частіше у хворих з ВНКСП 70 %, ніж за ВНКДР 13,3 % відповідно ( $p < 0,0001$ ), що ймовірно внаслідок ураження лобно-мостово-мозочкового та потилично-скронево-мосто-мозочкового шляхів. Порухення різних видів чутливості в обох групах хворих спостерігалися не часто 6,7 % проти 13,3 % відповідно ( $p = 0,3890$ ). Наявність кіркового порушення мови частіше відзначали в пацієнтів із ВНКДР 63,3 %, ніж за ВНКСП 36,7 % відповідно ( $p < 0,0390$ ), що ймовірно були обумовлені не лише моторною і сенсорною, але й амнестичною та семантичною афазією. Ознаки псевдобульбарного синдрому спостерігалися частіше за ВНКСП 70,0 %, ніж за ВНКДР 23,3 % відповідно ( $p < 0,0001$ ) та порушення ходи також частіше виявляли за ВНКСП 50,0 %, ніж за ВНКДР 20,0 % відповідно ( $p < 0,0015$ ), що свідчило про можливе кірково-підкіркове роз'єднання з ураженням кірково-спінальних та кірково-ядерних шляхів.

Зорово-просторові розлади зустрічали частіше за ВНКДР, у 60,0 % хворих, ніж за ВНКСП 33,3 % відповідно ( $p = 0,0380$ ).

Таким чином, неврологічна симптоматика різних нозологічних груп з великим нейрокогнітивним розладом була досить різноманітною. Загалом хворі із ВНКСП мали більш виражений неврологічний дефіцит, ніж із ВНКДР, зокрема внаслідок полісистемності неврологічних порушень, включаючи пірамідний, псевдобульбарний, мозочковий синдроми та порушення ходи.

#### **4.2. Нейропсихологічний профіль пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом**

Пацієнтам I групи виконано всі оцінювальні шкали для верифікації ступеня тяжкості та характеру нейрокогнітивних порушень. Під час зіставлення даних проведених нейропсихологічних методів обстеження, були виявлені відмінності щодо нейрокогнітивних профілів між хворими I та III груп (табл. 4.2.1).

*Таблиця 4.2.1*

Результати нейропсихологічного дослідження в групах пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом та контрольною групою

Шкала (бали)	I група (n = 60)	Група контролю (n = 30)	P
MMSE	20,3 ± 1,20	29,6 ± 0,49	$p < 0,0001$
MoCA	17,9 ± 1,40	28,8 ± 0,48	$p < 0,0001$
FAB	11,8 ± 1,10	17,2 ± 0,40	$p = 0,0010$

Примітки:

1. n – кількість осіб;

2.  $p$  – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) у нейрокогнітивних профілях між хворими ВНКДР та групою контролю.

Середній бал у хворих I групи був нижчий ніж у групі контролю за шкалами: MMSE, та склав  $(20,3 \pm 1,20)$ ,  $(29,6 \pm 0,49)$  ( $p < 0,0001$ ); MoCA –  $(18,2 \pm 1,40)$ ,  $(28,8 \pm 0,48)$  ( $p < 0,0001$ ), та FAB –  $(11,8 \pm 1,10)$ ,  $(17,2 \pm 0,40)$  ( $p = 0,0010$ ). За результатами нейропсихологічного дослідження у підгрупах пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом внаслідок ВНКДР та ВНКСР виявлено (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Показники когнітивних шкал у підгрупах пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом внаслідок ВНКДР та ВНКСР та у групі контролю (бали)

Шкала	ВНКДР (n = 30)	ВНКСР (n = 30)	Контрольна група (n = 30)	P
MMSE	$18,9 \pm 0,73$	$21,7 \pm 1,12$	$29,6 \pm 0,49$	$p_1 = 0,0406$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
MoCA	$16,4 \pm 0,70$	$19,5 \pm 1,10$	$28,8 \pm 0,48$	$p_1 = 0,0207$ $p_2 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
FAB	$12,4 \pm 0,30$	$11,3 \pm 0,42$	$17,2 \pm 0,40$	$p_1 = 0,0373$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
ADAS-cog	$38,9 \pm 1,93$	$30,4 \pm 2,13$	-	$p_1 = 0,0045$

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2.  $p_1$  – вірогідність розходження між показниками ВНКДР та ВНКСР підгруп,  
( $p < 0,05$ );
3.  $p_2$  – вірогідність розходження між показниками ВНКДР підгрупи та контрольною групою;

4.  $p_3$  – вірогідність розходження між показниками ВНКСП підгрупи та контрольною групою

В пацієнтів з великим нейрокогнітивним судинним розладом спостерігались менш виражені інтелектуально-мнестичні порушення. За шкалою MMSE у хворих на ВНКСП середній бал був вищий ніж у підгрупі ВНКДР ( $p = 0,0406$ ), та склав ( $21,7 \pm 1,12$  бала), менш виражені порушення в орієнтації ( $7,9 \pm 0,60$  бала), ( $5,5 \pm 0,57$  бала) ( $p = 0,0053$ ), пам'яті ( $1,3 \pm 0,10$  бала), ( $0,66 \pm 0,20$  бала) ( $p = 0,0058$ ). За шкалою MoCA у хворих з великим судинним нейрокогнітивним розладом середній бал був також вірогідно вищим та склав ( $19,5 \pm 1,10$  бала) ( $p = 0,0207$ ), менш виражені розлади орієнтації ( $4,3 \pm 0,63$  бала), ( $2,6 \pm 0,25$  бала) ( $p = 0,0150$ ) та «відстрочене відтворення» ( $2,6 \pm 0,60$  бала), ( $1,2 \pm 0,23$  бала) ( $p = 0,0334$ ). За результатами тестування шкалою FAB було виявлено відмінності між хворими з ВНКДР ( $12,4 \pm 0,30$  бала) та ВНКСП ( $11,3 \pm 0,42$  бала) ( $p = 0,0373$ ), зокрема за субтестами «концептуалізація» ( $2,0 \pm 0,44$  бала), ( $1,0 \pm 0,20$  бала) ( $p = 0,0430$ ), «фонетична швидкість мови» ( $2,2 \pm 0,30$  бала), ( $1,1 \pm 0,10$  бала) ( $p = 0,0205$ ). При аналізі результатів за шкалою ADAS-cog, було встановлено (табл.4.2.3), що найзначущі відмінності були виявлені за субтестами орієнтація, завдання на повторення та розпізнавання слів, конструктивний праксис, здібності до розмовної мови (рис.4.2.1).

Таблиця 4.2.3

Показники шкали ADAS-cog у підгрупах хворих із великим нейрокогнітивним розладом різної етіології (бали)

Підшкали ADAS-cog	ІА підгрупа (n = 30)	ІБ підгрупа (n = 30)	P
Завдання на повторення слів	$6,9 \pm 0,65$	$5,1 \pm 0,57$	$p = 0,0418$
Назва предметів та пальців	$2,8 \pm 0,71$	$1,6 \pm 0,38$	$p = 0,0391$
Команди	$1,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,24$	$p = 0,1983$

Продовження табл. 4.2.3

Конструктивний праксис	2,5 ± 0,44	1,4 ± 0,21	p = 0,0278
Ідеаторний праксис	1,6 ± 0,47	1,0 ± 0,44	p = 0,3552
Орієнтування	4,8 ± 0,62	3,3 ± 0,30	p = 0,0335
Завдання на розпізнавання слів	6,1 ± 0,74	3,7 ± 0,52	p = 0,0103
Запам'ятовування інструкцій завдання	1,9 ± 0,36	1,1 ± 0,34	p = 0,1116
Здібність до розмовної мови	1,8 ± 0,21	1,2 ± 0,14	p = 0,0208
Труднощі під час підбору слів при спонтанній мові	2,7 ± 0,60	1,3 ± 0,42	p = 0,0362
Розуміння	1,7 ± 0,43	1,2 ± 0,43	p = 0,4143
Концентрація і відволікання	1,4 ± 0,23	2,3 ± 0,37	p = 0,0433
Закреслення цифр	1,53 ± 0,50	3,1 ± 0,50	p = 0,0303
Проходження лабіринту	1,3 ± 0,34	1,9 ± 0,25	p = 0,1605

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – достовірність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) шкали ADAS-cog у підгрупах хворих з великим нейрокогнітивним розладом різної етіології.

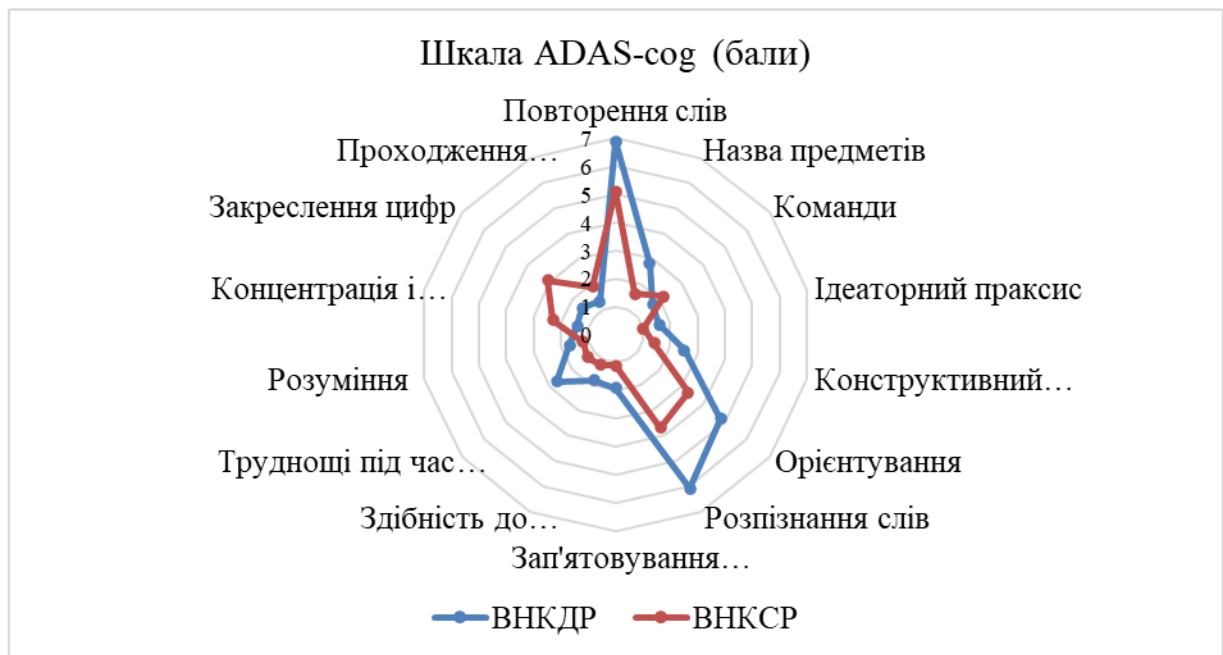


Рис. 4.2.1. Результати тестування за шкалою ADAS-cog хворих на ВНКДР різної етіології за легкого ступеня тяжкості.

Окрім цього, у проведеному порівнянні відповідних ступенів когнітивних розладів за результатами нейропсихологічного обстеження були встановлені особливості когнітивних профілів при різних етіологічних варіантах нейрокогнітивних розладів за легкого ступеня (табл. 4.2.4).

*Таблиця 4.2.4*

Результати нейропсихологічного тестування у хворих із великим  
нейрокогнітивним розладом за ВНКДР та ВНКСП легкого ступеня тяжкості  
(бали)

Шкала	ІА підгрупа (n = 16)	ІБ підгрупа (n = 23)	P
MMSE	21,2 ± 0,68	22,8 ± 0,34	p = 0,0274
MoCA	18,1 ± 0,71	20,4 ± 0,50	p = 0,0104
FAB	13,3 ± 0,47	11,8 ± 0,38	p = 0,0171
ADAS-cog	25,5 ± 1,0	22,0 ± 1,0	p = 0,0218

Примітки:

1. n – кількість осіб;

2.  $p$  – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) нейропсихологічного тестування у хворих з великим нейрокогнітивним розладом за ВНКДР та ВНКСП легкого ступеня тяжкості

За шкалою MMSE за легкого ступеня тяжкості, у хворих на ВНКСП середній бал був вищий ніж у підгрупі із ВНКДР ( $p = 0,0274$ ), та склав ( $22,8 \pm 0,34$  бала), менш виражені порушення в орієнтації ( $8,5 \pm 0,72$  бала) ( $p = 0,0200$ ), пам'яті ( $1,5 \pm 0,11$  бала) ( $p = 0,0432$ ) та «копіюванні» ( $1,0 \pm 0,0$  бала) ( $p = 0,0046$ ) (рис. 4.2.2).

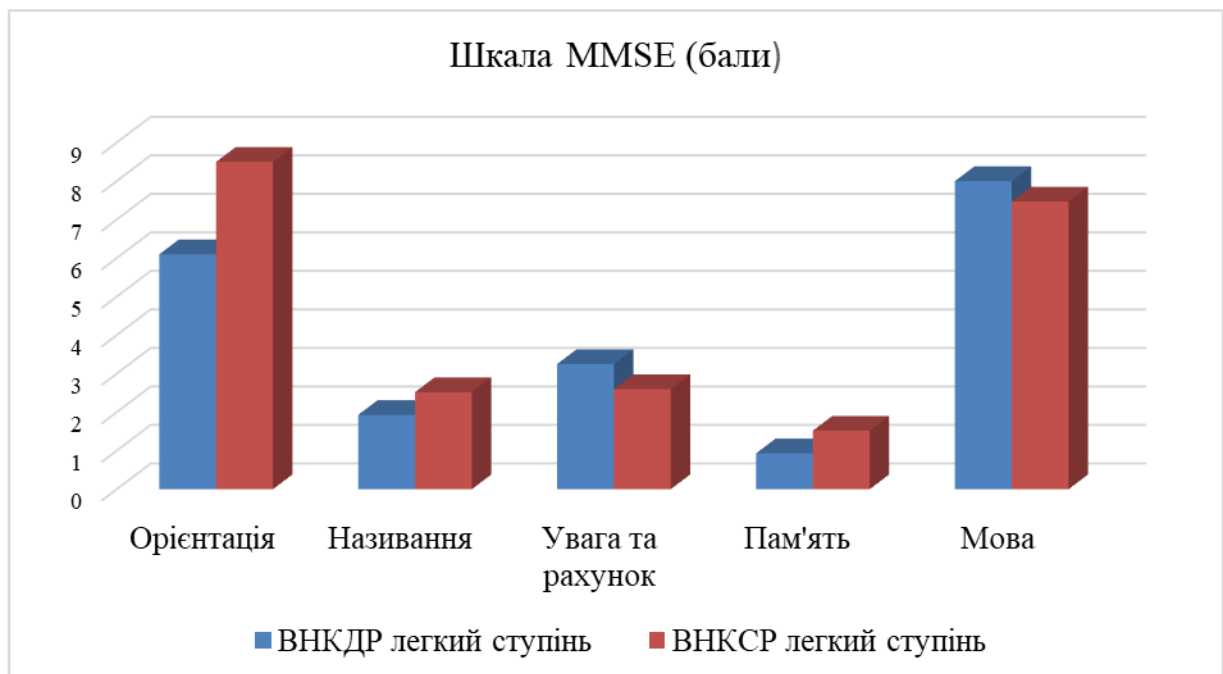


Рис. 4.2.2. Результати тестування за шкалою MMSE хворих на ВНКДР різної етіології за легкого ступеня тяжкості.

За результатами нейропсихологічного тестування за шкалою MoCA (рис 4.2.3), в пацієнтів із ВНКСП легкого ступеня тяжкості середній бал також був вищий ніж у хворих із ВНКДР та склав ( $20,4 \pm 0,50$  бала), ( $18,1 \pm 0,71$  бала) ( $p = 0,0104$ ), менш виражені розлади орієнтації ( $4,86 \pm 0,34$  бала), ( $3,43 \pm 0,51$  бала), ( $p = 0,0201$ ). Пацієнти ВНКДР за субтестом «відстрочене відтворення» з урахуванням категоріальної підказки згадували менше слів ( $1,87 \pm 0,34$  бала), у порівнянні з хворими із ВНКСП ( $2,96 \pm 0,20$  бала) ( $p =$



0,0056). Хворі ВНКСП мали нижчі показники за субтестом «увага та рахунок» ( $2,73 \pm 0,44$  бала) ( $p = 0,0317$ ).

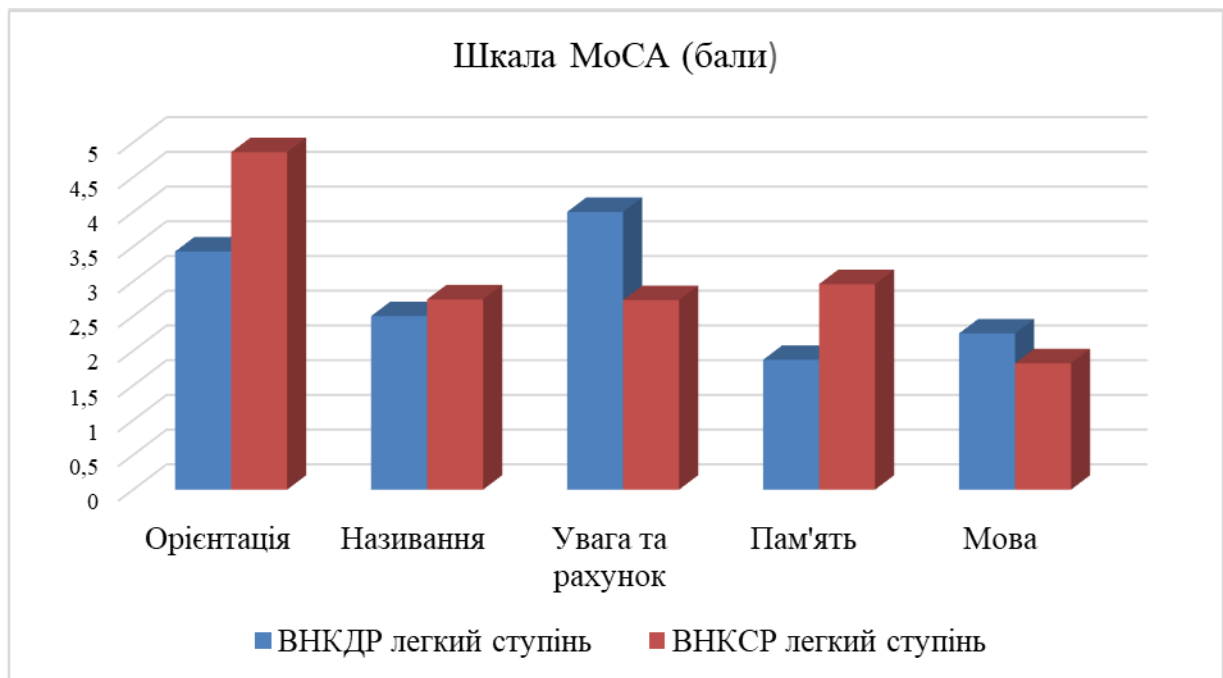


Рис. 4.2.3. Результати тестування за шкалою МоСА хворих на ВНКДР різної етіології за легкого ступеня тяжкості.

Загальний бал за шкалою FAB в пацієнтів із ВНКДР був ймовірно вищий ( $13,3 \pm 0,47$  бала), у порівнянні з хворими на ВНКСП ( $11,8 \pm 0,38$  бала) ( $p = 0,0171$ ), зокрема, за субтестами: «фонетична швидкість мови» ( $2,6 \pm 0,50$  бала), ( $1,2 \pm 0,42$  бала) ( $p = 0,0389$ ) та «концептуалізація» ( $2,7 \pm 0,44$  бала), ( $1,1 \pm 0,38$  бала) ( $p = 0,0095$ ) (рис. 4.2.4).

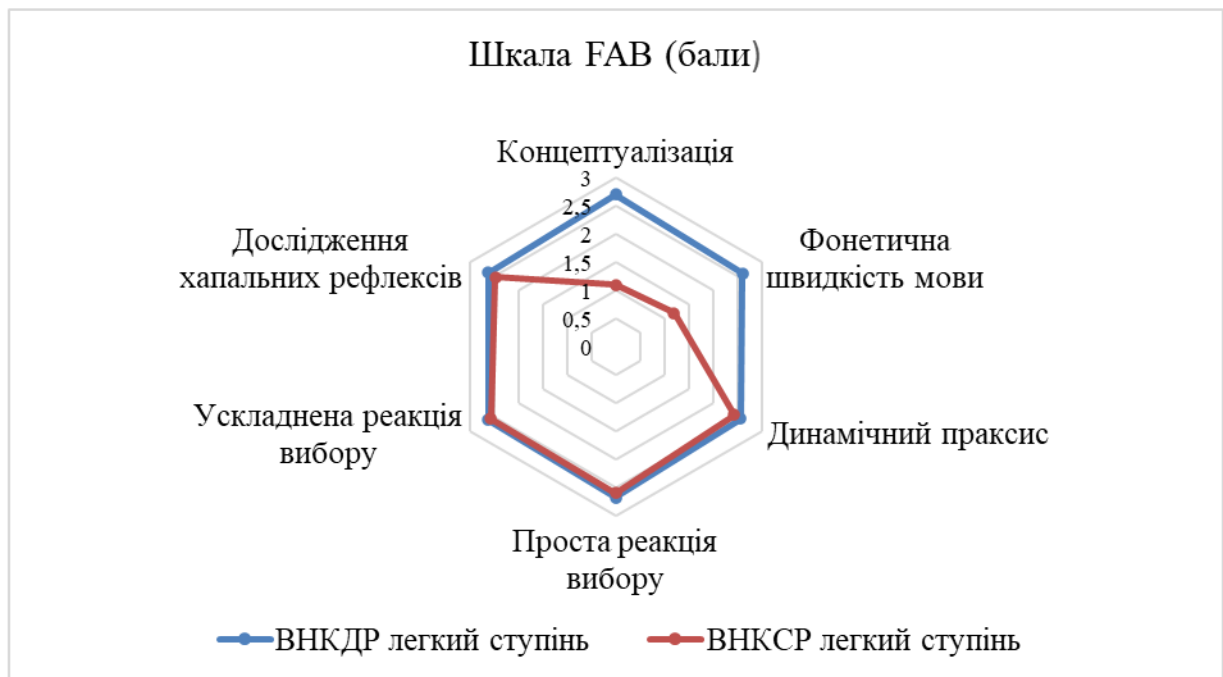


Рис. 4.2.4. Результати тестування за шкалою FAB хворих на ВНКДР різної етіології за легкого ступеня тяжкості.

При аналізі окремих тестів шкали ADAS-cog в пацієнтів I А та I Б підгруп за легкого ступеня тяжкості спостерігалися ймовірні відмінності, що підтверджувалися більш гіршим виконанням завдань на «конструктивний праксис» ( $1,6 \pm 0,12$  бала), ( $1,2 \pm 0,10$  бала) ( $p = 0,0146$ ), «згадування слів» ( $6,0 \pm 0,25$  бала), ( $4,8 \pm 0,34$  бала) ( $p = 0,0128$ ), «розпізнавання слів» ( $4,9 \pm 0,25$  бала), ( $3,2 \pm 0,44$  бала) ( $p = 0,0050$ ) та «орієнтація» ( $3,8 \pm 0,40$  бала), ( $2,7 \pm 0,31$  бала) ( $p = 0,0339$ ).

Таким чином, для хворих із ВНКДР легкого ступеня були характерні порушення виконання методик на мнестичні функції, для ВНКСП за однакового ступеня на перший план виходять порушення уваги та здатності до узагальнення.

За проведеного подальшого аналізу було вивчено результати дослідження в пацієнтів із ВНКДР та ВНКСП помірного ступеня тяжкості (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

Результати нейропсихологічного тестування у хворих із ВНКДР та ВНКСП помірного ступеня тяжкості (бали)

Шкала	ІА підгрупа (n = 14)	ІБ підгрупа (n = 7)	P
MMSE	16,1 ± 0,57	18,1 ± 0,69	p = 0,0477
MoCA	14,5 ± 0,51	16,7 ± 0,48	p = 0,0126
FAB	11,4 ± 0,51	9,6 ± 0,53	p = 0,0401
ADAS-cog	42,7 ± 1,10	38,3 ± 1,2	p = 0,0327

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) нейропсихологічного тестування у хворих з великим нейрокогнітивним розладом за ВНКДР та ВНКСП помірного ступеня тяжкості

У обстежених пацієнтів із ВНКДР помірного ступеня були виявлені більш значні порушення короткочасної пам'яті за однакового ступеня тяжкості когнітивних порушень за ВНКСП.

За шкалою MMSE за помірного ступеня тяжкості, у хворих на ВНКСП середній бал був вищий ніж у групі ВНКДР ( $p = 0,0477$ ), та склав ( $18,1 \pm 0,69$ ), менш виражені порушення в орієнтації ( $6,0 \pm 0,51$  бала), ( $4,8 \pm 0,30$  бала) ( $p = 0,0435$ ).

За шкалою MoCA, в пацієнтів із ВНКСП середній бал також був вищий ніж у хворих із ВНКДР та склав ( $16,7 \pm 0,48$  бала), ( $14,5 \pm 0,51$  бала) ( $p = 0,0126$ ). У хворих ІА підгрупи відзначалися нижчі показники за субтестами «орієнтація» ( $1,64 \pm 0,26$  бала), ( $2,71 \pm 0,43$  бала) ( $p = 0,0366$ ), «відстрочене відтворення» ( $0,71 \pm 0,27$  бала), ( $1,71 \pm 0,40$  бала) ( $p = 0,0487$ ).

За шкалою FAB, середній бал був нижчий у хворих із ВНКСП ( $9,6 \pm 0,53$  бала) порівняно із ВНКДР ( $11,4 \pm 0,51$  бала) ( $p = 0,0401$ ), зокрема

за субтестом «концептуалізація» ( $0,71 \pm 0,24$  бала), ( $1,0 \pm 0,0$  бала) ( $p = 0,0953$ ).

За окремими тестами шкали ADAS-cog за помірного ступеня, пацієнти ІА підгрупи мали гірші результати у виконанні завдань на «згадування слів» ( $7,8 \pm 0,36$  бала), ( $6,2 \pm 0,37$  бала) ( $p = 0,0119$ ), «конструктивний праксис» ( $3,5 \pm 0,51$  бала), ( $1,7 \pm 0,48$  бала) ( $p = 0,0369$ ), «розпізнавання слів» ( $7,5 \pm 0,51$  бала), ( $5,42 \pm 0,53$  бала) ( $p = 0,0197$ ), «труднощі під час підбору слів» ( $3,5 \pm 0,41$  бала), ( $2,2 \pm 0,14$  бала) ( $p = 0,0417$ ) та «орієнтація» ( $5,9 \pm 0,20$  бала), ( $5,1 \pm 0,30$  бала) ( $p = 0,0354$ ).

Таким чином, проаналізувавши нейрокогнітивні розлади на різних стадіях захворювання, вдалося встановити закономірності розвитку цього синдрому, зокрема, при вираженому нейрокогнітивному розладі внаслідок ВНКДР на ранній стадії переважали мнестичні розлади (погіршення функції пам'яті, переважно епізодичної), в той час, як за ВНКСР – нейродинамічні (зміни виконавчих функцій). Це обумовлено дефектом кодування інформації, переходом її у довготривалу пам'ять та недостатністю вилучення інформації. Порушення пам'яті за судинного нейрокогнітивного розладу були виражені в значно меншій мірі та мали стаціонарний або прогредієнтний характер. Порушення мови у хворих ВНКСР помірного ступеня в переважній більшості випадків були представлені дизартрією, у хворих із ВНКДР – дисфазією (недостатністю номінативної функції мови). У разі подальшого прогресування даних захворювань до помірної стадії ці відмінності ставали стертими та важкорозмежовуваними.

Когнітивні порушення на фоні великого нейрокогнітивного розладу досить часто супроводжуються поведінковими та психічними порушеннями (ППП) [299]. Нейропсихіатричні симптоми у хворих були досить гетерогенними. ППП виявлялися часто в обох групах, однак розрізнялися за структурою та частотою проявів (табл. 4.2.6).

Поведінкові розлади у переважній більшості випадків ймовірно частіше зустрічались у хворих ІБ підгрупи (73,3 %), порівняно ІА підгрупи (36,7 %). Поведінкові симптоми охоплювали психомоторне збудження, фізичну та вербальну агресію. Розвиток агресії часто був пов'язаний з тим, що хворий не міг виконувати звичні дії, виникала втрата незалежності, відзначався негативізм оточення, порушення критики та самоконтролю.

Таблиця 4.2.6

Частота не когнітивних психопатологічних розладів в пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом різного генезу, (%)

Вид розладу	ВНКДР (n = 30)	ВНКСП (n = 30)	P
Поведінкові	11 (36,7)	22 (73,3)	p = 0,0040
Афективні	13 (43,3)	21 (70,0)	p = 0,0370
Маревні	12 (40,0)	8 (26,7)	p = 0,2730

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) не когнітивних психопатологічних розладів в пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом

При оцінці емоційного стану пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом за допомогою геріатричної шкали депресії (GDS) встановлено депресію у 34 (20,5 %) хворих (11 жінок та 23 чоловіків): у 11 хворих легку, у 23 помірну. За частотою та тяжкістю депресивних розладів у підгрупах пацієнтів І групи було виявлено вірогідні відмінності (рис 4.2.5).

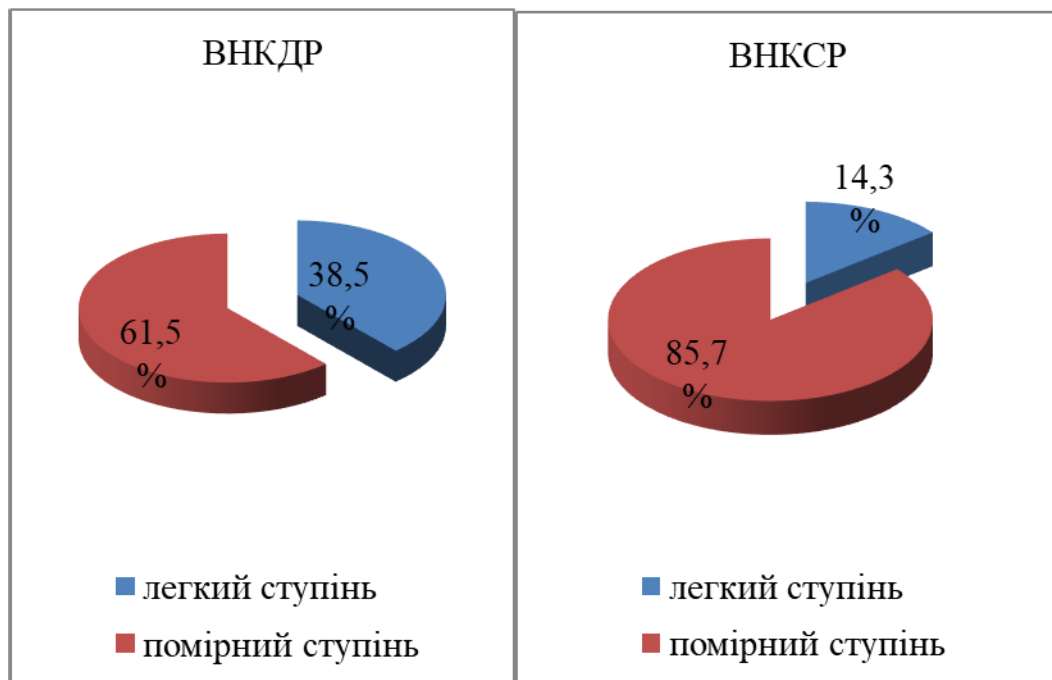


Рис. 4.2.5. Поширеність афективних (депресивних) розладів за ступенем вираженості у хворих з ІА та ІБ підгруп

У хворих ІА підгрупи було діагностовано легкий депресивний синдром у 8 хворих (61,5 %) випадків, середнього ступеня вираженості – 5 хворих (38,5 %), у хворих ІБ групи – легкий у 3 пацієнтів (14,3 %) випадків, помірний у - 18 хворих (85,7 %) випадків.

З порівняння окремих проявів психоневрологічних симптомів між підгрупами ІА та ІБ за окремими доменами шкали NPI відмічено (табл. 4.2.7).

При оцінці поширеності психоневрологічних симптомів за шкалою NPI, у підгрупі ІА і ІБ не спостерігалось вірогідних розходжень загальної кількості балів за шкалою NPI ( $17,6 \pm 2,51$  бала), ( $16,3 \pm 2,01$  бала) ( $p = 0,6875$ ) (рис.4.2.6).

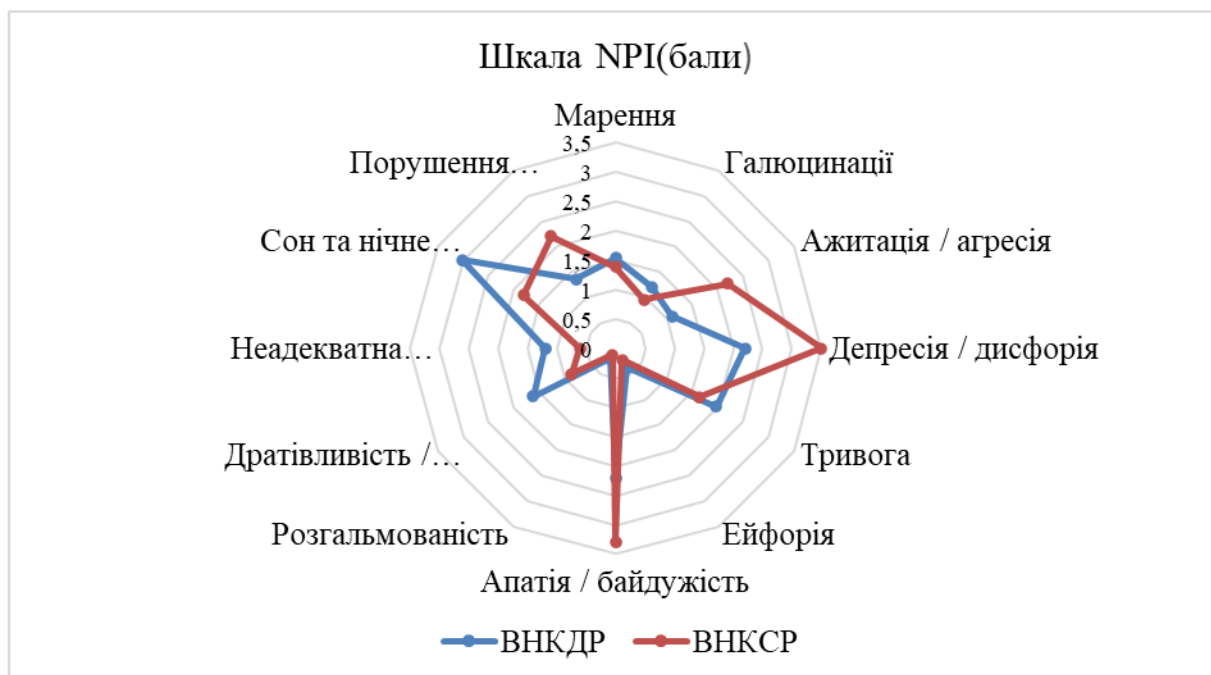


Рис. 4.2.6. Поширеність психоневрологічних симптомів за шкалою NPI у хворих із великим нейрокогнітивним розладом різної етіології.

Найбільш поширеними психоневрологічними симптомами великого нейрокогнітивного розладу за шкалою NPI були: сон і нічне порушення поведінки, апатія / байдужість, депресія / дисфорія, ажитация / агресія, тривога, порушення апетиту, рухової та харчової поведінки. Навпаки найменш частими симптомами: розгальмованість, ейфорія та галюцинації. Більше того, наявність психоневрологічних симптомів залежала від підтипу та тяжкості великого нейрокогнітивного розладу. У хворих із ВНКСП депресивні розлади були найпоширенішим симптомом ( $2,95 \pm 0,20$  бала), ( $2,1 \pm 0,28$  бала) ( $p = 0,0281$ ).

Вираженість окремих симптомів депресії у хворих ВНКСП у порівнянні із пацієнтами із ВНКДР переважали як за легкого ( $2,95 \pm 0,20$  бала), ( $1,31 \pm 0,47$  бала) ( $p = 0,0010$ ), так і за помірного ступеня тяжкості ( $4,0 \pm 0,0$  бала), ( $3,07 \pm 0,26$  бала) ( $p = 0,0284$ ).

Таблиця 4.2.7

Поширеність психоневрологічних симптомів в пацієнтів із великим  
нейрокогнітивним розладом за шкалою NPI (бали)

Домени NPI	Стадія нейрокогніт ивного розладу	ІА підгрупа (n =16 / 14)	ІБ підгрупа (n =23 / 7)	Р
Марення	Легка	1,37 ± 0,50	1,21 ± 0,42	p = 0,8080
	Помірна	1,71 ± 0,46	1,57 ± 0,53	p = 0,8545
Галюцинації	Легка	1,0 ± 0,00	0,78 ± 0,40	p = 0,6504
	Помірна	1,42 ± 0,51	1,14 ± 0,37	p = 0,7215
Ажитация / агресія	Легка	0,5 ± 0,20	1,6 ± 0,42	p = 0,0458
	Помірна	1,71 ± 0,46	2,71 ± 0,48	p = 0,1908
Депресія / дисфорія	Легка	1,31 ± 0,47	2,95 ± 0,20	p = 0,0010
	Помірна	3,07 ± 0,26	4,0 ± 0,00	p = 0,0284
Тривога	Легка	1,75 ± 0,44	1,3 ± 0,47	p = 0,5080
	Помірна	2,21 ± 0,42	2,0 ± 0,00	p = 0,7309
Ейфорія	Легка	0,25 ± 0,04	0,17 ± 0,03	p = 0,1113
	Помірна	0,5 ± 0,09	0,28 ± 0,14	p = 0,1877
Апатія / байдужість	Легка	1,37 ± 0,50	2,78 ± 0,42	p = 0,0376
	Помірна	3,0 ± 0,00	3,71 ± 0,48	p = 0,0447
Розгальмованість	Легка	0,12 ± 0,01	0,09 ± 0,03	p = 0,4234
	Помірна	0,28 ± 0,08	0,14 ± 0,05	p = 0,2565
Дратівливість / лабіль- ність настрою	Легка	1,25 ± 0,36	0,47 ± 0,20	p = 0,0492
	Помірна	2,0 ± 0,00	1,28 ± 0,48	p = 0,0421
Неадекватна рухова поведінка	Легка	0,75 ± 0,28	0,22 ± 0,20	p = 0,1149
	Помірна	1,64 ± 0,21	1,0 ± 0,00	p = 0,0467
Сон і нічне порушення поведінки	Легка	2,12 ± 0,30	1,34 ± 0,24	p = 0,0479
	Помірна	3,92 ± 0,26	2,28 ± 0,48	p = 0,0038
Порушення апетиту та харчової поведінки	Легка	0,94 ± 0,25	1,69 ± 0,40	p = 0,1609
	Помірна	1,78 ± 0,24	2,72 ± 0,40	p = 0,0461
Загальний бал NPI	Легка	12,7 ± 0,85	14,0 ± 1,00	p = 0,3851
	Помірна	23,2 ± 1,40	23,7 ± 1,61	p = 0,8336

Примітки:

1. n – кількість осіб;



2.  $p$  – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) психоневрологічних симптомів в пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом.

Депресивні прояви були поєднані з апатичними та виконавчими порушеннями та формували комплекс синдромів депресивно-апатично-виконавчої дисфункції, який мав більший ступінь розвитку у міру прогресування ступеня тяжкості нейрокогнітивного розладу. В міру прогресування великого нейрокогнітивного розладу змінювався ступінь вираженості депресивних розладів: в пацієнтів ІБ підгрупи вираженість депресивних розладів зростала в міру збільшення ступеня тяжкості великого нейрокогнітивного розладу, у той час, як ІА підгрупи – дещо зменшувався. Тож можна припустити, що такі симптоми ймовірно можуть свідчити про органічне ураження окремих структур головного мозку, стратегічних зон, критичних до розвитку депресії (блакитна пляма, мигдалина, лобна кора).

Серед психоневрологічних симптомів у хворих ІБ підгрупи відзначалися більш виражені прояви апатії в порівнянні з ІА підгрупою хворих ( $3,0 \pm 0,36$  бала), ( $2,13 \pm 0,21$  бала) ( $p = 0,0412$ ). Апатія виявлялася в пацієнтів із ВНКСП як легкого, так і помірного ступеня тяжкості ( $2,78 \pm 0,42$  бала), ( $1,37 \pm 0,5$  бала) ( $p = 0,0376$ ), ( $3,71 \pm 0,48$  бала) ( $3,0 \pm 0,00$  бала) ( $p = 0,0447$ ). Зазвичай проявлялась відсутністю мотивації та емоційної відповіді, зниженою цілеспрямованою поведінкою, дефіцитом ініціативи, наполегливості, планування та моніторингу. Апатія може вказувати на важливі зміни у підкіркових зонах та нейронних мережах, які переважно включають префронтальні кіркові з'єднання з базальними гангліями, таламусом та структурами лімбічної системи, що беруть участь у виникненні та контролі цілеспрямованих дій. Деякі попередні дослідження показали, що апатія в пацієнтів із ВНКСП є більш вираженою, ніж депресія.

Ажитація та агресія за легкого ступеня тяжкості нейрокогнітивного розладу значно частіше спостерігалась з хворих із ВНКСП, у чоловіків, ніж у жінок ( $1,6 \pm 0,42$  бала), ( $0,5 \pm 0,20$  бала) відповідно ( $p = 0,0458$ ). До неї відносились неадекватна словесна, вокальна або фізична агресія. Агресивна поведінка хворих може бути пов'язана з втратою нейронів в ростральному ядрі, норадренергічному локусі блакитної плями.

Вираженість окремих симптомів неадекватної рухової поведінки у хворих ВНКДР у порівнянні з хворими ВНКСП переважали за помірною ступеня тяжкості ( $1,64 \pm 0,21$  бала), ( $1,0 \pm 0,00$  бала) відповідно ( $p = 0,0467$ ), її проявами були: смикання гудзика, перебирання пальцями, багаторазове переодягання хворого, блукання, відкривання та закривання ящиків столу і / або дверей туалету. Результати останніх досліджень повідомили, атрофія мигдалини має тісний зв'язок з аберантною руховою поведінкою та дратівливістю. Ці результати дозволяють припустити, що ступінь атрофії мигдалини порівнянна зі ступенем атрофії гіпокампа на ранніх стадіях ВНКДР та із загальною тяжкістю захворювання.

Розлади сну та нічної поведінки також частіше зустрічалися у хворих із ВНКДР як за легкого, так і помірною ступеня тяжкості ( $2,12 \pm 0,3$  бала), ( $1,34 \pm 0,24$  бала) ( $p = 0,0479$ ), ( $3,92 \pm 0,26$  бала), ( $2,28 \pm 0,48$  бала) відповідно ( $p = 0,0038$ ), які характеризувались підвищеною сонливістю, безсонням та частими пробудженнями. Досить часто пацієнти демонстрували денну сонливість та неспання в нічний час доби. Ймовірно ці зміни пов'язані з дисфункцією нейромедіаторних систем, включаючи холінергічну, норадренергічну та серотонінергічну системи, що є компонентами збудливої системи. Ці дані можуть означати, що розлади сну сприяють поглибленню когнітивного дефіциту та грають вирішальну роль у процесах пам'яті. Також можна припустити, що розлади сну в пацієнтів із ВНКДР мають тісний зв'язок з апатією та депресією.

Порушення апетиту та харчової поведінки частіше демонстрували пацієнти із ВНКСП помірного ступеня тяжкості ( $2,72 \pm 0,40$  бала), ( $1,78 \pm 0,24$  бала) ( $p = 0,0461$ ), які проявлялись анорексією, гіперфагією, зміною у харчуванні та поведінці за столом. Ймовірно ці зміни можуть бути пов'язані із загальними змінами гіпоталамічної та нейроендокринної функцій.

Дратівливість / лабільність настрою частіше виявлялися у хворих із ВНКДР як за легкого, так і помірного ступеня тяжкості ( $1,6 \pm 0,49$  бала), ( $0,6 \pm 0,07$  бала) ( $p = 0,0462$ ), проявлялись примхливістю, нетерплячістю, схвильованістю та раптовими спалахами гніву, що свідчило про вищу реактивну психоемоційну активність.

Поширеність маячіння, розгальмованості, піднесеного настрою та ейфорії були, хоча і дещо частішими в пацієнтів ВНКДР, ніж у хворих із ВНКСП, але ця різниця не була значною ( $p > 0,05$ ).

Отже, за результатами проведеного дослідження за шкалою NPI були встановлено істотні відмінності у проявах психоневрологічних симптомів у хворих із ВНКДР та ВНКСП. Порівнюючи поширеність психоневрологічних симптомів за ступенем тяжкості великого нейрокогнітивного розладу виявлено вирогідне зростання всіх психоневрологічних симптомів у міру прогресування захворювання. У підгрупі хворих із ВНКСП як за легкого, так помірного ступеня тяжкості частіше спостерігалися депресія / дисфорія, апатія / байдужість. У хворих із ВНКДР за однакового ступеня тяжкості частіше - розлади сну, дратівливість / лабільність настрою. Загалом більшість психоневрологічних симптомів частіше зустрічалися в пацієнтів із ВНКСП в порівнянні з пацієнтами із ВНКДР. Наші результати щодо ВНКСП та ВНКДР частково підтвердили результати попередніх досліджень.

Окрім цього, у підгрупах хворих з великим нейрокогнітивним розладом було оцінено порушення функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS (табл. 4.2.8).

Таблиця 4.2.8

Показники шкали BADLS у підгрупах пацієнтів з великим  
нейрокогнітивним розладом різної етіології (бали)

Підшкали шкали BADLS	Стадія нейрокогнітивного розладу	ІА підгрупа (n = 16 / 14)	ІБ підгрупа (n = 23 / 7)	P
Приготування їжі	легка	0,56 ± 0,02	1,73 ± 0,44	p = 0,0335
	помірна	2,14 ± 0,30	3,0 ± 0,00	p = 0,0599
Вживання їжі	легка	0,25 ± 0,02	0,26 ± 0,00	p = 0,5502
	помірна	1,14 ± 0,36	1,28 ± 0,48	p = 0,8216
Приготування напоїв	легка	0,31 ± 0,05	0,39 ± 0,00	p = 0,1036
	помірна	1,5 ± 0,51	1,57 ± 0,53	p = 0,9326
Вживання напоїв	легка	0,26 ± 0,04	0,3 ± 0,00	p = 0,2354
	помірна	0,85 ± 0,36	1,0 ± 0,00	p = 0,7743
Одягання	легка	0,62 ± 0,01	0,63 ± 0,01	p = 0,4982
	помірна	1,0 ± 0,00	1,85 ± 0,37	p = 0,0035
Умивання	легка	0,18 ± 0,02	0,21 ± 0,01	p = 0,1516
	помірна	0,35 ± 0,02	0,57 ± 0,32	p = 0,3343
Чищення зубів	легка	0,25 ± 0,02	0,26 ± 0,01	p = 0,6284
	помірна	0,57 ± 0,04	0,71 ± 0,14	p = 0,2269
Прийняття ванни / душу	легка	0,31 ± 0,05	0,34 ± 0,01	p = 0,4914
	помірна	2,07 ± 0,26	2,14 ± 0,37	p = 0,8784
Користування туалетом	легка	0,37 ± 0,12	0,43 ± 0,04	p = 0,5905
	помірна	1,42 ± 0,51	1,71 ± 0,48	p = 0,7216
Пересування	легка	0,37 ± 0,01	0,39 ± 0,00	p = 0,4372
	помірна	0,85 ± 0,36	1,0 ± 0,00	p = 0,7743
Ходьба	легка	0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,01	p = 0,1795
	помірна	0,28 ± 0,06	0,85 ± 0,37	p = 0,0473
Орієнтація у часі	легка	0,93 ± 0,25	0,43 ± 0,04	p = 0,0242
	помірна	2,0 ± 0,00	1,28 ± 0,48	p = 0,0421
Орієнтація у місці	легка	0,31 ± 0,05	0,3 ± 0,01	p = 0,8181
	помірна	2,0 ± 0,00	1,42 ± 0,53	p = 0,1283

Продовження табл.4.2.8

Комунікація	легка	0,56 ± 0,02	0,47 ± 0,08	p = 0,3631
	помірна	0,92 ± 0,26	0,71 ± 0,14	p = 0,5916
Користування телефоном	легка	0,18 ± 0,01	0,21 ± 0,08	p = 0,7580
	помірна	1,37 ± 0,47	2,71 ± 0,48	p = 0,0900
Робота по дому / саду	легка	0,31 ± 0,05	0,34 ± 0,01	p = 0,4914
	помірна	1,28 ± 0,46	2,28 ± 0,48	p = 0,1908
Здатність робити покупки	легка	1,7 ± 0,44	0,6 ± 0,02	p = 0,0047
	помірна	2,85 ± 0,36	2,14 ± 0,37	p = 0,2321
Розпорядження фінансами	легка	0,5 ± 0,05	1,6 ± 0,49	p = 0,0708
	помірна	2,42 ± 0,51	3,0 ± 0,00	p = 0,4371
Ігри / хобі	легка	0,37 ± 0,01	0,39 ± 0,02	p = 0,4372
	помірна	1,35 ± 0,49	1,42 ± 0,53	p = 0,9304
Користування транспортом	легка	0,5 ± 0,05	0,6 ± 0,02	p = 0,0439
	помірна	2,35 ± 0,49	2,42 ± 0,53	p = 0,9304
Загальний бал BADLS	легка	8,9 ± 1,12	9,96 ± 1,14	p = 0,5263
	помірна	28,92 ± 2,20	34,0 ± 2,76	p = 0,1835

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) шкали BADLS у підгрупах пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом різної етіології.

При оцінці активності в повсякденному житті за шкалою BADLS не спостерігалось вірогідних розходжень загальної кількості балів у хворих із ВНКСП та із ВНКДР ( $14,6 \pm 3,35$ ) та ( $19,0 \pm 4,06$ ) відповідно ( $p = 0,3961$ ).

Однак, важливою рисою порівняльної характеристики функціонального статусу за ВНКДР та ВНКСП за легкого ступеня тяжкості захворювання були наявність більш істотних та ймовірних розбіжностей за субтестами шкали BADLS: «здатність робити покупки» ( $p = 0,0047$ ), «орієнтація у часі» ( $p = 0,0242$ ), «приготування їжі» ( $p = 0,0335$ ),

«користування транспортом» ( $p = 0,0439$ ). В пацієнтів із ВНКСП за помірною ступеня за субтестами: «одягання» ( $p = 0,0035$ ), «орієнтація у часі» ( $p = 0,0421$ ), «ходьба» ( $p = 0,0473$ ).

Отже, функціональні порушення відзначалися частіше у хворих з великим нейрокогнітивним когнітивним розладом, за легкого ступеня тяжкості характеризувались втратою виконання більш складних (інструментальної), з відносним збереженням активності догляду за собою, в пацієнтів із ВНКСП за помірною ступеня тяжкості – елементарних видів (базисної) повсякденної активності (одягання).

#### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

Результати клініко-неврологічного обстеження показали, що в пацієнтів ІА підгрупи ймовірно частіше, порівняно з контрольною групою виявлено скарги на: головний біль ( $n = 14/30$ ; 46,7 %) ( $p = 0,0120$ ), порушення пам'яті ( $n = 30/30$ ; 100,0 %) ( $p < 0,0001$ ), запаморочення ( $n = 30/30$ ; 100,0 %) ( $p < 0,0001$ ), зниження уваги ( $n = 19/30$ ; 63,3 %) ( $p < 0,0001$ ), хиткість при ході ( $n = 6/30$ ; 20,0 %) ( $p = 0,0100$ ), труднощі з підбором слів ( $n = 22/30$ ; 73,3 %) ( $p < 0,0001$ ), погіршення просторової орієнтації ( $n = 18/30$ ; 60,0 %) ( $p < 0,0001$ ), шум у голові ( $n = 17/30$ ; 56,7 %) ( $p < 0,0001$ ), підвищену втомлюваність ( $n = 18/30$ ; 60,0 %) ( $p < 0,0001$ ), постійну загальну слабкість ( $n = 25/30$ ; 83,3 %) ( $p < 0,0001$ ).

В пацієнтів ІБ підгрупи ймовірно частіше, ніж у контролі спостерігалися скарги на головний біль ( $n = 16/30$ ; 53,3 %) ( $p = 0,0030$ ), запаморочення ( $n = 21/30$ ; 70,0 %) ( $p < 0,0001$ ), порушення пам'яті ( $n = 30/30$ ; 100,0 %) ( $p < 0,0001$ ), шум у голові ( $n = 25/30$ ; 83,3 %) ( $p < 0,0001$ ), зниження настрою ( $n = 22/30$ ; 73,3 %) ( $p < 0,0001$ ), підвищена втомлюваність ( $n = 19/30$ ; 63,3 %), ( $p < 0,0001$ ), хиткість при ході ( $n = 15/30$ ; 50,0 %) ( $p < 0,0001$ ), падіння ( $n = 7/30$ ; 23,3 %) ( $p = 0,0050$ ), зниження уваги ( $n = 26/30$ ; 86,7 %) ( $p < 0,0001$ ), постійну загальну слабкість ( $n = 23/30$ ; 76,7 %) ( $p < 0,0001$ ), підвищену дратівливість ( $n = 22/30$ ; 73,3 %) ( $p < 0,0001$ ).

У хворих І А підгрупи статистично значущо частіше, ніж у групі хворих ІБ підгрупи спостерігалися скарги на погіршення просторової орієнтації ( $n = 18/30$ ; 60,0 %) ( $p = 0,0380$ ), труднощі з підбором слів ( $n = 22/30$ ; 73,3 %) ( $p = 0,0350$ ).

В пацієнтів ІБ підгрупи достовірно частіше, ніж у групі хворих І А підгрупи спостерігалися шум у голові ( $n = 25/30$ ; 83,3 %) ( $p = 0,0240$ ), зниження настрою ( $n = 22/30$ ; 73,3 %) ( $p = 0,0001$ ), хиткість при ході ( $n = 15/30$ ; 50,0 %) ( $p = 0,0150$ ), падіння ( $n = 7/30$ ; 20,0 %) ( $p = 0,0100$ ),

зниження уваги ( $n = 26/30$ ; 86,7 %) ( $p = 0,0370$ ), підвищену дратівливість ( $n = 22/30$ ; 73,3 %) ( $p = 0,0001$ ).

За проведеного комплексного неврологічного огляду хворі із ВНКСП показали більш виражений неврологічний дефіцит, ніж із ВНКДР, зокрема внаслідок полісистемності неврологічних порушень, включаючи пірамідний ( $p < 0,0001$ ), псевдобульбарний ( $p < 0,0001$ ), мозочковий синдроми ( $p < 0,0001$ ) та порушення ходи ( $p = 0,0015$ ).

Виконаний аналіз рівня когнітивного функціонування хворих на ВНКДР та ВНКСП свідчив про його гетерогенність та залежав від типу та тяжкості процесу. У пацієнтів з великим судинним нейрокогнітивним розладом спостерігались менш виражені інтелектуально-мнестичні порушення. За шкалою MMSE, менш виражені порушення в орієнтації ( $p = 0,0053$ ) та пам'яті ( $p = 0,0058$ ). За шкалою MoCA менш виражені розлади орієнтації

( $p = 0,0150$ ) та «відстрочене відтворення» ( $p = 0,0334$ ). За результатами тестування шкалою FAB в субтестах «концептуалізація» ( $p = 0,0430$ ), «фонетична швидкість мови» ( $p = 0,0205$ ). За окремими субтестами шкали ADAS-cog було встановлені найбільш значущі відмінності за субтестами орієнтація ( $p = 0,0335$ ), завдання на повторення ( $p = 0,0418$ ) та розпізнавання слів ( $p = 0,0103$ ), конструктивний праксис ( $p = 0,0278$ ), здібності до розмовної мови ( $p = 0,0208$ ).

У проведеному зіставленні відповідних стадій нейрокогнітивних розладів за результатами нейропсихологічного обстеження були встановлені особливості в когнітивних профілях при різних етіологічних варіантах нейрокогнітивних розладів за легкого ступеня. Зокрема, за шкалою MMSE за легкого ступеня тяжкості, у хворих на ВНКСП виявлені менш виражені порушення в орієнтації ( $8,5 \pm 0,72$  бала) ( $p = 0,0200$ ), пам'яті ( $1,5 \pm 0,11$  бала) ( $p = 0,0432$ ) та «копіюванні» ( $1,0 \pm 0,0$  бала) ( $p = 0,0046$ ). За результатами



тестування за шкалою MoCA, також спостерігалися менш виражені розлади орієнтації ( $4,86 \pm 0,34$  бала) ( $p = 0,0201$ ). Пацієнти із ВНКДР за субтестом «відстрочене відтворення» з урахуванням категоріальної підказки згадували менше слів ( $1,87 \pm 0,34$  бала), порівняно з хворими із ВНКСП, ( $p = 0,0056$ ). Пацієнти із ВНКСП мали нижчі показники за субтестом «увага та рахунок» ( $2,73 \pm 0,44$  бала) ( $p = 0,0317$ ). За шкалою FAB хворі із ВНКДР мали вищі показники, порівняно з хворими на ВНКСП ( $11,8 \pm 0,38$  бала) ( $p = 0,0171$ ), зокрема, за субтестами: «фонетична швидкість мови» ( $2,6 \pm 0,50$  бала) ( $p = 0,0389$ ) та «концептуалізація» ( $2,7 \pm 0,44$  бала) ( $p = 0,0095$ ). При аналізі окремих тестів шкали ADAS-cog в пацієнтів ВНКДР за легкого ступеня тяжкості спостерігалися більш гірше виконання завдань на «конструктивний праксис» ( $1,6 \pm 0,12$  бала) ( $p = 0,0146$ ), «згадування слів» ( $6,0 \pm 0,25$  бала) ( $p = 0,0128$ ), «розпізнавання слів» ( $4,9 \pm 0,25$  бала) ( $p = 0,0050$ ) та «орієнтація» ( $3,8 \pm 0,40$  бала) ( $p = 0,0339$ ). Таким чином, для хворих із ВНКДР за легкого ступеня були характерні порушення виконання методик на мнестичні функції, для ВНКСП за однакового ступеня на перший план виходили порушення уваги та здатності до узагальнення.

У обстежених пацієнтів із ВНКДР помірного ступеня нейрокогнітивного розладу були виявлені більш значні порушення короткочасної пам'яті за подібного ступеня тяжкості когнітивних порушень за ВНКСП. Зокрема, за тестом MoCA, відзначалися нижчі показники за субтестами «орієнтація» ( $1,64 \pm 0,26$  бала) ( $p = 0,0366$ ), «відстрочене відтворення» ( $0,71 \pm 0,27$  бала) ( $p = 0,0487$ ). За окремими тестами шкали ADAS-cog за помірного ступеня, мали гірші результати у виконанні завдань на «згадування слів» ( $7,8 \pm 0,36$  бала) ( $p = 0,0119$ ), «конструктивний праксис» ( $3,5 \pm 0,51$  бала) ( $p = 0,0369$ ), «розпізнавання слів» ( $7,5 \pm 0,51$  бала) ( $p = 0,0197$ ), «труднощі під час підбору слів» ( $3,5 \pm 0,41$  бала) ( $p = 0,0417$ ) та «орієнтація» ( $5,9 \pm 0,20$  бала) ( $p = 0,0354$ ).

Таким чином, аналізуванню даних дослідження когнітивних функцій на різних стадіях захворювання, зокрема, при вираженому нейрокогнітивному розладі внаслідок ВНКДР на ранній стадії переважали мнестичні розлади (погіршення функції пам'яті, переважно епізодичної), в той час, як за ВНКСР – нейродинамічні (зміни виконавчих функцій).

За результатами проведеного порівняльного аналізування особливостей психоемоційної сфери за окремими доменами шкали NPI було відмічено: депресивні розлади були переважним симптомом у хворих із ВНКСР як за легкого ( $p = 0,0010$ ), так і за помірного ступеня тяжкості ( $p = 0,0284$ ), ніж за ВНКДР. Депресивні прояви були поєднанні з апатичними та виконавчими порушеннями та формували комплекс синдромів депресивно-апатично-виконавчої дисфункції, який мав більший ступінь розвитку у міру прогресування ступеня тяжкості когнітивного розладу. Також відзначалися більш виражені апатичні розлади ( $p = 0,0412$ ), як легкого ( $p = 0,0376$ ), так і помірного ступеня тяжкості ( $p = 0,0447$ ), ажитація та агресія за легкого ступеня тяжкості ( $p = 0,0458$ ). У хворих із ВНКДР за однакового ступеня тяжкості частіше спостерігалися розлади сну ( $p = 0,0479$ ) ( $p = 0,0038$ ), дратівливість / лабільність настрою ( $p = 0,0462$ ). Загалом більшість психоневрологічних симптомів частіше зустрічалися в пацієнтів із ВНКСР в порівнянні з пацієнтами із ВНКДР.

У підгрупах хворих із ВНКДР різної етіології було відзначено порушення функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS. Частіше спостерігалися у хворих із ВНКДР за легкого ступеня тяжкості, та характеризувалися втратою виконання більш складних видів (інструментальної) активності з відносним збереженням активності догляду за собою, в пацієнтів із ВНКСР за помірного ступеня тяжкості – елементарних видів (базисної) повсякденної активності (одягання).

*Основні положення розділу автором висвітлено у статтях:*

1. Чиняк ОС. Структура нейрокогнітивних розладів у хворих з віковозалежними деменціями. Східноукраїнський медичний журнал. 2020;8(4):360–368. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
2. Чиняк ОС. Особливості психоневрологічних та функціональних порушень у пацієнтів з великим когнітивним розладом різної етіології. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2020;4(40):70–77. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*

**РОЗДІЛ 5**  
**КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ**  
**ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МАЛИМ НЕЙРОКОГНІТИВНИМ**  
**РОЗЛАДОМ**

**5.1. Клініко-неврологічна характеристика пацієнтів із малим  
нейрокогнітивним розладом**

За результатами обстеження у 30 пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом було виявлено різні варіанти когнітивних порушень: 9 пацієнтів з малим нейрокогнітивним порушенням амнестичного типу (МНКДР), та 21 пацієнтів з малим нейрокогнітивним порушенням неамнестичного типу (МНКСП).

Хворі групи МНКСП за результатами дослідження характеризувалися переважно ураженням структур I або III функціонального блоку по Лурії (нейродинамічні та дизрегуляторні порушення). Пацієнти, віднесені до групи МНКДР мали порушення когнітивних функцій внаслідок ураження структур II функціонального блоку, що виражалось порушенням сприйняття, розпізнанням та збереженням інформації. Хворі МНКДР характеризувались монофункціональними когнітивними порушеннями, тоді як МНКСП – супроводжувалися як моно-, так і поліфункціональними.

Всі пацієнти з малим нейрокогнітивним розладом за шкалою CDR мали 0,5 балів. Тривалість захворювання у даній категорії хворих склала ( $2,8 \pm 1,0$ ) ( $p = 0,812$ ).

Основними скаргами пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом виявлено: головний біль у 28 пацієнтів (93,3 %), порушення пам'яті на поточні події у 26 пацієнтів (86,7 %), зниження концентрації уваги у 25 пацієнтів (83,3 %), шум у голові у 22 пацієнтів (73,3 %), утруднення

запам'ятовування нової інформації у 24 пацієнтів (80,0 %), тривогу у 20 пацієнтів (66,7 %), запаморочення у 25 пацієнтів (83,3 %), підвищену втомлюваність при розумовій роботі у 23 пацієнтів (76,7 %), дратівливість у 20 пацієнтів (66,7 %), порушення сну у 23 пацієнтів (76,7 %), зниження настрою у 18 пацієнтів (60,0 %), апатія у 14 пацієнтів (46,7 %).

За проведеного неврологічного обстеження пацієнтів із МНКР виявлено закономірності. У неврологічному статусі переважали: слабкість конвергенції, пірамідний синдром (анізорефлексія, підвищення сухожильних та періостальних рефлексів, патологічних рефлексів), помірні координаторні та сенсорні порушення, псевдобульбарний синдром та порушення ходи. Групи відрізнялися за частотою спостереження основних неврологічних синдромів (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Частота виявлення основних неврологічних синдромів у хворих з різними формами МНКР

Неврологічний синдром	Групи пацієнтів з МНКР				P
	МНКДР (n = 9)		МНКСП (n = 21)		
	n	%	n	%	
Пірамідний	3	33,3	16	76,1	p = 0,0260
Мозочковий	2	22,2	15	71,4	p = 0,0130
Чутливих розладів	1	11,1	10	47,6	p = 0,0570
Псевдобульбарний	1	11,1	12	57,1	p = 0,0200
Порушення ходи	2	22,2	13	61,9	p = 0,0460
Зорово-просторові розлади	2	22,2	1	4,8	p = 0,1560

Примітки:

1. n – кількість осіб;

p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) основних неврологічних синдромів у пацієнтів із різними формами МНКР

Пірамідний та мозочковий синдроми спостерігалися частіше у хворих МНКСП (76,1), (71,4 %) ( $p = 0,0260$ ) ніж при МНКДР (33,3 %), (22,2 %) ( $p = 0,0130$ ) (рис. 5.1.1).

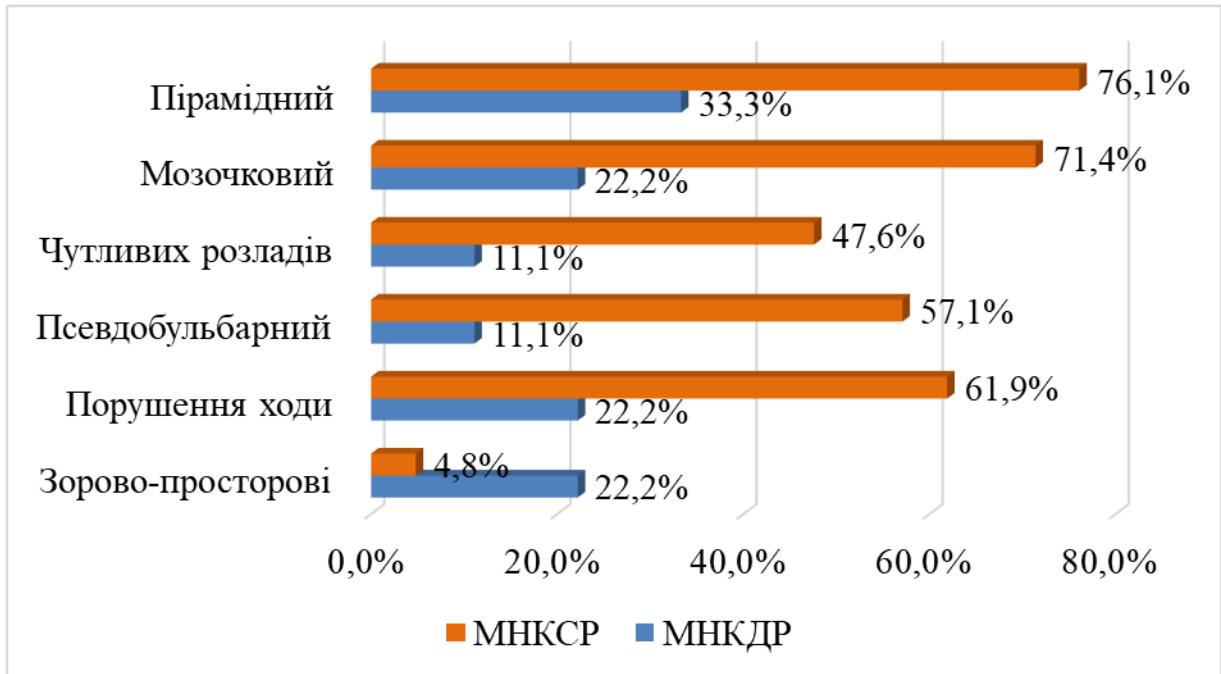


Рис. 5.1.1. Характеристика неврологічних синдромів у групі пацієнтів із МНКР різної етіології.

Чутливі розлади також частіше були виявлені у пацієнтів із МНКСП (47,6 %), ніж з МНКДР (11,1 %) ( $p = 0,0570$ ). В пацієнтів з МНКСП зустрічалися більш часто також порушення ходи та псевдобульбарний синдром (61,9 %;  $p = 0,0460$ ), (57,1 %;  $p = 0,0200$ ).

Отже, порушення у підгрупах пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом виявлено відмінності. МНКСП мали більш виражений неврологічний дефіцит, ніж пацієнти з МНКДР. Це може мати важливе прогностичне значення подальшого прогресування цих нозологічних форм.

Загалом, в пацієнтів із ВНКДР та ВНКСП достатньо закономірно спостерігалися більш виражені неврологічні порушення, ніж в пацієнтів МНКР обох типів.

## 5.2. Нейропсихологічний профіль пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом

В нейропсихологічному профілі групи пацієнтів із МНКР були виявлені істотні відмінності. У пацієнтів із МНКР мали виражені порушення пам'яті, орієнтування, зорово-просторових функцій та номінативної функції мови порівняно з контрольною групою.

За результатами нейропсихологічного тестування у пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом та у групі контролю виявлено таке (табл. 5.2.1).

*Таблиця 5.2.1*

Результати нейропсихологічного тестування у пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом та контрольною групою (бали)

Шкала	II група (n = 30)	Контрольна група (n = 30)	P
MMSE	25,2 ± 0,85	29,6 ± 0,49	p < 0,0001
MoCA	24,2 ± 0,86	28,8 ± 0,48	p < 0,0001
FAB	15,3 ± 0,90	17,2 ± 0,40	p = 0,0586

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – достовірність розходження між показниками (p < 0,05) результатів нейропсихологічного тестування у пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом та групою контролю.

Середній бал у пацієнтів II групи нижчий ніж у групі контролю за шкалами: MMSE (p < 0,0001) та MoCA (p < 0,0001).

Під час зіставлення даних проведеного дослідження, у підгрупах хворих із МНКР одержано ймовірні розбіжності когнітивних профілів.

За результатами нейрокогнітивного дослідження у групах пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом амнестичного та неамнестичного типів було виявлено вірогідні відмінності (табл. 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Статистичні показники когнітивних шкал у групах пацієнтів із різними варіантами малого нейрокогнітивного розладу та контрольною групою

Шкали (бали)	МНКДР (n = 9)	МНКСП (n = 21)	Контрольна група (n = 30)	P
MMSE	25,1 ± 0,30	25,5 ± 0,50	29,6 ± 0,49	p <sub>1</sub> = 0,6209 p <sub>2</sub> < 0,0001 p <sub>3</sub> < 0,0001
Орієнтація	8,4 ± 0,70	9,3 ± 0,50	9,9 ± 0,18	p <sub>1</sub> = 0,3215 p <sub>2</sub> = 0,0046 p <sub>3</sub> = 0,2069
Називання	2,5 ± 0,50	2,7 ± 0,40	3,0 ± 0,0	p <sub>1</sub> = 0,7756 p <sub>2</sub> = 0,0671 p <sub>3</sub> = 0,3723
Увага та рахунок	4,5 ± 0,52	3,3 ± 0,30	4,87 ± 0,34	p <sub>1</sub> = 0,0443 p <sub>2</sub> = 0,5921 p <sub>3</sub> = 0,0019
Пам'ять	1,5 ± 0,20	2,2 ± 0,37	3,0 ± 0,0	p <sub>1</sub> = 0,2529 p <sub>2</sub> < 0,0001 p <sub>3</sub> = 0,0124
Мова	8,4 ± 0,70	8,19 ± 0,40	8,9 ± 0,3	p <sub>1</sub> = 0,7218 p <sub>2</sub> = 0,4579 p <sub>3</sub> = 0,0550
MoCA	23,7 ± 0,40	25,4 ± 0,50	28,8 ± 0,48	p <sub>1</sub> = 0,0457 p <sub>2</sub> < 0,0001 p <sub>3</sub> < 0,0001
Зорово-просторові функції	4,3 ± 0,50	4,5 ± 0,50	4,7 ± 0,4	p <sub>1</sub> = 0,8125 p <sub>2</sub> = 0,6127 p <sub>3</sub> = 0,7542
Називання	2,77 ± 0,40	2,8 ± 0,35	2,96 ± 0,18	p <sub>1</sub> = 0,9603 p <sub>2</sub> = 0,6322 p <sub>3</sub> = 0,6611
Увага та рахунок	5,2 ± 0,40	4,1 ± 0,30	5,5 ± 0,5	p <sub>1</sub> = 0,0468 p <sub>2</sub> = 0,7528 p <sub>3</sub> = 0,0360
Мова	2,44 ± 0,50	2,2 ± 0,40	2,86 ± 0,3	p <sub>1</sub> = 0,7324 p <sub>2</sub> = 0,4614 p <sub>3</sub> = 0,1844



Продовження табл. 5.2.2

Абстракція	1,88 ± 0,30	1,76 ± 0,40	2,0 ± 0,0	p <sub>1</sub> = 0,8540 p <sub>2</sub> = 0,4553 p <sub>3</sub> = 0,4748
Відстрочене відтворення	3,0 ± 0,0	4,7 ± 0,40	4,9 ± 0,3	p <sub>1</sub> = 0,0102 p <sub>2</sub> = 0,0037 p <sub>3</sub> = 0,8392
Орієнтація	4,2 ± 0,40	5,4 ± 0,50	5,9 ± 0,3	p <sub>1</sub> = 0,1510 p <sub>2</sub> = 0,0067 p <sub>3</sub> = 0,3680
FAV	15,6 ± 0,50	15,1 ± 0,40	17,2 ± 0,40	p <sub>1</sub> = 0,4778 p <sub>2</sub> = 0,0483 p <sub>3</sub> = 0,0007
Концептуалізація	2,66 ± 0,50	2,47 ± 0,50	2,93 ± 0,20	p <sub>1</sub> = 0,8217 p <sub>2</sub> = 0,5557 p <sub>3</sub> = 0,3432
Фонетична швидкість мови	2,55 ± 0,50	2,47 ± 0,50	2,86 ± 0,30	p <sub>1</sub> = 0,9244 p <sub>2</sub> = 0,6161 p <sub>3</sub> = 0,4819
Динамічний праксис	2,55 ± 0,50	2,52 ± 0,50	2,86 ± 0,30	p <sub>1</sub> = 0,9716 p <sub>2</sub> = 0,6161 p <sub>3</sub> = 0,6006
Проста реакція вибору	2,77 ± 0,40	2,61 ± 0,40	2,9 ± 0,30	p <sub>1</sub> = 0,8125 p <sub>2</sub> = 0,8274 p <sub>3</sub> = 0,5569
Ускладнена реакція вибору	2,55 ± 0,50	2,57 ± 0,50	2,83 ± 0,30	p <sub>1</sub> = 0,9811 p <sub>2</sub> = 0,6506 p <sub>3</sub> = 0,6387
Дослідження хапальних рефлексів	2,55 ± 0,50	2,52 ± 0,50	2,96 ± 0,18	p <sub>1</sub> = 0,9716 p <sub>2</sub> = 0,3405 p <sub>3</sub> = 0,3528

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p<sub>1</sub> – вірогідність розходження між показниками підгруп пацієнтів із МНКДР та МНКСП (p < 0,05);
3. p<sub>2</sub> – вірогідність розходження між показниками підгрупи пацієнтів із МНКДР та контрольною групою;

4.  $p_3$  – вірогідність розходження між показниками підгрупи хворих з МНКСП та контрольною групою.

Загальний бал за результатами тестування за шкалою MMSE в пацієнтів з МНКДР та МНКСП був нижчим, ніж у групі контролю ( $p_2 < 0,0001$ ) ( $p_3 < 0,0001$ ) (рис. 5.2.1).

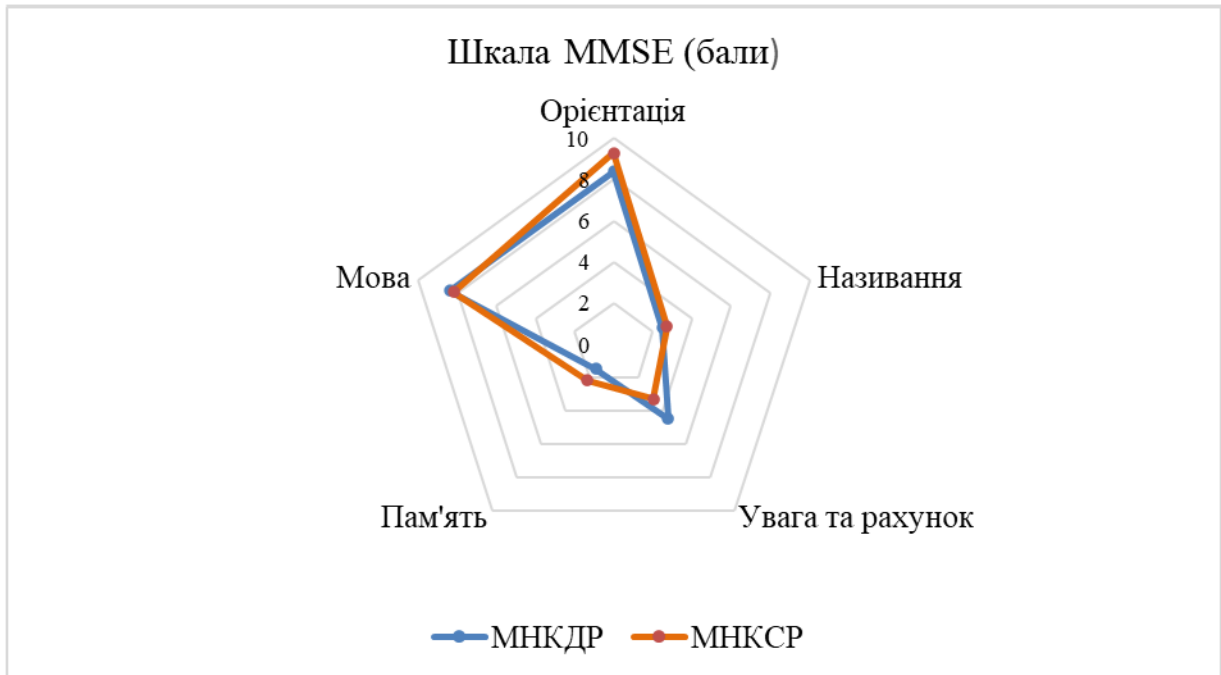


Рис. 5.2.1. Результати тестування за шкалою MMSE пацієнтів із МНКР різної етіології.

Зокрема, пацієнти із МНКДР мали гірші результати у доменах «пам'ять» ( $p_2 < 0,0001$ ), «орієнтація» ( $p_2 = 0,0046$ ). Пацієнти з МНКСП – за під тестами «увага та рахунок» ( $p_3 = 0,0019$ ), «пам'ять» ( $p_3 = 0,0124$ ). Однак, під час зіставлення нейрокогнітивних параметрів за шкалою MMSE пацієнтів із МНКСП та із МНКДР не спостерігали вірогідних розходжень загальної кількості балів ( $p = 0,6209$ ). Проте, у хворих МНКСП відзначені значно нижчі результати за субтестом: «увага та рахунок» ( $p = 0,0443$ ).

За шкалою MoCA, пацієнти із МНКДР та МНКСП також було виявлено нижчі бали, у порівнянні з групою контролю ( $p_2 < 0,0001$ ) ( $p_3 < 0,0001$ ) (рис. 5.2.2).

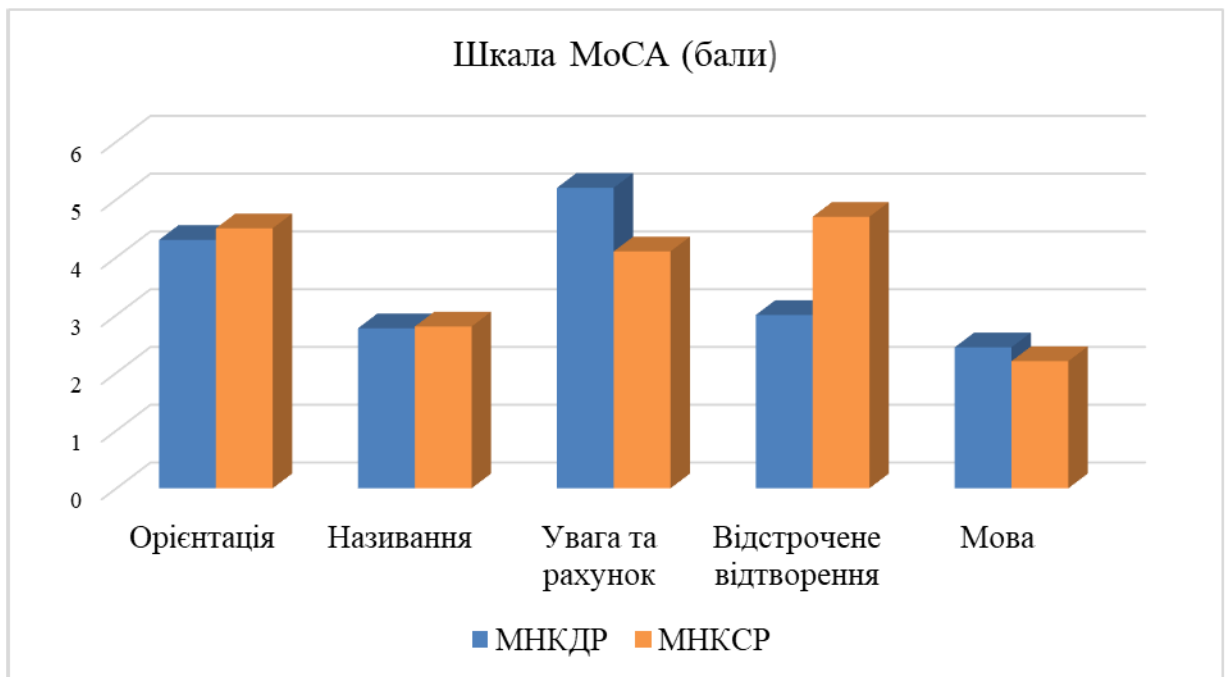


Рис. 5.2.2. Результати тестування за шкалою МоСА у пацієнтів із МНКР різної етіології.

Пацієнти із МНКДР показали дещо гірший результат, ніж пацієнти з МНКСП ( $p_1 = 0,0457$ ), особливо за субтестом «відстрочене відтворення» ( $p_1 = 0,0102$ ). Хворі з МНКСП – за субтестом «увага та рахунок» ( $p = 0,0468$ ).

За результатами тестування шкалою FAB у пацієнтів із МНКДР та МНКСП спостерігали нижчі показники, у порівнянні з групою контролю ( $p_2 = 0,0483$ ,  $p_3 = 0,0007$ ) (рис. 5.2.3). Однак, не було знайдено вірогідних відмінностей між групами хворих з МНКР ( $p_1 = 0,4778$ ). Хоча, загальний бал у пацієнтів із МНКСП був дещо нижчим, ніж із МНКДР.

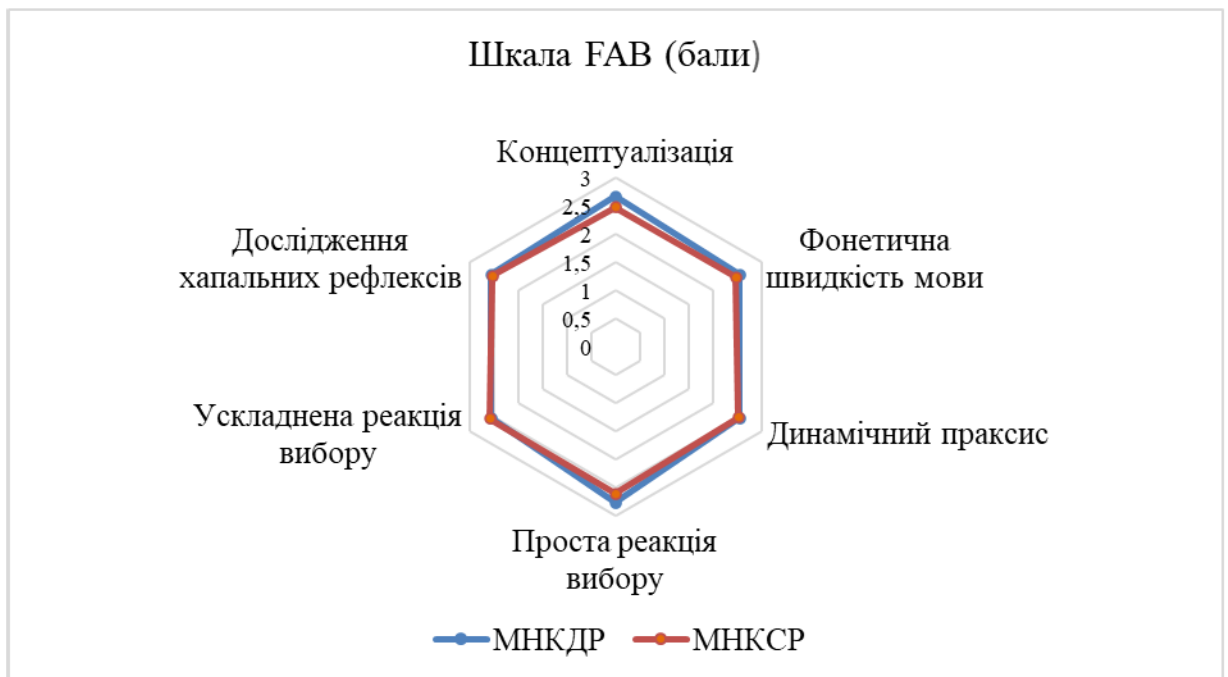


Рис. 5.2.3. Результати тестування за шкалою FAB у пацієнтів із МНКР різної етіології.

Отже, при дослідженні нейрокогнітивного профілю в пацієнтів із МНКДР переважали більш виражені розлади пам'яті, особливо відстроченого відтворення, у хворих із МНКСР – регуляторні когнітивні порушення (увага та рахунок, порушення планування та організації діяльності). Слід відзначити, що шкала MoCA, порівняно з MMSE мала більш діагностичну точність для виявлення та диференціальної діагностики малих нейрокогнітивних розладів, зокрема, амнестичного типу.

Під час зіставлення даних проведеного дослідження за шкалою ADAS-cog, у підгрупах пацієнтів із МНКР було одержано вірогідні відмінності когнітивних профілів (табл. 5.2.3).

Таблиця 5.2.3

Статистичні показники шкали ADAS-cog в пацієнтів із малим  
нейрокогнітивним розладом різної етіології (бали)

Підшкали ADAS-cog	МНКДР (n = 9)	МНКСП (n = 21)	P
Завдання на повторення слів	3,4 ± 0,20	2,0 ± 0,30	p = 0,0069
Назва предметів та пальців	1,1 ± 0,20	0,61 ± 0,24	p = 0,2214
Команди	0,88 ± 0,16	1,3 ± 0,21	p = 0,2267
Конструктивний праксис	0,77 ± 0,37	0,47 ± 0,12	p = 0,3263
Ідеаторний праксис	0,77 ± 0,37	0,42 ± 0,2	p = 0,3756
Орієнтування	1,5 ± 0,5	0,6 ± 0,30	p = 0,1208
Завдання на розпізнавання слів	2,2 ± 0,44	1,0 ± 0,30	p = 0,0350
Запам'ятовування інструкцій завдання	0,88 ± 0,16	0,47 ± 0,12	p = 0,0627
Здібність до розмовної мови	0,77 ± 0,37	0,38 ± 0,30	p = 0,4593
Труднощі під час підбору слів при спонтанній мові	0,88 ± 0,16	0,33 ± 0,21	p = 0,1167
Розуміння	0,55 ± 0,2	0,28 ± 0,1	p = 0,5579
Концентрація і відволікання	0,66 ± 0,16	1,1 ± 0,12	p = 0,0468
Закреслення цифр	0,77 ± 0,37	1,5 ± 0,12	p = 0,0217

Продовження табл. 5.2.3

Проходження лабіринту	$0,55 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,0$	$p = 0,0015$
Загальний бал ADAS-cog	$15,6 \pm 1,1$	$11,4 \pm 0,92$	$p = 0,0130$

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) показники шкали ADAS-cog у пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом різної етіології.

За окремими тестами шкали ADAS-cog, пацієнти із МНКДР мали гірші результати у виконанні завдань на «повторення слів» ( $p = 0,0069$ ) та «розпізнавання слів» ( $p = 0,0350$ ) (рис.5.2.4).



Рис. 5.2.4. Результати тестування за шкалою ADAS-cog у пацієнтів із МНКР різної етіології

Такі розлади, як правило, відображають порушення семантичних процесів. У цієї групи хворих виявили ознаки «первинного»

(гіпокампального) розладу пам'яті (зокрема, низьке та помилкове розпізнавання).

У пацієнтів із МНКСП спостерігалися більш низькі бали за тестами «концентрація і відволікання» ( $p = 0,0468$ ), «закреслення цифр» ( $p = 0,0217$ ) та «проходження лабіринту» ( $p = 0,0015$ ). Пацієнти із МНКСП характеризувалися переважно лобовою дисфункцією, яка ймовірно пов'язана з первинними патологічними змінами лобової кори, або проявом підкірково-лобового синдрому. Даний тип вирізнявся збереженим розпізнаванням і опосередкованим запам'ятовуванням та вторинним зниженням пам'яті. У проведених дослідженнях показано, що підвищена активність глутаматергічної системи головного мозку (глутамату та аспартату) призводить до розладів пам'яті, запам'ятовування, зниження концентрації уваги та відволікання.

Таким чином, за шкалою ADAS-cog, у групах пацієнтів з МНКР виявлено вірогідні відмінності, що підтверджувалися більш гіршим виконанням завдань на повторення та розпізнавання слів в пацієнтів з МНКДР і концентрації та відволікання, закреслення цифр та проходження лабіринту в пацієнтів з МНКСП.

Отже, під час зіставлення одержаних даних можна стверджувати, що пацієнти із МНКДР характеризувалися вираженішими розладами короткочасної (епізодичної) пам'яті з порушенням запам'ятовування (відтворення, опосередкованого запам'ятовування та розпізнавання) та орієнтації. Для пацієнтів із МНКСП в першу чергу порушення концентрації уваги та зниження швидкості процесу мислення.

Когнітивні порушення при малих нейрокогнітивних розладах як цереброваскулярної, так і нейродегенеративної етіології також супроводжувались поведінковими та психоневрологічними порушеннями.

При оцінці емоційного стану пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом за допомогою геріатричної шкали депресії (GDS) встановлено депресію у 14 (46,6 %) пацієнтів. У підгрупі із МНКДР діагностовано легкий депресивний синдром у 2 пацієнтів, у підгрупі хворих з МНКСР - у 12 пацієнтів.

З порівняння окремих проявів психоневрологічних симптомів між підгрупами МНКДР та МНКСР за окремими доменами шкали NPI відмічено (табл. 5.2.4).

Таблиця 5.2.4

Порівняльна характеристика психоневрологічних симптомів за окремими доменами шкали NPI в пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом різної етіології

Домени NPI (бали)	МНКДР (n = 9)	МНКСР (n = 21)	P
Марення	0,0	0,0	p = 1,0
Галюцинації	0,0	0,0	p = 1,0
Ажитація / агресія	0,11 ± 0,13	0,25 ± 0,16	p = 0,5952
Депресія / дисфорія	0,33 ± 0,09	0,95 ± 0,27	p = 0,1516
Тривога	1,0 ± 0,0	0,42 ± 0,12	p = 0,0040
Ейфорія	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01	p = 0,2411
Апатія / байдужість	0,44 ± 0,20	0,76 ± 0,29	p = 0,4973
Розгальмованість	0,11 ± 0,01	0,04 ± 0,03	p = 0,1963
Дратівливість / лабільність настрою	0,55 ± 0,20	0,09 ± 0,01	p = 0,0013
Неадекватна рухова поведінка	0,22 ± 0,04	0,14 ± 0,15	p = 0,7337
Сон і нічне порушення поведінки	0,77 ± 0,47	0,38 ± 0,19	p = 0,3607
Порушення апетиту та харчової поведінки	0,22 ± 0,04	0,57 ± 0,37	p = 0,5452
Загальний бал NPI	3,9 ± 0,33	3,71 ± 0,46	p = 0,7994

Примітки:

1. n – кількість осіб;



2.  $p$  – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) психоневрологічних симптомів за окремими доменами шкали NPI в пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом різної етіології

Оцінюючи поширеність психоневрологічних симптомів за шкалою NPI, в пацієнтів з МНКДР та МНКСР не спостерігали вірогідних розбіжностей загальної кількості балів за шкалою NPI ( $3,9 \pm 0,33$ ), ( $3,71 \pm 0,46$ ), ( $p = 0,7994$ ) (рис.5.2.5).

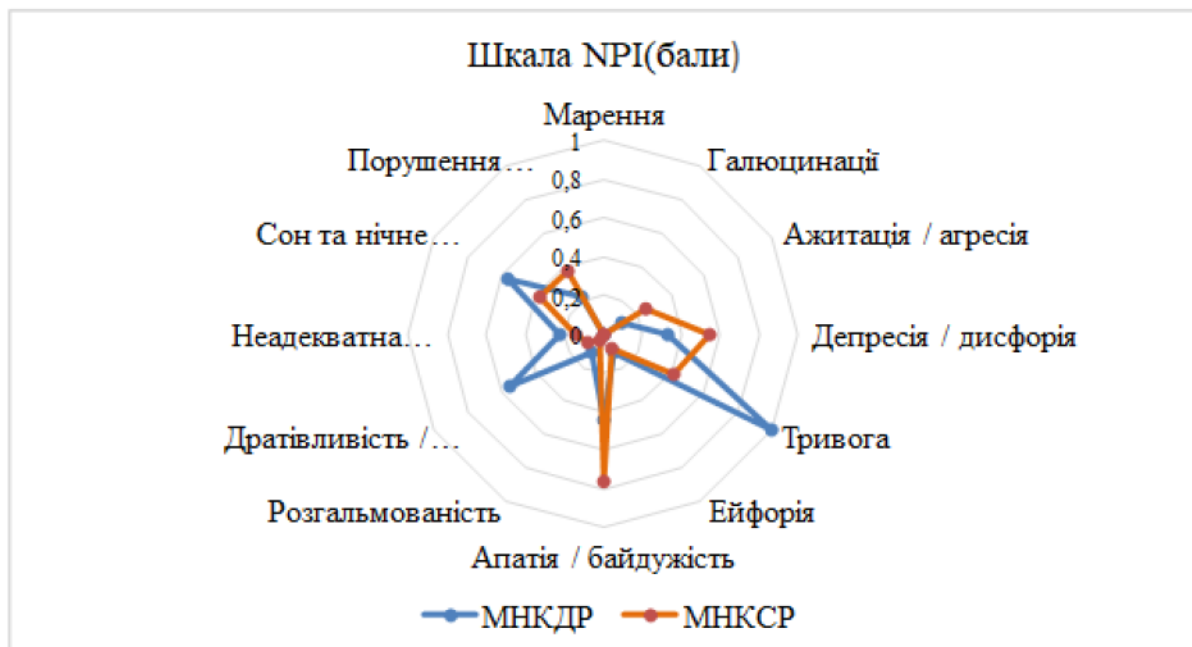


Рис. 5.2.5. Результати тестування за шкалою NPI у пацієнтів із МНКР різної етіології

Найбільш поширеними симптомами у хворих з малим нейрокогнітивним розладом за шкалою NPI, були: депресія, апатія / байдужість, тривога, дратівливість, порушення сну. Навпаки, найменш частими симптомами були марення, галюцинації, ейфорія, агресія та розгальмованість. Пацієнти в групі МНКДР значно частіше демонстрували тривогу ( $p = 0,0040$ ) та дратівливість ( $p = 0,0013$ ) порівняно з групою МНКСР. Поширеність депресії та апатії були хоча й дещо частішими в

пацієнтів зі МНКСР, ніж із МНКДР, але ця різниця не була значною ( $p > 0,05$ ).

Отже, за результатами проведеного дослідження за шкалою NPI було встановлено відмінності в проявах психоневрологічних симптомів в пацієнтів зі МНКДР та МНКСР. Хворі з МНКДР значно частіше демонстрували тривогу ( $p = 0,0040$ ) та дратівливість ( $p = 0,0013$ ) порівняно з групою МНКСР, тому наявність даних симптомів можуть бути пов'язані з ризиком розвитку ВНКДР, та мати прогностичну валідність для виявлення майбутніх випадків ВНКДР.

Окрім цього, у підгрупах хворих з малим нейрокогнітивним розладом було оцінено порушення функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS (табл. 5.2.5).

*Таблиця 5.2.5*

Показники шкали BADLS в пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом різної етіології (бали)

Підшкали шкали BADLS	МНКДР (n = 9)	МНКСР (n = 21)	P
Приготування їжі	0,22 ± 0,04	0,38 ± 0,19	p = 0,5910
Вживання їжі	0,11 ± 0,01	0,19 ± 0,15	p = 0,7323
Приготування напоїв	0,22 ± 0,04	0,28 ± 0,15	p = 0,7986
Вживання напоїв	0,22 ± 0,04	0,23 ± 0,15	p = 0,6083
Одягання	0,44 ± 0,20	0,47 ± 0,12	p = 0,8949
Умивання	0,0 ± 0,0	0,14 ± 0,15	p = 0,5501
Чищення зубів	0,11 ± 0,01	0,19 ± 0,15	p = 0,7323
Прийняття ванни / душу	0,22 ± 0,04	0,28 ± 0,15	p = 0,7986

## Продовження табл. 5.2.5

Користування туалетом	0,22 ± 0,04	0,33 ± 0,20	p = 0,7251
Пересування	0,33 ± 0,09	0,38 ± 0,19	p = 0,8661
Ходьба	0,0 ± 0,0	0,04 ± 0,03	p = 0,3949
Орієнтація у часі	0,44 ± 0,20	0,09 ± 0,01	p = 0,0111
Орієнтація у місці	0,22 ± 0,04	0,28 ± 0,15	p = 0,7986
Комунікація	0,33 ± 0,09	0,23 ± 0,15	p = 0,6782
Користування телефоном	0,0 ± 0,0	0,14 ± 0,15	p = 0,5501
Робота по дому / саду	0,22 ± 0,04	0,23 ± 0,15	p = 0,9661
Здатність робити покупки	0,55 ± 0,20	0,09 ± 0,01	p = 0,0013
Розпоряджання фінансами	0,44 ± 0,20	0,47 ± 0,12	p = 0,8949
Ігри / хобі	0,33 ± 0,09	0,38 ± 0,19	p = 0,8661
Користування транспортом	0,44 ± 0,20	0,47 ± 0,12	p = 0,8949
Загальний бал	5,11 ± 0,60	5,19 ± 0,74	p = 0,9475

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) шкали BADLS в пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом різної етіології

При оцінці активності в повсякденному житті за шкалою BADLS не відмічалось ймовірних розходжень в обох підгрупах з МНКР ( $5,11 \pm 0,60$ ),

(5,19  $\pm$  0,74) ( $p = 0,9475$ ). Однак, важливою рисою порівняльної характеристики функціонального статусу МНКДР та МНКСР за субтестами шкали BADLS: «орієнтація у часі» ( $p = 0,0111$ ) та «здатність робити покупки» ( $p = 0,0013$ ).

Отже, у пацієнтів із МНКР різної етіології не було виявлено істотних порушень функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

При обстеженні пацієнти із малим нейрокогнітивним розладом скаржилися на: головний біль у 28 пацієнтів (93,3 %), порушення пам'яті на поточні події у 26 пацієнтів (86,7 %), зниження концентрації уваги у 25 пацієнтів (83,3 %), шум у голові у 22 пацієнтів (73,3 %), утруднення запам'ятовування нової інформації у 24 пацієнтів (80,0 %), тривогу у 20 пацієнтів (66,7 %), запаморочення у 25 пацієнтів (83,3 %), підвищену втомлюваність при розумовій роботі у 23 пацієнтів (76,7 %), дратівливість у 20 пацієнтів (66,7 %), порушення сну у 23 пацієнтів (76,7 %), зниження настрою у 18 пацієнтів (60,0 %), апатія у 14 пацієнтів (46,7 %).

За проведеного неврологічного обстеження пацієнтів із МНКСП виявлено вираженіший неврологічний дефіцит, ніж в пацієнтів із МНКДР. У неврологічному статусі переважали пірамідний синдром ( $p = 0,0260$ ), помірні координаторні ( $p = 0,0130$ ) та сенсорні порушення ( $p = 0,0570$ ), псевдобульбарний синдром ( $p = 0,0200$ ). Це може мати важливе прогностичне значення подальшого прогресування цих нозологічних форм.

В нейропсихологічному профілі групи пацієнтів із МНКР мали значно більш виражені порушення пам'яті, орієнтування, зорово-просторових функцій та номінативної функції мови у порівнянні з контрольною групою.

За результатами нейрокогнітивного дослідження в групах пацієнтів із малим нейрокогнітивним розладом амнестичного та неамнестичного типів виявленотакі результати: пацієнти із МНКДР мали гірші результати у доменах «пам'ять» ( $p < 0,0001$ ), «орієнтація» ( $p = 0,0046$ ). Пацієнти із МНКСП – за підтестами «увага та рахунок» ( $p = 0,0019$ ), «пам'ять» ( $p = 0,0124$ ). За шкалою MMSE у пацієнтів з МНКСП та з МНКДР не спостерігали ймовірних розбіжностей загальної кількості балів ( $p = 0,6209$ ), проте, при МНКСП відзначені значно нижчі результати за субтестом: «увага та рахунок» ( $p = 0,0443$ ). За тестом MoCA хворі з МНКДР продемонстрували

гірший результат, ніж пацієнти з МНКСП ( $p = 0,0457$ ), за субтестом «відстрочене відтворення» ( $p = 0,0102$ ). Пацієнти із МНКСП – за субтестом «увага та рахунок» ( $p = 0,0468$ ). Таким чином, під час дослідження нейрокогнітивного профілю в пацієнтів з МНКДР переважали більш виражені розлади пам'яті, особливо відстроченого відтворення, у пацієнтів із МНКСП – регуляторні когнітивні порушення (увага та рахунок, порушення планування та організації діяльності).

Під час зіставлення даних проведеного дослідження за шкалою ADAS-cog у підгрупах пацієнтів із МНКР було отримано такі дані: пацієнти з МНКДР мали гірші результати щодо виконання завдань на «повторення слів» ( $p = 0,0069$ ) та «розпізнавання слів» ( $p = 0,0350$ ). Такі розлади зазвичай відображають порушення семантичних процесів. У цієї групи хворих виявляли ознаки «первинного» (гіпокампального) розладу пам'яті (зокрема, низьке та помилкове впізнавання). У пацієнтів із МНКСП спостерігали найнижчі бали за тестами «концентрація і відволікання» ( $p = 0,0468$ ), «закреслення цифр» – ( $p = 0,0217$ ) та «проходження лабіринту» – ( $p = 0,0015$ ). Під час зіставлення одержаних даних можна стверджувати, що пацієнти з МНКДР характеризувалися більш вираженими розладами короткочасної пам'яті (епізодичної) з порушенням запам'ятовування (відтворення, опосередкованого запам'ятовування та розпізнавання слів) та орієнтації, пацієнти з МНКСП порушенням концентрації уваги та зниженням швидкості процесу мислення.

За результатами проведеного порівняльного аналізу особливостей психоемоційної сфери у підгрупі за окремими доменами шкали NPI було відмічено таке: пацієнти з МНКДР значно частіше демонстрували тривогу ( $p = 0,0040$ ) та дратівливість ( $p = 0,0013$ ) порівняно з групою МНКСП.

У підгрупах хворих із МНКР різної етіології не було виявлено істотних порушень функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS, окрім відмінностей за субтестами шкал: «здатність робити покупки» ( $p = 0,0013$ ), «орієнтація в часі» ( $p = 0,0111$ ).

*Основні положення розділу висвітлено автором в наступних наукових працях.*

1. Chyniak OS. Features of neurocognitive impairments in patients with mild cognitive disorder of different etiology. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2022;10(4):351-359. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*

## РОЗДІЛ 6

### ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ РІВНІВ ІЛ-17А, ІЛ-23 ТА ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ PSEN1 У ХВОРИХ ІЗ ВЕЛИКИМ (ВНКДР ТА ВНКСР) ТА МАЛИМ НЕЙРОКОГНІТИВНИМ РОЗЛАДОМ

#### 6.1. Оцінка рівнів ІЛ-17А та ІЛ-23 у хворих з великим та малим нейрокогнітивним розладом різної етіології

Лабораторне дослідження рівня ІЛ-17А та ІЛ-23 в сироватці крові з застосуванням імуноферментного аналізу проведено 89 пацієнтам, 29 хворим із великим нейрокогнітивним розладом різної етіології, 30 пацієнтам із малим та 30 пацієнтам контрольної групи.

При проведенні дослідження були проаналізовані концентрації ІЛ-17А та ІЛ-23 для всіх груп пацієнтів, для можливого патогенетичного зв'язку між судинними та дегенеративними нейрокогнітивними порушеннями функцій.

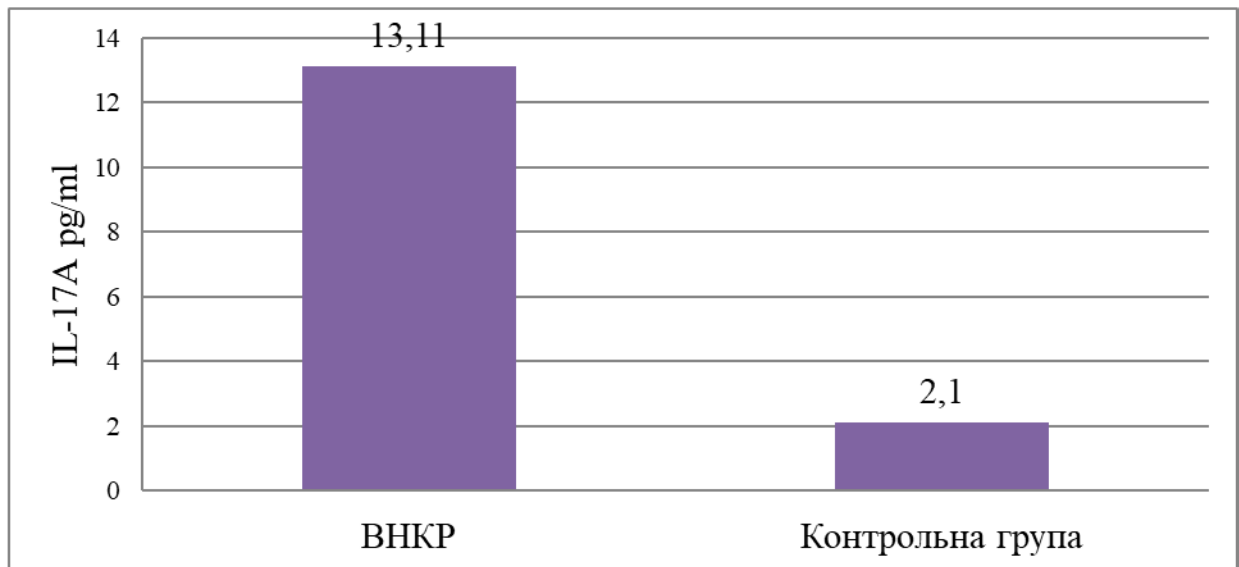


Рис. 6.1.1. Концентрації ІЛ-17А у сироватці крові у хворих з великим нейрокогнітивним розладом різної етіології та групою контролю.

При аналізі концентрацій ІЛ-17А в сироватці крові встановлено ключові розбіжності його вмісту в пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом різної етіології та контрольною групою (рис 6.1.1).



Для пацієнтів контрольної групи, що не мали когнітивних порушень концентрація ІЛ-17А склала ( $2,1 \pm 0,56$ ) пг / мл. Показник вмісту ІЛ-17А у сироватці крові у хворих І групи був ймовірно вищим, ніж у групі контролю, та становив ( $13,11 \pm 5,11$ ) пг / мл, ( $p = 0,0335$ ), що свідчило про активний запальний процес. Показники концентрацій ІЛ-17А в сироватці крові у підгрупах І групи пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом представлені в (табл. 6.1.1).

Таблиця 6.1.1

Рівень ІЛ-17А в сироватці крові у підгрупах хворих із ВНКДР та ВНКСП та осіб контролю

Показник	ІА підгрупа (n = 15)	ІБ підгрупа (n = 14)	Контрольна група (n = 30)	Р
ІЛ-17А, пг / мл	$22,44 \pm 8,92$	$3,11 \pm 1,35$	$2,10 \pm 0,56$	$p_1 = 0,0481$ $p_2 = 0,0023$ $p_3 = 0,4154$

Примітки:

1. n – кількість осіб;

p – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) ІЛ-17А в сироватці крові у підгрупах хворих із ВНКДР та ВНКСП та осіб контролю

Рівень ІЛ-17А у сироватці крові хворих із ВНКДР був значно підвищеним до  $22,44$  пг / мл, ( $p = 0,0481$ ), порівняно з хворими на ВНКСП, що свідчить про більш виражені нейрозапальні порушення в периферичній імунній системі .

Рівень ІЛ-17А був у 10 разів вищим у хворих із ВНКДР порівнянним контролем ( $p = 0,0023$ ). В пацієнтів із ВНКСП відсутні істотні відмінності порівняно з контрольною групою ( $p = 0,4154$ ), індивідуальні значення в пацієнтів із ВНКСП були значно більшими за норму.

Динаміка зміни концентрації ІЛ-17А та на різних стадіях нейродегенеративного процесу в осіб із ВНКДР та ВНКСР (рис 6.1.2).

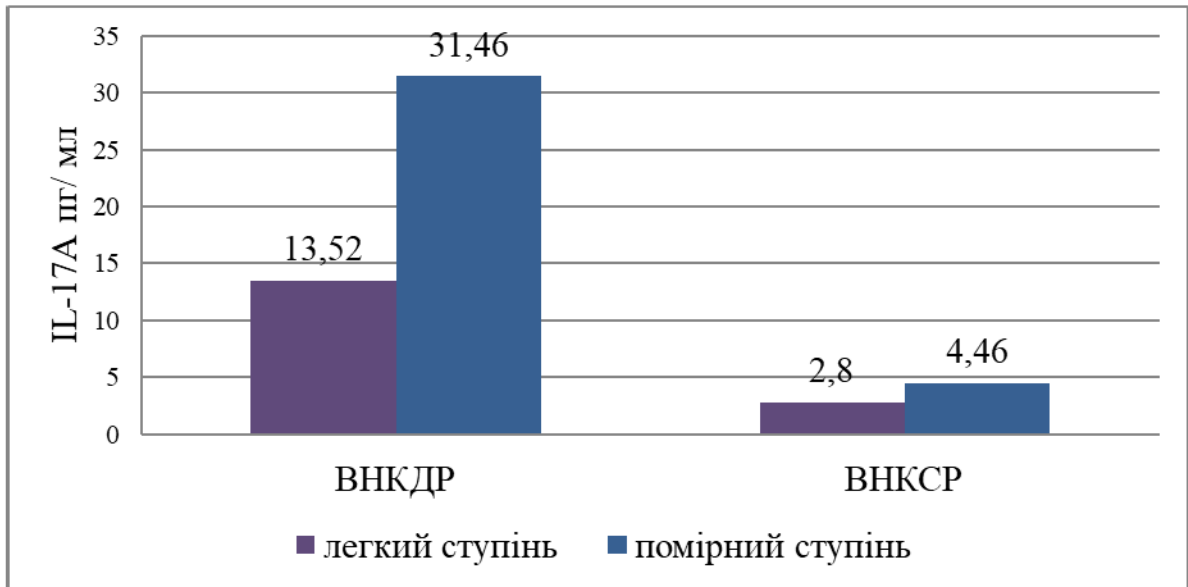


Рис. 6.1.2. Показники значень ІЛ-17А в сироватці крові на різних стадіях нейродегенерації у підгрупах з великим нейрокогнітивним (ВНКДР та ВНКСР).

У хворих із ВНКДР легкого ступеня відзначено вищі концентрації ІЛ-17А порівнюючи з групою ВНКСР за однакового ступеня тяжкості ( $p = 0,0335$ ).

При аналізі концентрацій ІЛ-23 в сироватці крові було виявлено ключові розбіжності його вмісту в пацієнтів з великим нейрокогнітивним розладом різної етіології та контрольною групою (рис 6.1.3).

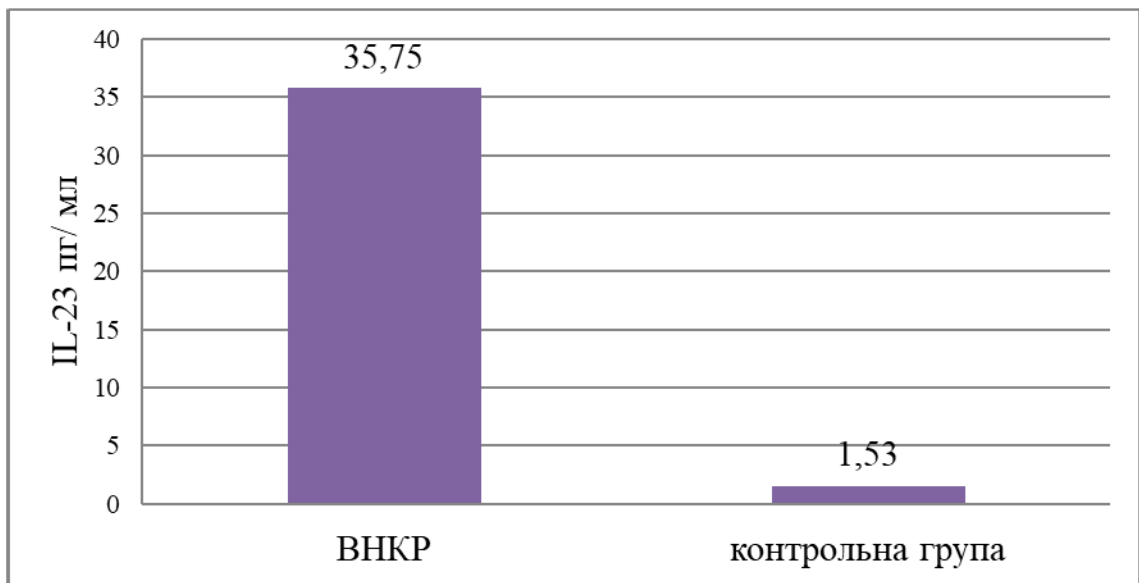


Рис.6.1.3. Концентрації ІЛ-23 у сироватці крові у хворих з великим нейрокогнітивним розладом та контролем

Рівень ІЛ-23 у сироватці крові хворих в І групі був значно вищий, ніж у групі контролю, та становив  $(35,75 \pm 15,2)$  пг / мл,  $(1,53 \pm 0,2)$  пг / мл, ( $p = 0,0265$ ).

Вміст ІЛ-23 визначено у підгрупах І групи хворих з великим нейрокогнітивним розладом та контрольною групою (табл. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

Рівень ІЛ-23 в сироватці крові у підгрупах хворих із ВНКДР та ВНКСР та осіб контролю

Показник	ІА підгрупа (n = 15)	ІБ підгрупа (n = 14)	Контрольна група (n = 30)	P
ІЛ-23, пг / мл	$64,33 \pm 22,41$	$5,14 \pm 1,62$	$1,53 \pm 0,20$	$p_1 = 0,0170$ $p_2 = 0,0002$ $p_3 = 0,0027$

Примітки:

1. n – кількість осіб;

$p$  – вірогідність розходження між показниками ( $p < 0,05$ ) ІЛ-23 в сироватці крові у підгрупах хворих із ВНКДР та ВНКСП та осіб контролю

Динаміка зміни концентрації ІЛ-23 та за різного ступеня тяжкості нейродегенеративного процесу в осіб із ВНКДР та ВНКСП (рис 6.1.4).

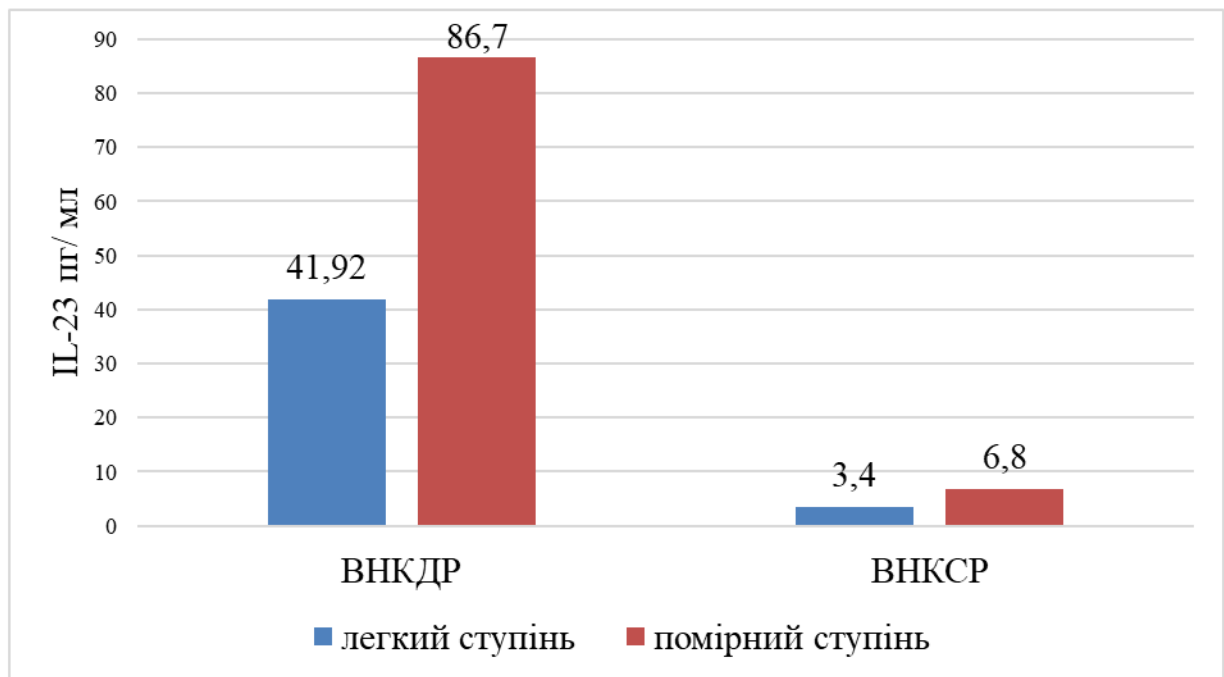


Рис. 6.1.4. Показники значень ІЛ-23 в сироватці крові за різного ступеня тяжкості нейродегенерації у підгрупах із великим нейрокогнітивним (ВНКДР, ВНКСП).

У хворих із ВНКДР помірного ступеня виявлено значно вищу концентрацію ІЛ-23 порівнюючи з групою із ВНКСП помірного ступеня тяжкості ( $p = 0,0025$ ).

Процес когнітивного порушення супроводжувався підвищенням концентрації ІЛ-17А та на ранній стадії захворювання, ще до появи симптомів МНКДР та вираженого нейрокогнітивного розладу (табл. 6.1.3).

У хворих з МНКДР реєструвалися значно вищі концентрації ІЛ-17А – до  $(4,36 \pm 0,61)$  пг / мл. Дані результати ймовірно свідчать про наявний довготривалий нейродегенеративний процес. Натомість у пацієнтів із МНКСП вміст ІЛ-17А в сироватці крові склав  $(3,90 \pm 0,58)$  пг / мл, та ІЛ-23 –

( $1,43 \pm 0,21$ ) пг / мл. Істотних розбіжностей в концентрації ІЛ-23 у сироватці крові не спостерігали у загальної кількості хворих на МНКР та у контролі, але значущі відмінності були виявлені між пацієнтами з МНКДР та групою контролю ( $p = 0,0019$ ) й між підгрупами пацієнтів з МНКДР та з МНКСР ( $p = 0,0004$ ). Такі відмінності підтверджують, що МНКДР може бути ранньою стадією великого нейрокогнітивного розладу, а підвищення концентрацій у сироватці крові ІЛ-17А та ІЛ-23 в пацієнтів може бути додатковим маркером ризику прогресування МНКДР до ВНКДР.

Таблиця 6.1.3

Рівні ІЛ-17А та ІЛ-23 у сироватці крові у хворих із малим нейрокогнітивним розладом різної етіології та контрольною групою

Концентрація інтерлейкіну, пг / мл	Загальний рівень інтерлейкіну II групи (n = 30)	МНКДР (n = 9)	МНКСР (n = 21)	Контрольна група (n = 30)	P
ІЛ-17А	$4,04 \pm 1,10$	$4,36 \pm 0,61$	$3,90 \pm 0,58$	$2,10 \pm 0,56$	$p_1 = 0,1215$ $p_2 = 0,0436$ $p_3 = 0,0344$ $p_4 = 0,6411$
ІЛ-23	$1,84 \pm 0,38$	$2,80 \pm 0,17$	$1,43 \pm 0,21$	$1,53 \pm 0,20$	$p_1 = 0,4733$ $p_2 = 0,0019$ $p_3 = 0,7376$ $p_4 = 0,0004$

Примітки

1.  $p_1$  – вірогідність розходження між показниками малого нейрокогнітивного розладу та контрольною групою, ( $p < 0,05$ );
2.  $p_2$  – вірогідність розходження між показниками МНКДР та контрольною групою;

3.  $p_3$  – вірогідність розходження між показниками МНКСП та контрольною групою;
4.  $p_4$  – вірогідність розходження між показниками МНКДР та МНКСП;

Отже, на клінічно помірних стадіях пацієнти із ВНКДР мали ймовірно більш вищі рівні ІЛ-17А та ІЛ-23 ніж за ВНКСП. У проведеному нами дослідженні підтверджено вагому роль ІЛ-17А та ІЛ-23 у прогресуванні великого нейрокогнітивного розладу різної етіології.

## **6.2. Дослідження зв'язку між зниженням когнітивних функцій та рівнем прозапальних цитокінів в пацієнтів із великим та малим нейрокогнітивними розладами**

Застосування кореляційного аналізу виявило статистичні зв'язки між зниженням когнітивних функцій та рівнями сироваткових концентрацій ІЛ-17А, ІЛ-23 в пацієнтів із ВНКДР, ВНКСП та МНКР (табл. 6.2.1).

Дослідження можливого зв'язку між сироватковою концентрацією ІЛ-23 та оцінками ADAS-cog в пацієнтів із МНКР виявили наступні результати: встановлена позитивна кореляція між ІЛ-23 та окремими доменами шкали ADAS-cog ( $r = 0,423$ ;  $p = 0,020$ ). Існував позитивний взаємозв'язок між ІЛ-23 із «завданнями на розпізнавання слів» ( $r = 0,466$ ;  $p = 0,030$ ), «розумінням» ( $r = 0,306$ ;  $p = 0,059$ ), а також з «викреслюванням цифр» ( $r = 0,301$ ;  $p = 0,061$ ).

Виявлено негативну взаємозалежність помірної сили між сироватковою концентрацією ІЛ-23 та показниками MMSE в пацієнтів із ВНКДР ( $r = -0,553$ ;  $p = 0,032$ ). Середня зворотна кореляція виявлена між ІЛ-23 з «пам'яттю» ( $r = -0,566$ ;  $p = 0,030$ ) та з «орієнтацією» ( $r = -0,596$ ;  $p = 0,040$ ).

Таблиця 6.2.1

Співвідношення між зниженням когнітивних функцій та рівнем прозапальних цитокінів ІЛ-17А, ІЛ-23 в пацієнтів з великим дегенеративним, судинним та малим нейрокогнітивними розладами

Цитокін	МНКР (n = 30)		ВНКДР (n = 15)		ВНКСП (n = 14)	
	r	p	r	p	r	p
ІЛ-17А / ІЛ-23	0,432	0,017	0,723	0,002	0,322	0,261
ІЛ-17А / MMSE	-0,602	0,099	-0,384	0,157	-0,212	0,467
ІЛ-17А / МоСА	-0,127	0,504	-0,116	0,680	-0,182	0,534
ІЛ-17А / FAB	-0,013	0,947	-0,108	0,702	-0,195	0,503
ІЛ-17А / ADAS-cog	0,125	0,510	0,141	0,617	0,335	0,241
ІЛ-23 / MMSE	-0,276	0,140	-0,553	0,032	-0,146	0,620
ІЛ-23 / МоСА	-0,111	0,633	-0,592	0,020	-0,510	0,060
ІЛ-23 / FAB	-0,160	0,399	-0,110	0,697	-0,158	0,590
ІЛ-23 / ADAS-cog	0,423	0,020	0,760	0,001	0,497	0,045

Примітки:

1. r – критерій кореляції Спірмена;
2. p – вірогідність розходження

Одержані нами результати виявили значущу позитивну кореляцію між сироватковими концентраціями ІЛ-17 та ІЛ-23 для всіх хворих із ВНКДР та МНКР ( $r = 0,723$ ;  $p = 0,002$ ), ( $r = 0,432$ ;  $p = 0,017$ ) (рис 6.2.1).

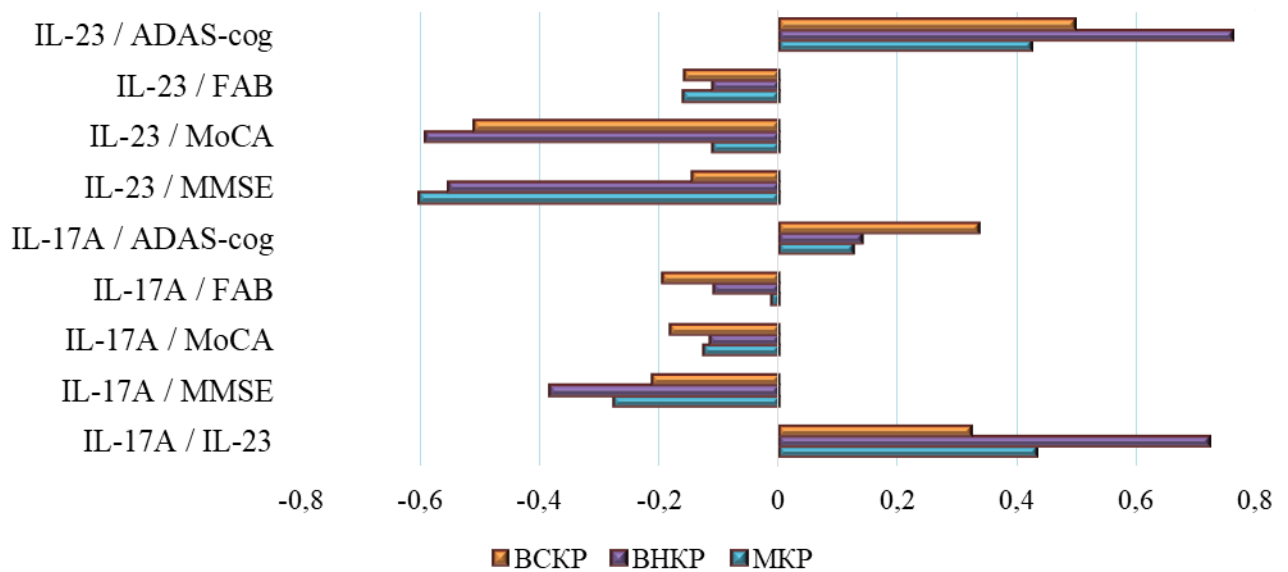


Рис. 6.2.1. Кореляційні зв'язки між зниженням когнітивних функцій та рівнем прозапальних цитокінів в пацієнтів із великим та малим нейрокогнітивними розладами

В пацієнтів із ВНКДР виявлена істотна зворотна кореляція між сироватковою концентрацією IL-23 та окремими доменами MoCA ( $r = -0,592$ ;  $p = 0,020$ ). Зворотну кореляцію середньої сили спостерігали між IL-23 із «відстроченим відтворенням» ( $r = -0,641$ ;  $p = 0,010$ ) та «орієнтацією» ( $r = -0,566$ ;  $p = 0,030$ ).

Тісний зв'язок спостерігали із концентрацією IL-23 та ADAS-cog у сироватці крові в пацієнтів із ВНКДР ( $r = 0,760$ ;  $p = 0,001$ ). Зокрема за розділом під тестів «завдання для повторення слів» ( $r = 0,775$ ;  $p < 0,001$ ), з «завданнями на розпізнавання слів» ( $r = 0,616$ ;  $p = 0,020$ ), з «конструктивним праксисом» ( $r = 0,651$ ;  $p = 0,010$ ), з «орієнтацією» ( $r = 0,684$ ;  $p = 0,010$ ) та з «назвою предметів та пальців» ( $r = 0,585$ ;  $p = 0,030$ ). Рівень IL-23 позитивно корелював між показниками ADAS-cog в пацієнтів із ВНКДР ( $r = 0,497$ ;  $p = 0,045$ ). Позитивна кореляція помірної сили спостерігали IL-23 з «концентрацією та відволіканням уваги» ( $r = 0,558$ ;  $p = 0,040$ ). Крім того, виявлена зворотна кореляція між рівнями IL-23 та показниками MoCA у



сироватці крові ( $r = -0,510$ ;  $p = 0,060$ ), особливо з "мовою" ( $r = -0,538$ ;  $p = 0,047$ ) та з «виконавчим функціонуванням» ( $r = -0,485$ ;  $p = 0,079$ ).

Однак інших значущих кореляцій між сироватковою концентрацією IL-17 та оцінкою FAB та між сироватковою концентрацією IL-23 та оцінкою FAB в пацієнтів із ВНКДР не виявлено ( $r = -0,108$ ,  $p = 0,702$ ), ( $r = -0,110$ ,  $p = 0,697$ ), із ВНКСП ( $r = -0,195$ ,  $p = 0,503$ ), ( $r = -0,158$ ,  $p = 0,590$ ) і з МНКР ( $r = -0,013$ ,  $p = 0,947$ ), ( $r = -0,160$ ,  $p = 0,399$ ).

В пацієнтів із МНКР спостерігали позитивний слабкої сили кореляційний зв'язок між рівнем IL-23 та шкалою ADAS-cog ( $r = 0,423$ ,  $p = 0,020$ ).

Ми вперше дослідили профіль периферичних цитокінів за ВНКДР, ВНКСП та МНКР. Зокрема, ми виявили, що концентрації IL-17A та IL-23 взаємопов'язані, і вміст кожної з них лінійно збільшувався із прогресуванням захворювання. У нашому дослідженні IL-23 корелював з когнітивною функцією у хворих на ВНКДР. Це дослідження виявило зв'язок між тяжкістю когнітивних порушень і рівнем прозапальних маркерів, припускаючи, що запалення може спричинити когнітивний спад в пацієнтів із ВНКДР. Але поліпшення когнітивних показників спостерігалось після блокування антиантитілом субодиниці p40 IL-23. Ці результати свідчать про те, що IL-23 може виявляти більш складний взаємозв'язок із прогресуванням захворювання, та дає підстави розглядати рівень інтерлейкіну 23 в сироватці крові як маркер запальної активності. Однак розуміння повного процесу взаємодії двох цитокінів у патогенезі ВНКДР вимагає подальших досліджень.

Таким чином, одержані нами результати показали, що рівні виявлених прозапальних цитокінів (IL-17A та IL-23) значно вищі в пацієнтів із ВНКДР порівняно із ВНКСП та МНКР. Такі більш виражені зміни у продукуванні інтерлейкіну 23 у хворих на ВНКДР це свідчило про активність запального

процесу. Рівень IL-23 у всіх обстежених хворих на ВНКДР мав найвищі кореляційні зв'язки із зниженням когнітивних функцій це свідчило про його важливу роль у патогенезі цього захворювання. Однак, значущих кореляційних зв'язків між сироватковою концентрацією IL-17A та нейрокогнітивними доменами в пацієнтів з МНКР та ВНКСР не було знайдено.

### **6.3. Молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму гена PSEN1 у хворих з вікозалежними нейрокогнітивними розладами**

У цей час відомо більше 200 мутацій гену PSEN1, які були виявлені в пацієнтів з раннім початком ВНКДР. Мутації в гені PSEN1, що кодує пресенілін 1 (PS1), є найбільш поширеною причиною сімейної форми великого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера, на яку доводиться до 70 % випадків [158]. Ці мутації призводять до виробництва аномального білка PS1, порушують функцію комплексу  $\gamma$ -секретази, підсилюючи процесинг APP викликають надмірну продукцію A $\beta$ -42 в крові пацієнтів із ВНКДР, за подальшого його токсичним накопиченням у головному мозку [164, 165, 166 167, 168, 169].

Проте, генетичне дослідження в гені PSEN1 rs63751071 за ВНКДР, ВНКСР та МНКР раніше досліджено не було.

Проведений аналіз поліморфізму гену пресеніліну 1 (PSEN1) у 120 пацієнтів (55 чоловіків та 65 жінок у віці 50-87 років, середній вік ( $66,8 \pm 8,4$  років)).

За результатами проведеного дослідження було виявлено частоту T та мінорного G алелів, а також розподіл генотипів за (мінорним або основним) алелем (T / T), гетерозигот (T / G), гомозигот за мінорним алелем (G / G) за

с.429 Т / G гена PSEN1 у хворих із ВНКДР, ВНКСР малим нейрокогнітивним порушенням та групі контролю (табл. 6.3.1).

Таблиця 6.3.1

Частота алелів та генотипів с.429 Т / G гена PSEN1 у різних групах порівняння

	І група		ІІ група	Контрольна група (n = 30)
	ВНКДР (n = 30)	ВНКСР (n = 30)	(МНКР) (n = 30)	
Гомозиготи Т/Т, n (%)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30(100)
Гетерозиготи Т / G, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Гомозиготи G / G, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
G	0	0	0	0
T	0.1	0.1	0.1	0.1

Дослідження алелів та генотипів окремо серед хворих на великий та малий нейрокогнітивний розлад показало, що у хворих з нейрокогнітивним розладом за ВНКДР основний алель спостерігався в 100 % випадків, а мінорний – у 0 % випадків, у групі МНКР – спостерігався в 100 % випадків, а мінорний – у 0 % випадків, (у групі контролю –100 % та 0 % відповідно).

Залежно від тяжкості клінічного перебігу ВНКДР та ВНКСР, усі хворі були поділені на 2 групи: із легким та помірним ступенем тяжкості.

Результати порівняння розподілу генотипів за с.429 Т / G гена PSEN1 між пацієнтами з різним ступенем тяжкості великого нейрокогнітивного розладу ймовірної різниці не виявили, що свідчило про відсутність впливу даного генетичного маркера на клінічну характеристику великого нейрокогнітивного розладу (табл. 6.3.2).

Показано, що алель Т серед осіб жіночої та чоловічої статі зустрічався в однаковій мірі та значущих відмінностей виявлено не було.

Таблиця 6.3.2

Вплив с.429 Т / G поліморфізму гена PSEN1 на тяжкість клінічного перебігу великого нейрокогнітивного розладу

Генотип	Ступінь тяжкості перебігу			
	ВНКДР		ВНКСП	
	легкий (n = 16)	помірний (n = 14)	легкий (n = 23)	помірний (n = 7)
G / G	(0 %)	(0 %)	(0 %)	(0 %)
T / G	(0 %)	(0 %)	(0 %)	(0 %)
T / T	(1 %)	(1 %)	(1 %)	(1 %)
Разом	30 (100 %)		30 (100 %)	

Вивчення зв'язку PSEN1 з ризиком розвитку великого нейрокогнітивного порушення не виявили ймовірної асоціації. Поліморфізм с.429 Т / G не може бути чинником ризику ВНКДР (гомозигота OR = 100 %).

Таким чином, підсумовуючи вище зазначене, можна зробити висновок, що поліморфізм с.429 Т / G статистично не зв'язаний з ризиком розвитку великого нейрокогнітивного порушення. Однак, зв'язок між більшістю поліморфізмів гену PSEN1 з ризиком розвитку ВНКДР залишається і досі не яким. Для кращого розуміння генетичних чинників ризику розвитку великого нейрокогнітивного розладу внаслідок потрібні широкомасштабні дослідження для підтвердження асоціацій. Окрім цього, подальші дослідження повинні враховувати вплив чинників ризику та генетичних взаємодій.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6

При аналізі концентрацій ІЛ-17А в сироватці крові було встановлено, що у хворих І групи концентрацій ІЛ-17А був ймовірно вищим, ніж у групі контролю ( $p = 0,0335$ ). Показники концентрацій ІЛ-17А у сироватці крові хворих із ВНКДР був значно вище до  $22,44$  пг / мл, ( $p = 0,0481$ ), порівняно з хворими на ВНКСП та контролем ( $p = 0,0023$ ).

При аналізі вмісту ІЛ-23 в сироватці крові було відмічено вищий рівень ІЛ-23 у сироватці крові хворих в І групі, ніж у групі контролю ( $35,75 \pm 15,2$ ) пг / мл, ( $1,53 \pm 0,2$ ) пг / мл, ( $p = 0,0265$ ). Ці дані збігаються з попередніми результатами попередніх досліджень, не залежно від ступеня вираженості нейродегенеративного процесу у осіб із ВНКДР та ВНКСП.

У хворих з МНКДР реєструвалися значно вищі концентрації ІЛ-17А – до ( $4,36 \pm 0,61$ ). Істотних відмінностей у концентрації ІЛ-23 у сироватці крові не спостерігалось у хворих на МНКР та у контрольній групі, але значущі відмінності було виявлено між пацієнтами з МНКДР та контролем ( $p = 0,0019$ ) та групами пацієнтів з МНКДР та МНКСП ( $p = 0,0004$ ). Такі відмінності підтверджують, що МНКДР може бути ранньою стадією великого нейрокогнітивного розладу, а підвищення концентрації сироватки ІЛ-17А та ІЛ-23 в пацієнтів може бути додатковими маркерами ризику прогресування МНКДР до ВНКДР.

Таким чином, одержані нами результати показали, що рівні виявлених прозапальних цитокінів (ІЛ-17А та ІЛ-23) були значно вищими в пацієнтів із ВНКДР, у порівнянні із ВНКСП та МНКР, що можуть свідчити про активність запального процесу.

Застосування кореляційного аналізу виявило найсильніші статистичні зв'язки між сироватковою концентрацією ІЛ-23 та нейрокогнітивними шкалами в пацієнтів із ВНКДР, що вказує про його важливу роль у патогенезі цього захворювання.

За результатами проведеного аналізу поліморфізму гену пресеніліну 1 (PSEN1) між пацієнтами великого нейрокогнітивного розладу з різним ступенем тяжкості ймовірної різниці не виявили, що свідчило про відсутність впливу даного генетичного маркера на клінічну характеристику великого когнітивного розладу.

*Основні положення розділу автором висвітлено у наукових працях:*

1. Dubenko OE, Chyniak OS, Potapov OO. Levels of proinflammatory cytokines IL-17A and IL-23 in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and vascular dementia. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;LXXIV(1):68-71. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
2. Chyniak OS, Dubenko OE., Potapov OO. Relationship between decreased of cognitive functions and level of proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and mild cognitive disorder. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2021;9(3):247-255. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Когнітивні розлади залишаються однією з основних причин інвалідності осіб похилого віку у всьому світі. Все більше пацієнтів з вираженими когнітивними порушеннями, потребують постійної тривалої соціальної та медичної допомоги, що вимагає великих економічних витрат, як з боку держави, так і зі сторони родичів хворих [20, 21, 22].

Найпоширенішими причинами ВНКР є великий нейрокогнітивний дегенеративний розлад внаслідок хвороби Альцгеймера (ВНКДР) та великий нейрокогнітивний судинний розлад (ВНКСП), які виявляють приблизно в кожній десятій особі похилого віку [5].

Оскільки зміни у головному мозку починаються задовго до появи клінічних симптомів питання ранньої діагностики та нозологічної диференціації когнітивних розладів є найбільш актуальною проблемою сучасної неврології та залишається предметом наукових досліджень

За оцінками, біля третини випадків когнітивних розладів у всьому світі викликані 7-ма модифікованими чинниками ризику: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, ожиріння середнього віку, гіподинамія, куріння, низький рівень освіти та депресія [242, 243]. Аналіз багатьох проведених європейських досліджень показав, що нейропсихіатричні симптоми і когнітивні симптоми, які включали депресію та тривогу, також були позитивно пов'язані з вираженим нейрокогнітивним порушенням [289, 290, 291, 292, 293, 294].

PSEN1 вважають одним з установлених генетичних чинників ризику ВНКДР [10]. Ген істотно впливає на вираженість патологічних змін у головному мозку та призводить до підвищеного ризику розвитку ВНКДР. На сьогодні описано більше 200 мутацій в PSEN1. Деякі дослідження засвідчують, що мутації пресеніліну за ВНКДР змінюють внутрішньоклітинне сигналізування кальцію, що у свою чергу призводить до

агрегації A $\beta$ , утворення мозкових бляшок та подальшої загибелі нейронів [165, 166, 167, 168, 169].

Крім того, в дослідженнях останнього десятиліття було встановлено, що в патогенетичних механізмах розвитку ВНКДР та ВНКСП відіграє роль нейрогенне запалення, що призводить до підвищеного рівня прозапальних цитокінів, інтерлейкінів (IL) у мозку, які синтезуються активованою мікроглією [13]. Вважають, що ендогенним чинником, що активує мікроглію, є позаклітинний  $\beta$ -амілоїд. На початкових етапах захворювання активація мікроглії відіграє захисну роль, перешкоджаючи утворенню амілоїдних бляшок [14, 15]. Проте в разі подальшого розвитку захворювання виникають дисфункція мікроглії, 2,5-кратне підвищення синтезу прозапальних цитокінів і пригнічення генів, залучених до процесу елімінації  $\beta$ -амілоїду [16].

У низці досліджень було виявлено підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові пацієнтів із ВНКДР та ВНКСП [18, 19]. Проте є дані про його зниження та відсутність змін порівняно з контролем [19]. З'ясування питання про наявність запальних маркерів у крові пацієнтів із ВНКДР та ВНКСП є надзвичайно важливим, оскільки їх ідентифікація може не лише поліпшити надійність діагностики, й забезпечити лабораторний моніторинг прогресу захворювання. Крім того, виявлення маркерів системного запалення може сприяти ранній діагностиці когнітивних порушень унаслідок ВНКДР і формуванню груп ризику з розвитку цього захворювання.

На цей час попри наявні діагностичні критерії диференційна діагностика даних форм когнітивних розладів залишається досить складною, через різноманітність симптомів, які є досить важко розмежовуваними на початкових стадіях когнітивних порушень. Це зумовлено відсутністю лабораторних діагностичних маркерів та поєднаністю чинників ризику розвитку, таких як вік, рівень освіти, наявність судинних захворювань, варіанти генотипу пресеніліну 1 (PSEN1) та ін.



Метою роботи стало оптимізувати діагностику та диференціальну діагностику великого нейрокогнітивного розладу та малого нейрокогнітивного розладу на підставі дослідження концентрації маркерів запалення в плазмі крові інтерлейкіна-17А (IL-17A) та інтерлейкіна-23 (IL-23) й з'ясувати їх роль у формуванні залежних від віку когнітивних порушень.

В основу дослідження покладено дослідження 120 пацієнтів, із них 55 чоловіків (45,83 %), 65 жінок (54,17 %), розподілених на 3 групи. Основну (I) групу склали 60 пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом. Групу порівняння (II) – 30 хворих із малим нейрокогнітивним розладом. До групи контролю увійшли 30 практично здорових людей, в яких відсутність когнітивного розладу та артеріальної гіпертензії підтверджували шляхом збирання амнестичних даних, вимірювання артеріального тиску, комплексного нейропсихологічного обстеження з застосуванням тестів і шкал, та проведення клінічного неврологічного огляду. Пацієнтів I основної групи було розподілено на 2 підгрупи: IA підгрупа – пацієнти із великим нейрокогнітивним розладом унаслідок хвороби Альцгеймера (ВНКДР), IB підгрупа – пацієнти із великим нейрокогнітивним судинним розладом (ВНКСР), середній вік склав  $67,87 \pm 0,4$  років; II група – пацієнти із малим нейрокогнітивним розладом (МНКР), середній вік –  $65,67 \pm 0,8$  років, III група – контроль (відносно здорові особи), середній вік –  $65,73 \pm 0,9$  років.

Серед пацієнтів хворих на ВНКР середня освіта була в 36,7 % хворих, середня спеціальна – у 50 % пацієнтів, вища – у 13,3 %. Для хворих на МНКР співвідношення за освітою становило: середня освіта – 20 %, середня спеціальна – 56,7 %, вища – 23,3 %. У групі контролю середню освіту здобули 6,7 %, середню спеціальну – 60 %, вищу – 33,3 %.

Пацієнти основної та контрольної груп були порівнянні за віком, статтю та освітою, що мало важливе значення для проведення подальшого дослідження когнітивних функцій і порівняння одержаних результатів

Діагноз великий та малий нейрокогнітивний розлад встановлювали згідно з оновленими критеріями для клінічної практики, запропонованими для діагностики хвороби Альцгеймера Асоціацією хвороби Альцгеймера Національного інституту старіння у 2013 році [298]. Для визначення клінічного варіанта МНКР порушення когнітивних функцій оцінювали згідно з діагностичними критеріями діагнозу «малий нейрокогнітивний розлад» (за R. Petersen, 1999). У разі встановлення МНКР за результатами нейропсихологічного тестування пацієнтів з амнестичним варіантом, з порушенням пам'яті відносили до групи з дегенеративною етіологією (МНКДР). В усіх пацієнтів із неамнестичним типом визначали судинні чинники ризику та ознаки цереброваскулярної патології, підтвержені нейровізуалізаційними методами діагностики (КТ, МРТ). За результатами неврологічного обстеження за наявності ознак захворювань серцево-судинної системи, за результатами нейропсихологічного тестування розладів за наявності розладу уваги, регуляторних функцій, пацієнтів відносили до групи з судинною етіологією (МНКСР) та мали встановлений клінічний діагноз дисциркуляторної енцефалопатії I–II стадій. Пацієнти з ВНКДР мали встановлений діагноз ймовірна хвороба Альцгеймера.

Здійснювався ретельний клініко-неврологічний огляд за загальноприйнятою та єдиною схемою: збору скарг, даних анамнезу захворювання та життя, враховували чинники ризику цереброваскулярних захворювань, характер розвитку та швидкість прогресування когнітивного дефекту, неврологічного та соматичного статусів, медичної документації, попередній оглядів, проведених курсів лікування, приймання терапевтичних засобів. Усім обстеженим із великим та малим нейрокогнітивним розладами

та групи контролю було виконано нейровізуалізаційне дослідження головного мозку, повне клінічне та лабораторне обстеження.

Пацієнтам основної, групи порівняння та контрольної груп було проведено комплексне нейропсихологічне обстеження за шкалами: оцінювання вищих психічних функцій – короткої шкали дослідження психічного статусу, Монреальської шкали оцінювання когнітивних функцій, батареї лобної дисфункції, шкали Alzheimer disease assessment scale-cognitive, для встановлення та визначення тяжкості симптомів деменції – за клінічною шкалою оцінювання деменції, для диференціації типів деменції (первинно-дегенеративного, судинного, мультиінфарктного, змішаного типу) застосовано шкалу ішемії Хачинського; психоемоційний стан та активність в повсякденному житті оцінювали за допомогою нейропсихіатричного опитника, геріатричної шкали депресії з 30 запитань та бристольської шкали активності в повсякденному житті.

Для імуноферментного дослідження концентрацій IL-17A, IL-23 в сироватці крові використовували відповідні набори реагентів Human IL-17A Platinum ELISA та Human IL-23 Platinum ELISA (Bender Medsystems, Australia) та виражали у пг / мл.

Проведено аналіз поліморфізму гена пресеніліну 1 (PSEN1) у 120 пацієнтів у віці 50-87 років, середній вік  $66,8 \pm 8,4$  років. Генотипування поліморфного маркера rs63751071 Т / G в гені PSEN1 – пресенілін 1 проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в присутності Custom TaqMan SNP Genotyping Assay. Реакцію проводили на приладі QuantStudio 5 DXReal-Time («AppliedBiosystems, США) з використанням набору для PCRReal-Time («Thermo Fisher Scientific», США). Одержані криві аналізували з використанням програмного забезпечення, прикладеного до Quant Studio 5 DX. Статистичне опрацювання результатів було проведене за допомогою програми Microsoft Excel 2016. За

допомогою критерію Шапіро – Уїлка здійснювали перевірку гіпотези щодо нормального розподілу. З порівняння статистичних вибірок, для двох незалежних груп, використовувався критерій Манна-Уїтні (U), множинне порівняння груп здійснювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу Краскела – Уолліса. Залежно від виду розподілу кількісних змінних, які вивчали, результати їх статистичного оброблення для нормального розподілу представлені середніми величинами (M), стандартною середньою похибкою (m), для розподілу, що відрізнявся від нормального, обчислювали медіану та кватильний розмах (Me (Q25, Q75)). Визначали кореляційний зв'язок за допомогою кореляційного аналізування з визначенням коефіцієнтів лінійної (r) або рангової (p) кореляції. Всі тести були двосторонніми, значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущими. Позитивний кореляційний зв'язок дуже слабкої сили було констатовано за умови  $r < 0,2$ , слабкої сили –  $0,2 < r < 0,5$ , середньої сили –  $0,5 < r < 0,7$ , сильний –  $0,7 < r < 0,9$ , та дуже сильний –  $0,9 < r < 1$ . Позитивний та негативний знаки коефіцієнта кореляції свідчать про напрямок виявленого зв'язку.

Результати клініко-неврологічного обстеження показали, що в пацієнтів із ВНКДР ймовірно частіше, ніж у контролі виникали скарги на: головний біль (46,7 %, 16,7 %, відповідно ( $p = 0,0120$ )), порушення пам'яті (100 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), запаморочення (100 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), зниження уваги (63,3 %, 6,7 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), хиткість при ході (20 %, 0 %), відповідно ( $p = 0,0100$ )), утруднення під час підбору слів (73,3 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), погіршення просторової орієнтації (60 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), шум у голові (56,7 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), підвищену втомлюваність (60 %, 13,3 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), постійну загальну слабкість (83,3 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )). В пацієнтів ВНКСП підгрупи достовірно частіше, ніж у контролі спостерігалися скарги на головний біль (53,3 %, 16,7 %), відповідно ( $p = 0,0030$ )), запаморочення (70 %, 0 %), відповідно

( $p < 0,0001$ )), порушення пам'яті (100 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), шум у голові (83,3 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), зниження настрою (73,3 %, 10 %) ( $p < 0,0001$ )), підвищена втомлюваність (63,3 %, 13,3 %) ( $p < 0,0001$ )), хиткість при ході (50 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), падіння (23,3 %, 0 %), відповідно ( $p = 0,0050$ )), зниження уваги (86,7 %, 6,7 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), постійну загальну слабкість (76,7 %, 0 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )), підвищену дратівливість (73,3 %, 10 %), відповідно ( $p < 0,0001$ )). У хворих ВНКДР статистично значимо частіше, ніж у підгрупі хворих ВНКСП підгрупи спостерігалися скарги на погіршення просторової орієнтації (60 %, 33,3 %), відповідно ( $p = 0,0380$ )), утруднення під час підбору слів (73,3 %, 46,7 %), відповідно ( $p = 0,0350$ )). В пацієнтів ВНКСП підгрупи ймовірно частіше, ніж у підгрупі хворих на ВНКДР спостерігалися шум у голові (83,3 %, 56,7 %), відповідно ( $p = 0,0240$ )), зниження настрою (73,3 %, 26,7 %), відповідно ( $p = 0,0001$ )), хиткість при ході (50 %, 20 %), відповідно ( $p = 0,0150$ )), падіння (20 %, 0 %), відповідно ( $p = 0,0100$ )), зниження уваги (86,7 %, 63,3), відповідно ( $p = 0,0370$ )), підвищену дратівливість (73,3 %, 16,7 %), відповідно ( $p = 0,0001$ )). При огляді основними скаргами пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом були: головний біль (93,3 %), порушення пам'яті на поточні події (86,7 %), зниження концентрації уваги (83,3 %), шум у голові (73,3 %), утруднення запам'ятовування нової інформації (80 %), тривогу (66,7 %), запаморочення (83,3 %), підвищену втомлюваність при розумовій роботі (76,7 %), дратівливість (66,7 %), порушення сну (76,7 %), зниження настрою (60 %), апатія (46,7 %).

За видом і частотою спостереження чинників ризику основними провідними чинниками ризику розвитку великого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера домінували: атеросклероз (73,3 %), артеріальна гіпертензія (40 %), хронічна серцева недостатність (26,7 %). Під час вивчення етіопатогенетичних чинниками ризику розвитку великого

судинного нейрокогнітивного розладу у обстежених нами хворих переважали: артеріальна гіпертензія (93,3 %), атеросклероз (86,7 %), ГПМК в анамнезі (83,3 %), паління (53,3 %), хронічна серцева недостатність (46,7 %), цукровий діабет (33,3 %). Провідними чинниками ризику розвитку малого нейрокогнітивного розладу відзначені: атеросклероз (56,7 %), артеріальна гіпертензія (56,7 %), паління (36,7 %), хронічна серцева недостатність (16,7 %), ГПМК в анамнезі (16,7 %). Дослідження артеріального тиску крові показало, що у хворих I, II груп та групи контролю систолічний артеріальний тиск становив  $(148,0 \pm 4,1)$  мм рт. ст.,  $(131,1 \pm 3,15)$  мм рт. ст., ( $p = 0,0080$ );  $(124,5 \pm 0,5)$  ( $p < 0,0001$ ) відповідно; діастолічний артеріальний тиск –  $(86,0 \pm 0,14)$  мм рт. ст.,  $(80,3 \pm 0,12)$  ( $p < 0,0001$ );  $(80,2 \pm 0,05)$  ( $p < 0,0001$ ) відповідно. Тривалість артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих I, II груп склала  $(8,6 \pm 4,8)$  років,  $(4,6 \pm 1,8)$  років, ( $p < 0,0001$ ). Вміст загального холестерину що у хворих I, II груп та групи контролю становив  $(7,01 \pm 0,43)$  ммоль / л,  $(6,51 \pm 0,34)$  ммоль / л, ( $p_{1-2} = 0,4473$ ),  $(4,72 \pm 0,46)$  ммоль / л, ( $p = 0,0013$ ) відповідно. Показники ІМТ у хворих I, II груп та групи контролю склав  $(30,4 \pm 0,92)$  кг / м<sup>2</sup>,  $(26,5 \pm 0,58)$  кг / м<sup>2</sup>, ( $p = 0,0053$ );  $(23,9 \pm 0,3)$  кг / м<sup>2</sup>, ( $p < 0,0001$ ). Отже, в пацієнтів із великим нейрокогнітивним розладом різної етіології показники артеріального тиску, тривалості АГ, вмісту загального холестерину та ІМТ були ймовірно вищими, ніж у групі хворих з малим нейрокогнітивним розладом та у контрольній групі.

Основними провідними чинниками ризику у хворих з малим нейрокогнітивним розладом амнестичного типу переважали: паління (33,3 %), хронічна серцева недостатність (22,2 %), надмірна вага (22,2 %), в пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом неамнестичного типу – артеріальна гіпертензія

(80,9 %), атеросклероз (76,1 %), надмірна вага (52,3 %), паління (38,1 %), хронічна серцева недостатність (14,3 %). У хворих з неамнестичним варіантом малого нейрокогнітивного розладу показники артеріального тиску ( $p < 0,0001$ ), вмісту загального холестерину ( $p = 0,0416$ ) та ІМТ ( $p < 0,0001$ ) були ймовірно вищими, ніж у групі з амнестичним варіантом МНКР, що істотно підвищують ризик трансформації МНКР у ВНКДР.

Порівняний аналіз рівня когнітивного функціонування хворих на ВНКДР та ВНКСР свідчив про його гетерогенність та залежав від типу та тяжкості процесу. В пацієнтів з великим нейрокогнітивним судинним розладом спостерігались менш виражені інтелектуально-мнестичні порушення. За шкалою MMSE, менш виражені порушення в орієнтації ( $p = 0,0053$ ) та пам'яті ( $p = 0,0058$ ). За шкалою MoCA менш виражені розлади орієнтації ( $p = 0,0150$ ) та «відстрочене відтворення» ( $p = 0,0334$ ). За результатами тестування шкалою FAB в субтестах «концептуалізація» ( $p = 0,0430$ ), «фонетична швидкість мови» ( $p = 0,0205$ ). За окремими субтестами шкали ADAS-cog встановлені найбільш вагомі відмінності за субтестами орієнтація ( $p = 0,0335$ ), завдання на повторення ( $p = 0,0418$ ) та розпізнавання слів ( $p = 0,0103$ ), конструктивний праксис ( $p = 0,0278$ ), здібності до розмовної мови ( $p = 0,0208$ ).

У проведеному зіставленні відповідних стадій когнітивних розладів за результатами нейропсихологічного обстеження були встановлені особливості в когнітивних профілях при різних етіологічних варіантах когнітивних розладів за легкого ступеня. Зокрема, за шкалою MMSE за легкого ступеня тяжкості, у хворих на ВНКСР виявлені менш виражені порушення в орієнтації ( $8,5 \pm 0,72$ ) ( $p = 0,0200$ ), пам'яті ( $1,5 \pm 0,11$ ) ( $p = 0,0432$ ) та «копіюванні» ( $1,0 \pm 0,0$ ) ( $p = 0,0046$ ). За результатами тестування за шкалою MoCA, також спостерігалися менш виражені розлади орієнтації ( $4,86 \pm 0,34$ ) ( $p = 0,0201$ ). Пацієнти із ВНКДР за субтестом «відстрочене відтворення» з

урахуванням категоріальної підказки згадували менше слів ( $1,87 \pm 0,34$ ), порівняно з хворими із ВНКСП ( $p = 0,0056$ ). Пацієнти із ВНКСП мали нижчі показники за субтестом «увага та рахунок» ( $2,73 \pm 0,44$ ) ( $p = 0,0317$ ). За шкалою FAB хворі із ВНКДР мали вищі показники, порівняно з хворими на ВНКСП ( $11,8 \pm 0,38$ ) ( $p = 0,0171$ ), зокрема, за субтестами: «фонетична швидкість мови» ( $2,6 \pm 0,5$ ) ( $p = 0,0389$ ) та «концептуалізація» ( $2,7 \pm 0,44$ ) ( $p = 0,0095$ ). При аналізуванні окремих тестів шкали ADAS-cog в пацієнтів ВНКДР за легкого ступеня тяжкості спостерігалися більш гірше виконання завдань на «конструктивний праксис» ( $1,6 \pm 0,12$ ) ( $p = 0,0146$ ), «згадування слів» ( $6,0 \pm 0,25$ ) ( $p = 0,0128$ ), «розпізнавання слів» ( $4,9 \pm 0,25$ ) ( $p = 0,0050$ ) та «орієнтація» ( $3,8 \pm 0,4$ ) ( $p = 0,0339$ ). Таким чином, для хворих з великим нейрокогнітивним розладом за ВНКДР легкого ступеня були характерні порушення виконання методик на мнестичні функції, для ВНКСП за однакового ступеня на перший план виходили порушення уваги та здатності до узагальнення. У обстежених пацієнтів із ВНКДР помірного ступеня були виявлені більш значні порушення короткочасної пам'яті за однакового ступеня тяжкості когнітивних порушень за ВНКСП. Зокрема, за тестом МоСА, відзначалися нижчі показники за субтестами «орієнтація» ( $1,64 \pm 0,26$ ) ( $p = 0,0366$ ), «відстрочене відтворення» ( $0,71 \pm 0,27$ ) ( $p = 0,0487$ ). За окремими тестами шкали ADAS-cog за помірного ступеня, мали гірші результати у виконанні завдань на «згадування слів» ( $7,8 \pm 0,36$ ) ( $p = 0,0119$ ), «конструктивний праксис» ( $3,5 \pm 0,51$ ) ( $p = 0,0369$ ), «розпізнавання слів» ( $7,5 \pm 0,51$ ) ( $p = 0,0197$ ), «труднощі під час підбору слів» ( $3,5 \pm 0,41$ ) ( $p = 0,0417$ ) та «орієнтація» ( $5,9 \pm 0,2$ ) ( $p = 0,0354$ ). Проаналізувавши когнітивні розлади на різних стадіях захворювання, зокрема, при вираженому нейрокогнітивному розладі на ранній стадії переважали мнестичні розлади (погіршення функції пам'яті, переважно епізодичної), в той час, як за ВНКСП – нейродинамічні (зміни виконавчих функцій).



За результатами нейрокогнітивного дослідження у групах пацієнтів з малим нейрокогнітивним розладом різної етіології було виявлено: хворі з МНКДР мали гірші результати у доменах «пам'ять» ( $p_2 < 0,0001$ ), «орієнтація» ( $p_2 = 0,0046$ ). Пацієнти з МНКСР – за під тестами «увага та рахунок» ( $p_3 = 0,0019$ ), «пам'ять» ( $p_3 = 0,0124$ ). За шкалою MMSE хворих з МНКСР та з МНКДР не спостерігалось вірогідних розходжень загальної кількості балів ( $p = 0,6209$ ). Проте, у хворих МНКСР відзначені значно нижчі результати за субтестом: «увага та рахунок» ( $p = 0,0443$ ). За тестом МоСА хворі з МНКДР показали дещо гірший результат, ніж пацієнти з МНКСР ( $p_1 = 0,0457$ ), за субтестом «відстрочене відтворення» ( $p_1 = 0,0102$ ). Хворі з МНКСР – за субтестом «увага та рахунок» ( $p = 0,0468$ ). Таким чином, при дослідженні нейрокогнітивного профілю в пацієнтів з МНКДР переважали більш виражені розлади пам'яті, особливо відстроченого відтворення, у хворих з МНКСР – регуляторні когнітивні порушення (увага та рахунок, порушення планування та організації діяльності). Під час зіставлення даних проведеного дослідження за шкалою ADAS-cog, у підгрупах хворих із МНКР було одержано: пацієнти з МНКДР мали гірші результати у виконанні завдань на «повторення слів» ( $p = 0,0069$ ) та «розпізнавання слів» ( $p = 0,0350$ ). Такі розлади, як правило, відображають порушення семантичних процесів. У цієї групи хворих виявлялися ознаки «первинного» (гіпокампального) розладу пам'яті (зокрема, низьке та помилкове розпізнавання). У хворих з МНКСР спостерігалися більш низькі бали за тестами «концентрація і відволікання» ( $p = 0,0468$ ), «закреслення цифр» ( $p = 0,0217$ ) та «проходження лабіринту» ( $p = 0,0015$ ). Під час зіставлення одержаних даних можна стверджувати, що хворі з МНКДР характеризувалися більш вираженими розладами короткочасної (епізодичної) пам'яті з порушенням запам'ятовування (відтворення, опосередкованого запам'ятовування й розпізнавання) та орієнтації. Для хворих з МНКСР в

першу чергу порушення концентрації уваги та зниження швидкості процесу мислення.

Результати проведеного порівняльного аналізування особливостей психоемоційної сфери за окремими доменами шкали NPI продемонстрували: депресивні розлади були найпоширенішим симптомом у хворих із ВНКСП як за легкого ( $p = 0,0010$ ), так і за помірного ступеня тяжкості ( $p = 0,0284$ ), ніж за ВНКДР. Депресивні прояви були поєднані з апатичними та виконавчими порушеннями та формували комплекс синдромів депресивно-апатично-виконавчої дисфункції, який мав більший ступінь розвитку у міру прогресування ступеня тяжкості когнітивного розладу. Також відзначалися більш виражені апатичні розлади ( $p = 0,0412$ ), як легкого ( $p = 0,0376$ ), так і помірного ступеня тяжкості ( $p = 0,0447$ ), ажитація та агресія за легкого ступеня тяжкості ( $p = 0,0458$ ). У хворих із ВНКДР за однакового ступеня тяжкості частіше - розлади сну ( $p = 0,0479$ ) ( $p = 0,0038$ ), дратівливість / лабільність настрою ( $p = 0,0462$ ). Загалом більшість психоневрологічних симптомів частіше зустрічалися в пацієнтів із ВНКСП в порівнянні з пацієнтами із ВНКДР.

За результатами проведеного порівняльного аналізування особливостей психоемоційної сфери у підгрупі за окремими доменами шкали NPI було відмічено таке: пацієнти з МНКДР значно частіше демонстрували тривогу ( $p = 0,0040$ ) та дратівливість ( $p = 0,0013$ ) порівняно з групою МНКСП.

За шкалою BADLS У підгрупах хворих з великим нейрокогнітивним розладом різної етіології було відзначено порушення функціональної активності в повсякденному житті. Частіше спостерігалися у хворих із ВНКДР за легкого ступеня тяжкості, та характеризувались втратою виконання більш складних (інструментальної), з відносним збереженням активності догляду за собою, в пацієнтів із ВНКСП за помірного ступеня

тяжкості – елементарних видів (базисної) повсякденної активності (одягання).

У підгрупах хворих з малим нейрокогнітивним розладом різної етіології не було відзначено істотних порушень функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS, окрім відмінностей за субтестами шкал: «здатність робити покупки» ( $p = 0,0013$ ), «орієнтація у часі» ( $p = 0,0111$ ).

При імуноферментному аналізі концентрацій ІЛ-17А в сироватці крові було встановлено у хворих І групи був ймовірно вищим, ніж у групі контролю ( $p = 0,0335$ ). Показники концентрацій ІЛ-17А у сироватці крові хворих із ВНКДР був значно підвищеним до ( $22,44$  пг / мл) ( $p = 0,0481$ ), порівняно з хворими на ВНКСР та контролем ( $p = 0,0023$ ). При аналізуванні вмісту ІЛ-23 в сироватці крові було відмічено вищий рівень ІЛ-23 у сироватці крові хворих у І групі, ніж у групі контролю ( $35,75 \pm 15,2$ ) пг / мл, ( $1,53 \pm 0,2$ ) пг / мл, ( $p = 0,0265$ ).

У хворих з МНКДР реєструвалися значно вищі концентрації ІЛ-17А – до ( $4,36 \pm 0,61$ ). Істотних відмінностей у концентрації ІЛ-23 у сироватці крові не спостерігалось у хворих на МНКР та у контролі, але значущі відмінності було виявлено між пацієнтами з МНКДР та контролем ( $p = 0,0019$ ) та групами пацієнтів з МНКДР та МНКСР ( $p = 0,0004$ ). Такі відмінності підтверджують, що МНКДР може бути ранньою стадією великого нейрокогнітивного розладу, а підвищення концентрації сироватки ІЛ-17А та ІЛ-23 в пацієнтів може бути додатковими маркерами ризику прогресування МНКДР до ВНКДР. Таким чином, одержані нами результати показали, що рівні виявлених прозапальних цитокінів (ІЛ-17А та ІЛ-23) були значно вищими в пацієнтів із ВНКДР, у порівнянні із ВНКСР та МНКР, що можуть свідчити про активність запального процесу.

Застосування кореляційного аналізу виявило в пацієнтів із ВНКДР найвищі статистичні зв'язки між сироватковою концентрацією ІЛ-23 та нейрокогнітивними шкалами: ІЛ-23 / MMSE, ( $r = -0,553$ ;  $p = 0,032$ ), з «пам'яттю» ( $r = -0,566$ ;  $p = 0,030$ ) та з «орієнтацією» ( $r = -0,596$ ;  $p = 0,040$ ); ІЛ-23 / MoCA, ( $r = -0,592$ ;  $p = 0,020$ ), із «відстроченим відтворенням»

( $r = -0,641$ ;  $p = 0,010$ ) та «орієнтацією» ( $r = -0,566$ ;  $p = 0,030$ ); ІЛ-23 / ADAS-cog, ( $r = 0,760$ ;  $p = 0,001$ ), за розділами під тестів «завдання для повторення слів» ( $r = 0,775$ ;  $p < 0,001$ ), з «завданнями на розпізнавання слів» ( $r = 0,616$ ;  $p = 0,020$ ), з «конструктивним праксисом» ( $r = 0,651$ ;  $p = 0,010$ ), з «орієнтацією» ( $r = 0,684$ ;  $p = 0,010$ ) та з «назвою предметів та пальців» ( $r = 0,585$ ;  $p = 0,030$ ). Це дослідження виявило зв'язок між тяжкістю когнітивних порушень і рівнем прозапальних маркерів, припускаючи, що запалення може спричинити когнітивний спад в пацієнтів із ВНКДР та вказує про його важливу роль у патогенезі цього захворювання.

За результатами проведеного аналізу поліморфізму гену пресеніліну 1 (PSEN1) між пацієнтами великого нейрокогнітивного розладу та малого нейрокогнітивного розладу зв'язку не виявили (гомозигота OR=100 %), що свідчило про відсутність впливу даного генетичного маркера на клінічну характеристику великого нейрокогнітивного розладу.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, імунологічного, генетичного досліджень наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукового завдання – удосконалення діагностичної та диференціально-діагностичної тактики хворих із великим нейрокогнітивним розладом нейродегенеративної й судинної етіології та малим нейрокогнітивним розладом різного генезу.

1. За результатами проведеного порівняльного аналізу чинників ризику розвитку когнітивних порушень із ВНКР різної етіології показники артеріального тиску ( $p < 0,0001$ ), тривалості АГ ( $p < 0,0001$ ), вмісту загального холестерину ( $p = 0,0013$ ) та ІМТ ( $p < 0,0001$ ) були достовірно вищими, ніж у групі хворих із МНКР та групі контролю. У пацієнтів із ВНКСР частіше спостерігали судинні чинники ризику, ніж за ВНКДР. У хворих із МНКСР показники артеріального тиску ( $p < 0,0001$ ) та ІМТ ( $p < 0,0001$ ) були достовірно вищими, ніж у групі з МНКДР.

2. Формування когнітивного дефіциту з ВНКР різної етіології характеризувалося особливостями динаміки змін нейропсихологічного статусу, а саме: на ранній стадії ВНКДР переважали просторові та мнестичні розлади, в разі ВНКСР – виконавча дисфункція. За подальшого прогресування цих захворювань до помірної стадії ці відмінності є більш стертими та важко розмежовуваними. У пацієнтів із ВНКСР визначені менші інтелектуально-мнестичні розлади порівняно з ВНКДР: за шкалою MMSE менш виражені порушення в орієнтації ( $p = 0,0053$ ) та пам'яті ( $p = 0,0058$ ), за шкалою MoCA менш виражені розлади орієнтації ( $p = 0,0150$ ) та «відстрочене відтворення» ( $p = 0,0334$ ), за шкалою FAB в субтестах «фонетична швидкість мови» ( $p = 0,0205$ ). За окремими субтестами шкали ADAS-cog найбільш вагомі відмінності відмічені за субтестами на розпізнавання слів ( $p = 0,0103$ ), здібності до розмовної мови ( $p = 0,0208$ ).

Встановлені відмінності залежно від ступеня тяжкості когнітивного дефіциту.

3. Під час дослідження нейрокогнітивного профілю в пацієнтів із МНКР за шкалою MMSE не спостерігали ймовірних розходжень загальної кількості балів ( $p = 0,6209$ ) за МНКСР та МНКДР, проте у хворих з МНКР дегенеративного генезу переважали більш виражені розлади пам'яті, особливо відстроченого відтворення ( $p = 0,0102$ ), орієнтації ( $p = 0,0046$ ). У хворих із МНКСР – регуляторні когнітивні порушення – увага та рахунок ( $p = 0,0443$ ), порушення планування й організації діяльності.

4. За результатами порівняльного аналізу особливостей психоемоційної сфери за окремими доменами шкали NPI в пацієнтів з ВНКСР депресивні розлади були найпоширенішим симптомом як за легкого, так і за помірного ступеня тяжкості, ніж за ВНКДР ( $p = 0,0284$ ). У хворих із ВНКДР за однакового ступеня тяжкості частіше спостерігали розлади сну ( $p = 0,0479$ ), ( $p = 0,0038$ ), дратівливість / лабільність настрою ( $p = 0,0492$ ), ( $p = 0,0421$ ). Пацієнти з МНКДР значно частіше демонстрували тривогу ( $p = 0,0040$ ) та дратівливість ( $p = 0,0013$ ) порівняно з групою МНКСР.

5. У хворих із ВНКДР за легкого ступеня тяжкості спостерігалось порушення функціональної активності в повсякденному, що характеризувалося втратою здатності виконувати складні види (інструментальної) активності з відносним збереженням здатності догляду за собою, в пацієнтів із ВНКСР за помірного ступеня тяжкості порушення елементарних видів (базисної) повсякденної активності (одягання). У хворих із МНКР різної етіології не було відмічено істотних порушень функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS, окрім відмінностей за субтестами шкал: «здатність робити покупки» ( $p = 0,0013$ ), «орієнтація в часі» ( $p = 0,0111$ ).

6. Установлено, що концентрації IL-17A та IL-23 в сироватці крові у хворих із ВНКР були достовірно вищі, ніж у групі контролю ( $p = 0,0335$ ),

( $p = 0,0265$ ). Рівень IL-17A у сироватці крові хворих із ВНКДР був значно вищим ( $p = 0,0481$ ) порівняно з хворими на ВНКСП та групою контролю ( $p = 0,0023$ ). У хворих на МНКР та у групі контролю істотних відмінностей показників концентрації прозапальних цитокінів IL-17A та IL-23 в сироватці крові не спостерігали, але значущі відмінності були виявлені для IL-17A – між пацієнтами з МНКДР та контрольною групою ( $p = 0,0436$ ), для IL-23 – між пацієнтами з МНКДР ( $p = 0,0019$ ) та групою контролю ( $p = 0,0019$ ) й підгрупами з МНКДР та МНКСП ( $p = 0,0004$ ). Такі результати можуть підтверджувати, що МНКР дегенеративного генезу може бути ранньою стадією ВНКДР, а підвищення концентрацій IL-17A та IL-23 – додатковим маркером ризику прогресування МНКР у ВНКДР. Достовірні кореляційні зв'язки в пацієнтів із ВНКДР установлені між сироватковою концентрацією IL-23 та нейрокогнітивними шкалами: MMSE ( $r = -0,553$ ;  $p = 0,032$ ), MoCA ( $r = -0,592$ ;  $p = 0,020$ ), ADAS-cog ( $r = 0,760$ ;  $p = 0,001$ ).

7. Генетичне дослідження не виявило поліморфізму гена с.429Т/С пресеніліну 1 (PSEN1) в обстежених пацієнтів із ВНКР (гомозигота OR = 100%), що свідчить про відсутність цього генетичного маркера в досліджуваній популяції.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із підозрою на наявність когнітивних розладів рекомендується проводити нейропсихологічне обстеження із застосуванням таких комплексних оцінювальних шкал: MoCA, FAB, ADAS-cog та меншою мірою короткої шкали дослідження психічного статусу MMSE для ранньої диференціальної діагностики малого й великого нейрокогнітивних розладів різної етіології.

2. Пацієнтам з нейрокогнітивними розладами рекомендується дослідження емоційного стану із застосуванням шкал GDS та NPI з метою раннього виявлення вираженості ступеня порушень ППС та їх своєчасної корекції.

3. Хворим із великим нейрокогнітивним розладом рекомендується проводити оцінювання функціональної активності в повсякденному житті за шкалою BADLS з метою моніторингу показників якості життя, базисної та інструментальної активності.

4. Для прогнозування трансформації у хворих із малим нейрокогнітивним розладом у великий нейрокогнітивний розлад рекомендується визначати в сироватці крові рівні прозапальних цитокінів IL-17A та IL-23.



### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther.* 2022;11(2):553-569.
2. Ricci G. Social Aspects of Dementia Prevention from a Worldwide to National Perspective: A Review on the International Situation and the Example of Italy. *Behav Neurol.* 2019. P. 8720904.
3. Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):263–293.
4. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105-e125.
5. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: the Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology.* 2020;95:e519–e531.
6. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020;25(24):5789.
7. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA.* 2019;322(16):1589-1599.
8. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019; 26(1):.33.
9. Takeda, S., Rakugi, H. & Morishita, R. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertens Res.* (2020) 43:162–167.
10. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019. Vol. 57(2):87-105.
11. König T, Stögmann E. Genetics of Alzheimer's disease. *Wien Med Wochenschr.* 2021;171(11-12):249-256.

12. Uddin MS, Hasana S, Hossain MF, Islam MS, Behl T, Perveen A, Hafeez A, Ashraf GM. Molecular Genetics of Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Curr Gene Ther.* 2021;21(1):43-52.
13. Rather MA, Khan A, Alshahrani S, Rashid H, Qadri M, Rashid S, Alsaffar RM, Kamal MA, Rehman MU. Inflammation and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications by Natural Products. *Mediators Inflamm.* 2021:9982954.
14. Shruti Thapliyal, Kristin L Arendt, Anthony G Lau, Lu Chen. Retinoic acid-gated BDNF synthesis in neuronal dendrites drives presynaptic homeostatic plasticity. *eLif*; 2022;11:e79863.
15. Morimoto K., Nakajima R. Role of the immune system in the development of the central nervous system// *Front. Neurosci.* 2019;13: 916.
16. Bourgoignon JM, Cavanagh J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain Neurosci Adv.* 2020;4:2398212820979802.
17. Zhang Q, Cao X. Epigenetic Remodeling in Innate Immunity and Inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:279-311.
18. Park J.C, Han S.H, Mook-Jung I. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a brief review. *BMB Rep.* 2020;53(1):10-19.
19. Rani V, Verma R, Kumar K, Chawla R. Role of pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease and neuroprotective effects of pegylated self-assembled nanoscaffolds. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022;4:100149.
20. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
21. Editorial, В. (2020). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги: ДЕМЕНЦІЯ. *The Journal of Neuroscience*, 8(3-4), 73-100.

22. Aggarwal H, Chaware S, Aggarwal H. A Critical Study on the Impact of Dementia on Older People Undergoing Treatment in Care Homes. *Cureus*. 2022;14(10):e30056.
23. Kuang W, Gao M, Tian L, Wan Y, Qiu P. Trends in the prevalence of cognitive impairment in Chinese older adults: based on the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey cohorts from 1998 to 2014. *Int Health*. 2020;12(5):378-387.
24. Soto-Añari M, Camargo L, Ramos-Henderson M, Rivera-Fernández C, Denegri-Solís L, Calle U, Mori N, Ocampo-Barbá N, López F, Porto M, Caldichoury-Obando N, Saldías C, Gargiulo P, Castellanos C, Shelach-Bellido S, López N. Prevalence of Dementia and Associated Factors among Older Adults in Latin America during the COVID-19 Pandemic. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2021;11(3):213-221.
25. Overton M, Pihlsgård M, Elmståhl S. Secular trends in prevalent mild cognitive impairment: Data from the Swedish population-based study Good Aging in Skåne. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022;8(1):e12260.
26. Bhatia MS, Srivastava S, Moond V. Prevalence of cognitive dysfunction, psychological morbidity and abuse in the community-based elderly population in India. *Gen Psychiatr*. 2020;33(5):e100207.
27. Pais R, Ruano L, Moreira C, Carvalho OP, Barros H. Prevalence and incidence of cognitive impairment in an elder Portuguese population (65-85 years old). *BMC Geriatr*. 2020;20(1):470.
28. Shen L, Tang X, Li C, Qian Z, Wang J, Liu W. Status and Factors of Cognitive Function Among Older Adults in Urban China. *Front Psychol*. 2021;12:728165.
29. Pais R, Ruano L, P Carvalho O, Barros H. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults-A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020;5(4):84.

30. Дамулин И. В. Когнитивные расстройства при первично-дегенеративных и сосудистых поражениях головного мозга. РООИ «Здоровье человека», 2019. 104 с.
31. Козьолкін О. А., Сікорська М. В., Візір І.В., Нерянова Ю.М. Деменція: навчально-методичний посібник. Запоріжжя. ЗДМУ, 2019:90 с.
32. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, Puerta E, Ramírez MJ. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med.* 2021;2(1):39–50.
33. Lopez O.L, Kuller L.H. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:139-148.
34. Sanders AE, Schoo C, Kalish VB. Vascular Dementia. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023; PMID: 28613567.
35. Prajjwal P, Marsool MDM, Inban P, Sharma B, Asharaf S, Aleti S, Gadam S, Al Sakini AS, Hadi DD. Vascular dementia subtypes, pathophysiology, genetics, neuroimaging, biomarkers, and treatment updates along with its association with Alzheimer's dementia and diabetes mellitus. *Dis Mon.* 2022;69(5):101557.
36. Нестерова М. В. Актуальные аспекты диагностики и лечения болезни Альцгеймера. *Медицинский совет.* 2019;6:33-37.
37. Павлюк Н.П. Особливості діагностики когнітивних розладів у хворих з хронічною ішемією мозку. *Східноєвропейський неврологічний журнал.* 2019. № 3(09):8-11.
38. Бачинская Н.Ю., Холин В.А. Краткий справочник по диагностике деменций для врачей. Киев. 2019:21 с.
39. Устінов. Деменція: спеціалізована допомога. *Український медичний часопис.* 2019.
40. Arvanitakis Z, Shah R.C., Bennett D.A. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA.* 2019;322(16):1589-1599.

41. Patnode C.D, Perdue L.A, Rossom R.C, Rushkin M.C, Redmond N., Thomas R.G, Lin J.S. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2020:19-05257-EF-1.
42. Kerwin D, Abdelnour C, Caramelli P, Ogunniyi A, Shi J, Zetterberg H, Traber M. Alzheimer's disease diagnosis and management: Perspectives from around the world. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022;14(1):e12334.
43. Turner R.S, Stubbs T, Davies D.A, Albeni B.C. Potential New Approaches for Diagnosis of Alzheimer's Disease and Related Dementias.. *Front Neurol*. 2020;11:496.
44. Хиць А.Р. Когнітивні порушення: рання діагностика та особливості лікування. *Український медичний часопис*. 2021;6(146).
45. Sousa S, Teixeira L, Paúl C. Assessment of Major Neurocognitive Disorders in Primary Health Care: Predictors of Individual Risk Factors. *Front Psychol*. 2020;11: 1413.
46. Bertola L, Suemoto CK, Aliberti MJR, Gomes Gonçalves N, Pinho PJMR, Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Ferri CP. Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment No Dementia in a Large and Diverse Nationally Representative Sample: The ELSI-Brazil Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(6):1060-1068.
47. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. The Humanistic and Economic Burden of Alzheimer's Disease. *Neurol Ther*. 2022;11(2):525-551.
48. Міщенко Т.С., Здесенко І.В. Клініко-патогенетичні особливості розвитку різних форм деменції. *Український вісник психоневрології*. 2023;4(81):15-19.
49. Бачинская Н. Ю. Болезнь Альцгеймера. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2019;1(1):88-102
50. Демченко А.В. Аравицька Дж.Н. Сучасні аспекти діагностики та лікування деменції. *НейроNews*. 2020;2(113):35-40.

51. Wong W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *Am J Manag Care*. 2020;26(8):177-S183.
52. Lo R.Y. The borderland between normal aging and dementia. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2017;29(2):65-71.
53. Bradfield NI. Mild Cognitive Impairment: Diagnosis and Subtypes. *Clin EEG Neurosci*. 2023;54(1):4-11.
54. Borders C, Sajjadi S.A. Diagnosis and Management of Cognitive Concerns in the Oldest-Old. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(3):10.
55. Коваленко О.С. Психологія людей літнього віку. 2021:288.
56. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541-5554.
57. Gunes S, Aizawa Y, Sugashi T, Sugimoto M, Rodrigues PP. Biomarkers for Alzheimer's Disease in the Current State: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4962.
58. Paciotti S, Wojdała AL, Bellomo G, Toja A, Chipi E, Piersma SR, Pham TV, Gaetani L, Jimenez CR, Parnetti L, Chiasserini D. Potential diagnostic value of CSF metabolism-related proteins across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):124.
59. Лобзин В. Ю., Колмакова К. А., Емелин А. Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2019;2:22-28.
60. De Francesco S, Crema C, Archetti D, Muscio C, Reid RI, Nigri A, Bruzzone MG, Tagliavini F, Lodi R, D'Angelo E, Boeve B, Kantarci K, Firbank M, Taylor JP, Tiraboschi P, Redolfi A; ADNI, Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging; NIA Alzheimer's Disease Centers; and the RIN – Neuroimaging Network. Differential diagnosis of neurodegenerative dementias

- with the explainable MRI based machine learning algorithm MUQUBIA. *Sci Rep.* 2023;13(1):17355
61. Sánchez-Juan P, Moreno S, de Rojas I et al. The MAPT H1 Haplotype Is a Risk Factor for Alzheimer's Disease in APOE +4 Non-carriers. *Frontiers in Aging Neuroscience*/ 2019;1-9.
  62. Naseri N.N, Wang H, Guo J, Sharma M, Luo W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2019;705:183-194.
  63. Hall JR, Petersen M, Johnson L, O'Bryant SE. Plasma Total Tau and Neurobehavioral Symptoms of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *Front Psychol.* 2021;12:774049.
  64. Fossati S, Ramos Cejudo J, Debure L, Pirraglia E, Sone JY, Li Y, Chen J, Butler T, Zetterberg H, Blennow K, de Leon MJ. Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2019;11:483-492.
  65. Tamagno E, Guglielmotto M, Vasciaveo V, Tabaton M. Oxidative Stress and Beta Amyloid in Alzheimer's Disease. Which Comes First: The Chicken or the Egg? *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1479.
  66. Полякова Т.А., Араблинский А.В. Нейровизуализационные и молекулярные биомаркеры деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; №117(6):С.16-22.
  67. Karikari T.K., Pascoal T.A., Ashton N.J., Janelidze S, Benedet A.L., Rodriguez J.L., Chamoun M. et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol.* 2020;(5):422-433.
  68. Lewczuk P, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko P, Kornhuber J. Clinical significance of fluid biomarkers in Alzheimer's Disease. *Pharmacol Rep.* 2020;72(3):528-542.

69. Arastoo M, Lofthouse R, Penny L.K et al. Current Progress and Future Directions for Tau-Based Fluid Biomarker Diagnostics in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8673.
70. Suárez-Calvet M, Karikari T.K, Ashton N.J et al. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A $\beta$  pathology are detected. *EMBO Mol Med.* 2020;12(12):e12921.
71. Rawat P, Sehar U, Bisht J, Selman A, Culberson J, Reddy PH. Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12841.
72. Jiao B, Liu H, Guo L et al. Performance of Plasma Amyloid  $\beta$ , Total Tau, and Neurofilament Light Chain in the Identification of Probable Alzheimer's Disease in South China. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:749649.
73. Blazel MM, Lazar KK, Van Hulle CA, Ma Y, Cole A, Spalitta A, Davenport-Sis N, Bendlin BB, Wahoske M, Illingworth C, Gleason CE, Edwards DF, Blazel H, Asthana S, Johnson SC, Carlsson CM. Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(4):1559-1567.
74. Galasko D, Xiao M, Xu D et al. Synaptic biomarkers in CSF aid in diagnosis, correlate with cognition and predict progression in MCI and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY).* 2019;5:871-882.
75. Liu, W., Lin, H., He, X. et al. Neurogranin as a cognitive biomarker in cerebrospinal fluid and blood exosomes for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Transl Psychiatry* 10, 125 (2020).
76. McGrowder D.A, Miller F, Vaz K et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2021;11(2):215.
77. Mavroudis IA, Petridis F, Chatzikonstantinou S, Karantali E, Kazis D. A meta-analysis on the levels of VILIP-1 in the CSF of Alzheimer's disease



- compared to normal controls and other neurodegenerative conditions. *Aging Clin Exp Res.* 2021; (2):265-272.
78. Halbgebauer S, Steinacker P, Riedel D, Oeckl P, Anderl-Straub S, Lombardi J, von Arnim CAF, Nagl M, Giese A, Ludolph AC, Otto M. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):175.
  79. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien JP, Kuhle J, Leppert D, Nixon RA, Weller RO, Zetterberg H, Matthews PM. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain.* 2020;143(7):1975-1998.
  80. Dhiman K, Gupta VB, Villemagne VL, Eratne D, Graham PL, Fowler C, Bourgeat P, Li QX, Collins S, Bush AI, Rowe CC, Masters CL, Ames D, Hone E, Blennow K, Zetterberg H, Martins RN. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2020;12(1):e12005.
  81. Zhao Y, Xin Y, Meng S, He Z, Hu W. Neurofilament light chain protein in neurodegenerative dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:123-138.
  82. Didonna, A., Opal, P. The role of neurofilament aggregation in neurodegeneration: lessons from rare inherited neurological disorders. *Mol Neurodegeneration.* 2019;14:19.
  83. Briganti S., Truglio M., Angiolillo A., Lombardo S., Leccese D., Camera E., Picardo M., Di Costanzo A. Application of Sebum Lipidomics to Biomarkers Discovery in Neurodegenerative Diseases. *Metabolites.* 2021;11:819.
  84. Domanskyi A, Parlato R. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(3):504
  85. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules.* 2019;24(8):1583.

86. Liu Y, Li H, Wang J, Xue Q, Yang X, Kang Y, Li M, Xu J, Li G, Li C, Chang HC, Su KP, Wang F. Association of Cigarette Smoking With Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Neurodegeneration, Neuroinflammation, and Oxidation. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2018777.
87. Hartmann S, Ledur Kist T.B. A review of biomarkers of Alzheimer's disease in noninvasive samples. *Biomark Med*. 2018;12:677–90.
88. Yang Y, Zhang Z. Microglia and Wnt Pathways: Prospects for Inflammation in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12;110.
89. Ahmad M.H, Fatima M, Mondal A.C. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *J Clin Neurosci*. 2019;59:6-11.
90. Rani V, Verma R, Kumar K, Chawla R. Role of pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease and neuroprotective effects of pegylated self-assembled nanoscaffolds. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022;4:100149.
91. Turner R.S, Stubbs T, Davies D.A, Albeni B.C. Potential New Approaches for Diagnosis of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Front Neurol*. 2020;11:496.
92. Raji CA, Benzinger TLS. The Value of Neuroimaging in Dementia Diagnosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28(3):800-821.
93. Kaltoft NS, Marnier L, Larsen VA, Hasselbalch SG, Law I, Henriksen OM. Hybrid FDG PET/MRI vs. FDG PET and CT in patients with suspected dementia - A comparison of diagnostic yield and propagated influence on clinical diagnosis and patient management. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216409.
94. Molinder A, Ziegelitz D, Maier SE, Eckerström C. Validity and reliability of the medial temporal lobe atrophy scale in a memory clinic population. *BMC Neurol*. 2021;21(1):289.

95. Wei, M., Shi, J., Ni, J. et al. A new age-related cutoff of medial temporal atrophy scale on MRI improving the diagnostic accuracy of neurodegeneration due to Alzheimer's disease in a Chinese population. *BMC Geriatr*, 2019; 59.
96. Kaushik S, Vani K, Chumber S, Anand K.S, Dhamija R.K. Evaluation of MR Visual Rating Scales in Major Forms of Dementia. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(1):16-23.
97. Molinder, A., Ziegelitz, D., Maier, S.E. et al. Validity and reliability of the medial temporal lobe atrophy scale in a memory clinic population. *BMC Neurol* 2021;21, 289.
98. Choi GS, Kim GH, Choi JH, Hwang J, Kwon E, Lee SA, Kong KA, Kang HJ, Yoon B, Age-Specific Cutoff Scores on a T1-Weighted Axial Medial Temporal-Lobe Atrophy Visual Rating Scale in Alzheimer's Disease Using Clinical Research Center for Dementia of South Korea Data. *J Clin Neurol*. 2018;14(3):275-282.
99. Miao D, Zhou X, Wu X, Chen C, Tian L. Hippocampal morphological atrophy and distinct patterns of structural covariance network in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Front Psychol*. 2022;13:980954.
100. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, Lista C, Costantino G, Frisoni G, Virgili G, Filippini G. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD009628.
101. Molinder A., Ziegelitz D., Maier S.E. et al. Validity and reliability of the medial temporal lobe atrophy scale in a memory clinic population. *BMC Neurol*. 2021;21(289).
102. Pansieri J, Hadley G, Lockhart A, Pisa M, DeLuca GC. Regional contribution of vascular dysfunction in white matter dementia: clinical and neuropathological insights. *Front Neurol*. 2023;14:1199491.

103. Huang H, Zheng S, Yang Z, Wu Y, Li Y, Qiu J, Cheng Y, Lin P, Lin Y, Guan J, Mikulis DJ, Zhou T, Wu R. Voxel-based morphometry and a deep learning model for the diagnosis of early Alzheimer's disease based on cerebral gray matter changes. *Cereb Cortex*. 2023;33(3):754-763.
104. Cai J.H, He Y, Zhong X.L, Lei H, Wang F, Luo G.H, Zhao H, Liu J.C. Magnetic Resonance Texture Analysis in Alzheimer's disease. *Acad Radiol*. 2020;(12):1774-1783.
105. Jirsaraie RJ, Gorelik AJ, Gatavins MM, Engemann DA, Bogdan R, Barch DM, Sotiras A. A systematic review of multimodal brain age studies: Uncovering a divergence between model accuracy and utility. *Patterns (N Y)*. 2023;4(4):100712.
106. Risacher SL, Apostolova LG. Neuroimaging in Dementia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2023;29(1):219-254.
107. Ruan D, Sun L. Amyloid- $\beta$  PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Brain Behav*. 2023;13(1):e2850.
108. Aberathne I, Kulasiri D, Samarasinghe S. Detection of Alzheimer's disease onset using MRI and PET neuroimaging: longitudinal data analysis and machine learning. *Neural Regen Res*. 2023;18(10):2134-2140.
109. Matsuda H, Okita K, Motoi Y, Mizuno T, Ikeda M, Sanjo N, Murakami K, Kambe T, Takayama T, Yamada K, Suehiro T, Matsunaga K, Yokota T, Tateishi U, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Kawashima T, Tomo Y, Tachimori H, Kimura Y, Sato N. Clinical impact of amyloid PET using  $^{18}\text{F}$ -florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2022;36(12):1039-1049.
110. Uzuegbunam BC, Librizzi D, Hooshyar Yousefi B. PET Radiopharmaceuticals for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Diagnosis, the Current and Future Landscape. *Molecules*. 2020; 25(4):977.
111. Duan, P., Chen, K. J., Wijegunawardena, G., Dregni, A. J., Wang, H. K., Wu, H., Hong, M. Binding sites of a positron emission tomography imaging agent

- in alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibrils studied using  $^{19}\text{F}$  solid-state nmr. *Journal of the American Chemical Society*. 2022. 144(3):1416-1430.
112. Ferrando R, Damian A. Brain SPECT as a Biomarker of Neurodegeneration in Dementia in the Era of Molecular Imaging: Still a Valid Option? *Front Neurol*. 2021;12:629442.
113. Tastevin M, Boyer L, Korchia T, Fond G, Lançon C, Richieri R, Guedj E. Brain SPECT perfusion and PET metabolism as discordant biomarkers in major depressive disorder. *EJNMMI Res*. 2020;10(1):121.
114. Marzban EN, Eldeib AM, Yassine IA, Kadah YM; Alzheimer's Disease Neurodegenerative Initiative. Alzheimer's disease diagnosis from diffusion tensor images using convolutional neural networks. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230409.
115. Gjerum L, Andersen BB, Bruun M, Simonsen AH, Henriksen OM, Law I, Hasselbalch SG, Frederiksen KS. Comparison of the clinical impact of 2-[ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers in patients suspected of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248413.
116. Amini M, Pedram MM, Moradi A, Jamshidi M, Ouchani M. GC-CNNnet: Diagnosis of Alzheimer's Disease with PET Images Using Genetic and Convolutional Neural Network. *Comput Intell Neurosci*. 2022;2022:7413081.
117. Briels C.T., Stam C. J, Scheltens Ph, Gouw A. A. The predictive value of normal EEGs in dementia due to Alzheimer's disease. *Ana*. 2021;8(5):1038-1048.
118. Liveș Popa L, Dragoș HM, Strilciuc Ș, Pantelemon C, Mureșanu I, Dina C, Văcăraș V, Mureșanu D. Added Value of QEEG for the Differential Diagnosis of Common Forms of Dementia. *Clin EEG Neurosci*. 2021;52(3):201-210.
119. Дзяк Л.А. Когнітивний та нейросенсорний дефіцит різного генезу: як не пропустити головне. *Український медичний часопис*. 2021:30-36.
120. Хиць А.Р. Когнітивні порушення в ранній діагностиці. 2020; 8(4):218-230.

121. Левада О. А. Інтегративна оцінка ранніх етапів розвитку субкортикальної судинної деменції: алгоритм, критерії діагностики та діагностичні тести. *Архів психіатрії*. 2019; 4 (75):96-101.
122. Weintraub S. *Neuropsychological Assessment in Dementia Diagnosis*. Continuum (Minneapolis, Minn). 2022;28(3):781-799.
123. Park SH, Han KS. Is the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale Useful in Screening for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease? A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res*. 2022;19(3):202-211.
124. Larner AJ. Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (MACE): a Useful Cognitive Screening Instrument in Older People? *Can Geriatr J*. 2020;23(2):199-204.
125. Llibre-Guerra JJ, Iaccarino L, Coble D, Edwards L, Li Y, McDade E, Strom A, Gordon B, Mundada N, Schindler SE, Tsoy E, Ma Y, Lu R, Fagan AM, Benzinger TLS, Soleimani-Meigooni D, Aschenbrenner AJ, Miller Z, Wang G, Kramer JH, Hassenstab J, Rosen HJ, Morris JC, Miller BL, Xiong C, Perrin RJ, Allegri R, Chrem P, Surace E, Berman SB, Chhatwal J, Masters CL, Farlow MR, Jucker M, Levin J, Fox NC, Day G, Gorno-Tempini ML, Boxer AL, La Joie R, Rabinovici GD, Bateman R. Longitudinal clinical, cognitive and biomarker profiles in dominantly inherited versus sporadic early-onset Alzheimer's disease. *Brain Commun*. 2023;5(6):fcad280.
126. Mark RE, Brehmer Y. Preclinical Alzheimer's dementia: a useful concept or another dead end? *Eur J Ageing*. 2022;19(4):997-1004.
127. Barbosa BJAP, Siqueira JI, Alves GS, Sudo FK, Suemoto CK, Tovar-Moll F, Smid J, Schilling LP, Balthazar MLF, Frota NAF, de Souza LC, Vale FAC, Caramelli P, Bertolucci PHF, Brucki SMD, Nitrini R, Engelhardt E, Chaves MLF. Diagnosis of vascular cognitive impairment: recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2022;16(3 Suppl 1):53-72.

128. Saeed A, Lopez O, Cohen A, Reis SE. Cardiovascular Disease and Alzheimer's Disease: The Heart-Brain Axis. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(21):e030780.
129. Feng M, Zhang Y, Liu Y, Wu Z, Song Z, Ma M, Wang Y, Dai H. White Matter Structural Network Analysis to Differentiate Alzheimer's Disease and Subcortical Ischemic Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:650377.
130. Mukku SSR, Dahale AB, Muniswamy NR, Muliya KP, Sivakumar PT, Varghese M. Geriatric Depression and Cognitive Impairment-An Update. *Indian J Psychol Med.* 2021;43(4):286-293.
131. Muhammad T, Meher T. Association of late-life depression with cognitive impairment: evidence from a cross-sectional study among older adults in India. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):364.
132. Дубенко А.Е., Коростий В.И. депрессия и деменция: коморбидность, дифференциальная диагностика и тактика введения пациентов. *НейроNews.* 2019;1:22-27.
133. Acosta Quiroz CO, García-Flores R, Echeverría-Castro SB. The Geriatric Depression Scale (GDS-15): Validation in Mexico and Disorder in the State of Knowledge. *Int J Aging Hum Dev.* 2021;93(3):854-863.
134. Zhang H, Wang S, Wang L, Yi X, Jia X, Jia C. Comparison of the Geriatric Depression Scale-15 and the Patient Health Questionnaire-9 for screening depression in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(2):138-143.
135. Clarens M.F., Crivelli L, Calandri I, Chrem Méndez P, Martin M.E., Russo M.J., Campos J, Surace E, Vázquez S, Sevlever G, Allegri R.F. Neuropsychological profile of Alzheimer's disease based on amyloid biomarker findings results from a South American cohort. *Appl Neuropsychol Adult.* 2022;29(3):345-350.
136. О. Коробка. Рекомендації щодо діагностики, терапії та надання підтримки пацієнтам з деменцією. 2019;7(108).

137. Banerjee D, Muralidharan A, Hakim Mohammed AR, Malik BH. Neuroimaging in Dementia: A Brief Review. *Cureus*. 2020;12(6):e8682.
138. Andrews SJ, Renton AE, Fulton-Howard B, Podlesny-Drabiniok A, Marcora E, Goate AM. The complex genetic architecture of Alzheimer's disease: novel insights and future directions. *EBioMedicine*. 2023;90:104511.
139. Kumar A, Shoai M, Palmqvist S et al. Genetic effects on longitudinal cognitive decline during the early stages of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):19853.
140. Creese B, Arathimos R, Brooker H, Aarsland D, Corbett A, Lewis C, Ballard C, Ismail Z. Genetic risk for Alzheimer's disease, cognition, and mild behavioral impairment in healthy older adults. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021;13(1):e12164
141. Raquel Manso-Calderón. Genetics in vascular dementia. *Future Neurol*. 2019;14(1).
142. Yamazaki Y., Zhao N., Caulfield T.R., Liu C.C., Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(9):%501-518.
143. Bellou E, Baker E, Leonenko G, Bracher-Smith M, Daunt P, Menzies G, Williams J, Escott-Price V; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Age-dependent effect of APOE and polygenic component on Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020;93:69-77.
144. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Мамошина М.В., Дидковский. Полиморфизм гена АРОЕ: влияние аллеля АРОЕ4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Медицинская иммунология*. 2019;20(3):303-312.
145. Wang, C., Ji, X., Tang, Z. et al. Combined homocysteine and apoE rs429358 and rs7412 polymorphism in association with serum lipid levels and cognition in Chinese community-dwelling older adults. *BMC Psychiatry* 2022;22, 223.



146. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(9):501-518.
147. Lefterov I, Fitz NF, Lu Y, Koldamova R. APOE $\epsilon$ 4 and risk of Alzheimer's disease - time to move forward. *Front Neurosci.* 2023;17:1195724.
148. Riphagen J.M., Ramakers I.M., Freeze W.M., Pagen L., Hanseeuw B.J., Verbeek M.M., Verhey F.J., Jacobs H. Linking APOE- $\epsilon$ 4, blood-brain barrier dysfunction, and inflammation to Alzheimer's pathology. *Neurobiol Aging.* 2020;85:96-103.
149. Ren D, Lopez OL, Lingler JH, Conley Y. The Effect of the APOE  $\epsilon$ 2 $\epsilon$ 4 Genotype on the Development of Alzheimer's Disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) in Non-Latino Whites. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(5):1044-1049.
150. Kaufman CS, Morris JK, Vidoni ED, Burns JM, Billinger SA. Apolipoprotein E4 Moderates the Association Between Vascular Risk Factors and Brain Pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2021;35(3):223-229.
151. Ren D., Lopez O.L., Lingler J.H., Conley Y. The Effect of the APOE  $\epsilon$ 2 $\epsilon$ 4 Genotype on the Development of Alzheimer's Disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) in Non-Latino Whites. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68. (5):1044-1049.
152. Abyadeh M, Djafarian K, Heydarinejad F, Alizadeh S, Shab-Bidar S. Association between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Alzheimer's Disease in an Iranian Population: A Meta-Analysis. *J Mol Neurosci.* 2019;69(4):557-562.
153. Gui W., Qiu C., Shao Q. and Li J. Associations of Vascular Risk Factors, APOE and TOMM40 Polymorphisms With Cognitive Function in Dementia-Free Chinese Older Adults: A Community-Based Study. *Front. Psychiatry.* 2021;12: 617773.

154. Markus HS, Schmidt R. Genetics of Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2019;50(3):765-772.
155. Li, Z., Shue, F., Zhao, N. et al. APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegeneration*. 2020;15 (63).
156. Troutwine BR, Hamid L, Lysaker CR, Strobe TA, Wilkins HM. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(2):496-510.
157. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, Vargas-Rodríguez I, Cadena-Suárez AR, Sánchez-Garibay C, Pozo-Molina G, Méndez-Catalá CF, Cardenas-Aguayo MD, Diaz-Cintra S, Pacheco-Herrero M, Luna-Muñoz J, Soto-Rojas LO. Alzheimer's Disease: An Updated Overview of Its Genetics. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3754.
158. Caprioglio C, Garibotto V, Jessen F, Frölich L, Allali G, Assal F, Frisoni GB, Altomare D; European Alzheimer's Disease Consortium (EADC). The Clinical Use of Alzheimer's Disease Biomarkers in Patients with Mild Cognitive Impairment: A European Alzheimer's Disease Consortium Survey. *J Alzheimers Dis*. 2022;89(2):535-551.
159. Fedeli C, Filadi R, Rossi A, Mammucari C, Pizzo P. PSEN2 (presenilin 2) mutants linked to familial Alzheimer disease impair autophagy by altering Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *Autophagy*. 2019;15(12):2044-2062.
160. Liang Z, Wu Y, Li C, Liu Z. Clinical and genetic characteristics in a central-southern Chinese cohort of early-onset Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2023;14:1119326.
161. Giau V.V., Bagyinszky E., Youn Y.C., An SSA, Kim S. APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4757.
162. Giau VV, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4757.

163. Bae H, Shim KH, Yoo J, Yang YS, An SSA, Kang MJ. Double Mutations in a Patient with Early-Onset Alzheimer's Disease in Korea: An APP Val551Met and a PSEN2 His169Asn. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7446.
164. Giau V.V., Bagyinszky E., Youn Y.C., An SSA, Kim S. APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4757.
165. Gao Y., Ren R.J., Zhong Z.L., Dammer E., Zhao Q.H., Shan S., Zhou Z., Li X. et al. Mutation profile of APP, PSEN1, and PSEN2 in Chinese familial Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2019;77:154-157.
166. Qin Q., Yin Y., Wang Y., Lu Y., Tang Y., Jia J. Gene mutations associated with early onset familial Alzheimer's disease in China: An overview and current status. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(10):e1443.
167. Liu C, Cong L, Zhu M, Wang Y, Tang S, Han X, Zhang Q, Tian N, Liu K, Liang X, Fa W, Wang N, Hou T, Du Y. Screening for Genetic Mutations Associated with Early-Onset Alzheimer's Disease in Han Chinese. *Curr Alzheimer Res.* 2022;19(10):724-733.
168. Giau V.V., Bagyinszky E., Yang Y. et al. Genetic analyses of early-onset Alzheimer's disease using next generation sequencing. *Sci Rep.* 2019;9:8368.
169. Xiao X, Liu H, Liu X, Zhang W, Zhang S, Jiao B. APP, PSEN1, and PSEN2 Variants in Alzheimer's Disease: Systematic Re-evaluation According to ACMG Guidelines. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:695808.
170. König T, Stögmänn E. Genetics of Alzheimer's disease. *Wien Med Wochenschr.* 2021;171(11-12):249-256.
171. Ausó E, Gómez-Vicente V, Esquivá G. Biomarkers for Alzheimer's Disease Early Diagnosis. *J Pers Med.* 2020;10(3):114.
172. Dwyer R, Skrobot O.A, Dwyer J, Munafo M, Kehoe P.G. Using Alzgene-like approaches to investigate susceptibility genes for vascular cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 2019;34(1):145–154

173. Kim YE, Cho H, Kim HJ, Na DL, Seo SW, Ki CS. PSEN1 variants in Korean patients with clinically suspicious early-onset familial Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):3480.
174. Andrews, S.J., McFall, G.P., Booth, A. [orcid.org/0000-0003-4808-3880](https://orcid.org/0000-0003-4808-3880) et al. (2 more authors) (2019) Association of Alzheimer's disease genetic risk loci with cognitive performance and decline: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2020;69 (4):1109-1136.
175. Шумна Т.Є. Соловйова С.В., Зінченко Т.П., Мазур В.І. Значення поліморфізму генів у розвитку алергічної патології. здоров'я дитини. 2019;3(71):73-76.
176. Uddin M.S., Kabir M.T., Begum M.M., Islam M.S., Behl T., Ashraf G.M. Exploring the Role of CLU in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neurotox Res.* 2020;38(4):1062.
177. Ando K, Nagaraj S, Küçükali F, de Fisenne MA, Kosa AC, Doeraene E, Lopez Gutierrez L, Brion JP, Leroy K. PICALM and Alzheimer's Disease: An Update and Perspectives. *Cells.* 2022;11(24):3994.
178. Wu Z, Yang Y, Song Z, Ma M, Feng M, Liu Y, Xing H, Chang Y, Dai H. PICALM rs3851179 Variants Modulate Left Postcentral Cortex Thickness, CSF Amyloid  $\beta$ 42, and Phosphorylated Tau in the Elderly. *Brain Sci.* 2022;12(12):1681.
179. Foster E.M., Dangla-Valls A., Lovestone S., Ribe E.M., Buckley N.J. Clusterin in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Genetics, and Lessons From Other Pathologies. *Front Neurosci.* 2019;28(13):164.
180. Xu W, Tan C.C., Cao X.P., Tan L; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Alzheimer's disease risk variants on the PICALM gene with PICALM expression, core biomarkers, and feature neurodegeneration. *Aging (Albany NY).* 2020;12(21):21202-21219.
181. Zeng FF, Liu J, He H, Gao XP, Liao MQ, Yu XX, Liu YH, Zhu S, Jing CX. Association of PICALM Gene Polymorphisms with Alzheimer's Disease:

- Evidence from an Updated Meta-Analysis. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(13):1196-1205.
182. Kumon H, Yoshino Y, Funahashi Y, Mori H, Ueno M, Ozaki Y, Yamazaki K, Ochi S, Mori T, Iga JI, Nagai M, Nomoto M, Ueno SI. PICALM mRNA Expression in the Blood of Patients with Neurodegenerative Diseases and Geriatric Depression. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(3):1055-1062.
183. Xiao Q., Gil S.C., Yan P., Wang Y., Han S., Gonzales E., Perez R., Cirrito J.R., Lee J.M. Role of phosphatidylinositol clathrin assembly lymphoid-myeloid leukemia (PICALM) in intracellular amyloid precursor protein (APP) processing and amyloid plaque pathogenesis. *J Biol Chem.* 2022;287(25):21279-21289.
184. Lake, J., Warly Solsberg, C., Kim, J.J. et al. Multi-ancestry meta-analysis and fine-mapping in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2023;28:3121–3132.
185. Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E. et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet.* 2022. 54, 412–436.
186. Han Z, Qu J, Zhao J, Zou X. Analyzing 74,248 Samples Confirms the Association Between CLU rs11136000 Polymorphism and Alzheimer's Disease in Caucasian But Not Chinese population. *Sci Rep.* 2019;8(1):11062.
187. Ando K, Nagaraj S, Küçükali F, de Fisenne MA, Kosa AC, Doeraene E, Lopez Gutierrez L, Brion JP, Leroy K. PICALM and Alzheimer's Disease: An Update and Perspectives. *Cells.* 2022;11(24):3994.
188. The most prevalent rare coding variants of TREM2 conferring risk of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Li R., Wang H. He P. *Experimental and therapeutic medicine.* 2021; 347.
189. Wolfe CM, Fitz NF, Nam KN, Lefterov I, Koldamova R. The Role of APOE and TREM2 in Alzheimer's Disease-Current Understanding and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):81.

190. Ayer AH, Wojta K, Ramos EM, Dokuru D, Chen JA, Karydas AM, Papatriantafyllou JD. Frequency of the TREM2 R47H Variant in Various Neurodegenerative Disorders. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2019;33(4):327-330.
191. Kim B, Suh E, Nguyen AT, Prokop S, Mikytuck B, Olatunji OA, Robinson JL, Grossman M, Phillips JS, Irwin DJ, Mechanic-Hamilton D, Wolk DA, Trojanowski JQ, McMillan CT, Van Deerlin VM, Lee EB. TREM2 risk variants are associated with atypical Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2022;144(6):1085-1102.
192. Van Gool B, Storck SE, Reekmans SM, Lechat B, Gordts PLSM, Pradier L, Pietrzik CU, Roebroek AJM. LRP1 Has a Predominant Role in Production over Clearance of A $\beta$  in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2019;56(10):7234-7245.
193. Barthelson K., Newman M., Lardelli M. Sorting Out the Role of the Sortilin-Related Receptor 1 in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2020;4.1:123-140.
194. Korpioja A, Krüger J, Koivuluoma S, Pylkäs K, Moilanen V, Helisalme S, Hiltunen M, Remes AM. Novel Rare SORL1 Variants in Early-Onset Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(2):761-770.
195. Chen CY, Lin YS, Lee WJ, Liao YC, Kuo YS, Yang AC, Fuh JL. Endophenotypic effects of the SORL1 variant rs2298813 on regional brain volume in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:885090.
196. Mishra S, Knupp A, Szabo MP, Williams CA, Kinoshita C, Hailey DW, Wang Y, Andersen OM, Young JE. The Alzheimer's gene SORL1 is a regulator of endosomal traffic and recycling in human neurons. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(3):162.
197. Guven G, Vurgun E, Bilgic B, Hanagasi H, Gurvit H, Ozer E, Lohmann E, Erginel-Unaltuna N. Association between selected cholesterol-related gene

- polymorphisms and Alzheimer's disease in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep.* 2019;46(2):1701-1707.
198. Campion D, Charbonnier C, Nicolas G. SORL1 genetic variants and Alzheimer disease risk: a literature review and meta-analysis of sequencing data. *Acta Neuropathol.* 2019;138(2):173-186.
199. Hsieh TJ, Lee WJ, Liao YC, Hsu CC, Fang YH, Chen TY, Lin YS, Chang IS, Wang SJ, Hsiung CA, Fuh JL; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association between Alzheimer's disease genes and trajectories of cognitive function decline in Han Chinese in Taiwan. *Aging (Albany NY).* 2021;13(13):17237-17252.
200. Campion D., Charbonnier C., Nicolas G. SORL1 genetic variants and Alzheimer disease risk: a literature review and meta-analysis of sequencing data. *Acta Neuropathol.* 2019;138(2):173-186.
201. Seripa D., Panza F., Paroni G., D'Onofrio G., Bisceglia P., Gravina C., Urbano M. et al. Role of CLU, PICALM, and TNK1 Genotypes in Aging With and Without Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2019;55(5):4333-4344.
202. Андросова Л. В., Михайлова Н. М., Зозуля С. А., Дупин А. М., Рассадина Г. А., Лаврентьева Н. В., Ключник Т. П. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;113(2):49-53.
203. Chyniak O.S., Dubenko O., Potapov O. Relationship between decreased of cognitive functions and level of proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and mild cognitive disorder. *EUMJ.* 2021;9(3):247-255.
204. Bradburn S., Murgatroyd C., Ray N. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2019;50:1-8.

205. Bettcher B.M., Tansey M.G., Dorothée G., Heneka M.T. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease - a research prospectus. *Nat Rev Neurol.* 2021;7(11):689-701.
206. Shen X.N., Niu L.D., Wang Y.J., Cao X.P., Liu Q., Tan L., Zhang C., Yu J.T. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies.. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(5):590-598.
207. Su C., Zhao K., Xia H., Xu Y. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics.* 2019;9:300-309
208. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease- Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6518.
209. Walker KA, Le Page LM, Terrando N, Duggan MR, Heneka MT, Bettcher BM. The role of peripheral inflammatory insults in Alzheimer's disease: a review and research roadmap. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):37.
210. King E, O'Brien J.T, Donaghy P, Morris C, Barnett N, Olsen K, Martin-Ruiz C, Taylor J.P, Thomas A.J. Peripheral inflammation in mild cognitive impairment with possible and probable Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2019;31(4):551-560.
211. Novoa C, Salazar P, Cisternas P, Gherardelli C, Vera-Salazar R, Zolezzi JM, Inestrosa NC. Inflammation context in Alzheimer's disease, a relationship intricate to define. *Biol Res.* 2022;55(1):39.
212. Ng A., Tam W.W., Zhang M.W., Ho C.S., Husain S.F., McIntyre R.S., Ho R.C. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-  $\alpha$  and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2019;8(1):12050.



213. Leonardo S, Fregni F. Association of inflammation and cognition in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1069439.
214. Griseta C, Battista P, Castellana F, Colonna I, Sciarra S, Zupo R, Bortone I, Lampignano L, Tirelli S, Bernardino G, Mollica A, Lozupone M, Panza F, Fiore P, Minafra B, Sardone R. Serum levels of IL-6 are associated with cognitive impairment in the salus in apulia population-based study. *Heliyon.* 2023;9(3):e13972.
215. Dong X, Zhang L, Meng Q, Gao Q. Association Between Interleukin-1A, Interleukin-1B, and Bridging integrator 1 Polymorphisms and Alzheimer's Disease: a standard and Cumulative Meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2019;54(1):736-747.
216. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease- Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6518.
217. Borba M., Duarte J.A., Bristot G., Scotton E., Camozzato A.L., Chaves M.L. Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels and Hippocampal Volume in Mild Cognitive Impairment and Dementia due to Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2019;6(3):559-567.
218. Xie B., Zhou H., Liu W., Yu W., Liu Z., Jiang L., Zhang R., Cui D., Shi Z., Xu S. Evaluation of the diagnostic value of peripheral BDNF levels for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: results of a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2020;130(3):218-230.
219. Park J.C., Han S.H., Mook-Jung I. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a brief review. *BMB Rep.* 2020;53(1):10-19.
220. Kim J.W., Stewart R., Kang H.J., Bae K.Y., Kim S.W., Shin I.S., Yoon J.S., Kim J.M. Longitudinal Associations Between Serum Cytokine Levels and Dementia. *Front Psychiatry.* 2019;19( 9):606.

221. Ojala JO, Sutinen EM. The Role of Interleukin-18, Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Alzheimer's Disease. *J Clin Med*. 2019; 21;6(5)P.55.
222. Xin-Zhu Y., Laijun L., Qiang A., Xiao-Hong T., Yan-Hui Z. Interleukin-17A in Alzheimer's disease: recent advances and controversies. *Current Neuropharmacology*. 2021:19.
223. Fu J, Huang Y, Bao T, Liu C, Liu X, Chen X. The role of Th17 cells/IL-17A in AD, PD, ALS and the strategic therapy targeting on IL-17A. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):98.
224. Chyniak O.S., Dubenko O.E., Potapov O.O. Levels of proinflammatory cytokines IL-17 and IL-23 in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and vascular dementia. *Wiadomości Lekarskie* - 2021;LXXIV(1):68-71.
225. Chen J. M., Jiang G. X., Li Q. W., Zhou Z. M., Cheng Q. Increased serum levels of interleukin -18, -23,-17 in Chinese patients with Alzheimer's Disease., 2019.
226. Nitsch L, Schneider L, Zimmermann J, Müller M. Microglia-Derived Interleukin 23: A Crucial Cytokine in Alzheimer's Disease? *Front Neurol*. 2021;12:639353.
227. Steeland S., Gorlé N., Vandendriessche C., Balusu S., Brkic M., Van Cauwenberghe C., Van Imschoot G., Van Wonterghem E., Counteracting the effects of TNF receptor-1 has therapeutic potential in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2019;10(4):e8300.
228. Ortí-Casañ N, Wu Y, Naudé PJW, De Deyn PP, Zuhorn IS, Eisel ULM. Targeting TNFR2 as a Novel Therapeutic Strategy for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:49.
229. Malerba F, Arisi I, Florio R, Zecca C, Dell'Abate M.T, Bruni Ercole B, Camerini S, Casella M, Logroscino G, Cattaneo A. proNGF Measurement in Cerebrospinal Fluid Samples of a Large Cohort of Living Patients With

- Alzheimer's Disease by a New Automated Immunoassay. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:741414.
230. Tian Y, Niu HT, Li MH, Wang YZ. Effect of VEGF on neurological impairment and prognosis of acute cerebral infarction patients: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(6):e29835.
231. Vasefi M, Beazely M.A. Neuroprotective effects of direct activation and transactivation of PDGF $\beta$  receptors. *Vessel Plus.* 2020;4:24.
232. Sung H.Y, Choi E.N, Lyu D, Mook-Jung I, Ahn J.H. Amyloid beta-mediated epigenetic alteration of insulin-like growth factor binding protein 3 controls cell survival in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2019;9(6):e99047
233. Leidinger P, Backes C, Deutscher S, Schmitt K, Mueller SC, Frese K, Haas J, Ruprecht K, Paul F, Stähler C, Lang CJ, Meder B, Bartfai T, Meese E, Keller A. A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients. *Genome Biol.* 2019;14(7):R78.
234. Cheng Z, Yin J, Yuan H et al. Blood-Derived Plasma Protein Biomarkers for Alzheimer's Disease in Han Chinese. *Front Aging Neurosci.* 2019;10:414.
235. Balialetti M, Giuli C, Conti F. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases?. *Mol Neurobiol.* 2019;55(8):6661-6672.
236. Рудницкая Е.А., Колсова Н.Г., Стефанова Н.А. Анализ вклада изменения нейротрофического обеспечения в развитие признаков болезни Альцгеймера у крыс охус. *Биохимия.* 2019;82(3):460-469.
237. Xie B, Zhou H, Liu W, Yu W, Liu Z, Jiang L, Zhang R, Cui D, Shi Z, Xu S. Evaluation of the diagnostic value of peripheral BDNF levels for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: results of a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2020;130(3):218-230.
238. Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RC. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's

- Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):257.
239. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener.* 2022;11(1):4.
240. Duan Z, Shi L, He ZNT, Kuang C, Han T, Yang Q. The Protective Effect of IDO1 Inhibition in A $\beta$ -Treated Neurons and APP/PS1 Mice. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias.* 2023;38.
241. Sibbett R.A, Russ T.C, Deary I.J, Starr J.M. Risk factors for dementia in the ninth decade of life and beyond: a study of the Lothian birth cohort 1921. *BMC Psychiatry.* 2019;17(1):205.
242. Carina Wattmo Elisabet Londos Lennart Minthon, Risk Factors That Affect Life Expectancy in Alzheimer's Disease: A 15-Year Follow-Up. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019;38:286–299.
243. Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *Circulation.* 2019;136(6):516-525.
244. Naing HL, Teo SP. Impact of Hypertension on Cognitive Decline and Dementia. *Ann Geriatr Med Res.* 2020;24(1):15-19.
245. Міщенко Л. А., Гулкевич О.В., Ревенько І.Л. Когнітивні порушення на тлі артеріальної гіпертензії: особливості та шляхи корекції. *Мед. газета «Здоров'я України 21 сторіччя».* 2020;2(471).
246. Мишаківська О.М., Когнітивні розлади у похилому віці: від легкого когнітивного порушення до деменції. *Нейронews.* 2019;1:28-29.
247. Жарікова Ю.В. Артеріальна гіпертензія та судинна деменція: сучасні погляди на розвиток когнітивних порушень судинного генезу. *Міждисциплінарний підхід. Український медичний часопис.* 2021.

248. Ma LY, He F, Liu S, Wang XD, Gao Y, Shi Z, Niu J, Ji Y. The Association Between the Prevalence, Medication Adherence and Control of Hypertension and the Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Rural Northern China: A Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:493-502.
249. de Heus R.A.A, Olde Rikkert M.G.M, Tully P.J, Lawlor B.A, Claassen JAHR; NILVAD Study Group. Blood Pressure Variability and Progression of Clinical Alzheimer Disease. *Hypertension*. 2019;74(5):1172-1180.
250. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, Bandeen-Roche K, Coresh J, Gross AL, Windham BG, Knopman DS, Power MC, Rawlings AM, Mosley TH, Gottesman RF. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA*. 2019;322(6):535-545.
251. Kim D, Yang P.S, Yu H.T, Kim T.H, Jang E, Sung J.H, Pak H.N, Lee M.Y, Lee M.H, Lip G.Y.H, Joung B. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J*. 2019;40(28):2313-2323.
252. Alam AB, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Shao IY, Alonso A. Risk Factors for Dementia in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2022;174:48-52.
253. Kim D, Yang P.S, Lip G.Y.H, Joung B. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Early-Onset Dementia in the General Population: Data from a Population-Based Cohort. *J Clin Med*. 2020;9(11):3665.
254. Benenati S, Canale C, De Marzo V, Della Bona R, Rosa G.M, Porto I. Atrial fibrillation and Alzheimer's disease: A conundrum. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(7):e13451.
255. Tini G, Scagliola R, Monacelli F, La Malfa G, Porto I, Brunelli C, Rosa GM. Alzheimer's Disease and Cardiovascular Disease: A Particular Association. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:2617970.

256. Martins GL, Duarte RCF, Mukhamedyarov MA, Palotás A, Ferreira CN, Reis HJ. Inflammatory and Infectious Processes Serve as Links between Atrial Fibrillation and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3226.
257. Mielke MM, Aggarwal NT, Vila-Castelar C, Agarwal P, Arenaza-Urquijo EM, Brett B, Brugulat-Serrat A. Diversity and Disparity Professional Interest Area Sex and Gender Special Interest Group. Consideration of sex and gender in Alzheimer's disease and related disorders from a global perspective. *Alzheimers Dement.* 2022;18(12):2707-2724.
258. Hamzé R, Delangre E, Tolu S, Moreau M, Janel N, Bailbé D, Movassat J. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15287.
259. Rojas M, Chávez-Castillo M, Bautista J, Ortega Á, Nava M, Salazar J, Díaz-Camargo E, Medina O, Rojas-Quintero J, Bermúdez V. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. *World J Diabetes.* 2021;12(6):745-766.
260. Reddy VP, Aryal P, Darkwah EK. Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Microorganisms.* 2022;10(9):1848.
261. Li X.H, Du L.L, Cheng X.S, Jiang X, Zhang Y, Lv B.L, Liu R, Wang J.Z, Zhou X.W. Glycation exacerbates the neuronal toxicity of  $\beta$ -amyloid. *Cell Death Dis.* 2023;4(6):e673.
262. Azizidoost S, Babaahmadi-Rezaei H, Nazeri Z, Cheraghzadeh M, Kheirollah A. Amyloid beta increases ABCA1 and HMGCR protein expression, and cholesterol synthesis and accumulation in mice neurons and astrocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022;1867(1):159069.
263. Feringa FM, van der Kant R. Cholesterol and Alzheimer's Disease; From Risk Genes to Pathological Effects. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:690372.
264. Staurenghi E, Giannelli S, Testa G, Sottero B, Leonarduzzi G, Gamba P. Cholesterol Dysmetabolism in Alzheimer's Disease: A Starring Role for Astrocytes? *Antioxidants (Basel).* 2021;10(12):1890.

265. Orzeł U, Jakowiecki J, Młynarczyk K, Filipek S. The Role of Cholesterol in Amyloidogenic Substrate Binding to the  $\gamma$ -Secretase Complex. *Biomolecules*. 2021;11(7):935.
266. Varma VR, Büşra Lüleci H, Oommen AM, Varma S, Blackshear CT, Griswold ME, An Y, Roberts JA, O'Brien R, Pletnikova O, Troncoso JC, Bennett DA, Çakır T, Legido-Quigley C, Thambisetty M. Abnormal brain cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease—a targeted metabolomic and transcriptomic study. *NPJ Aging Mech Dis*. 2021;7(1):11.
267. Jeong SM, Park J, Han K, Yoo J, Yoo JE, Lee CM, Jung W, Lee J, Kim SY, Shin DW. Association of Changes in Smoking Intensity With Risk of Dementia in Korea. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2251506. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.51506. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e232452.
268. Honda T, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Ishida Y, Furuta Y, Oishi E, Hirakawa Y, Sakata S, Hata J, Nakao T, Ninomiya T. Development of a dementia prediction model for primary care: The Hisayama Study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021;13(1):e12221.
269. Dybjer E, Kumar A, Nägga K, Engström G, Mattsson-Carlgrén N, Nilsson PM, Melander O, Hansson O. Polygenic risk of type 2 diabetes is associated with incident vascular dementia: a prospective cohort study. *Brain Commun*. 2023;5(2):fcad054.
270. Athanasaki A, Melanis K, Tsantzali I, Stefanou MI, Ntymenou S, Paraskevas SG, Kalamatianos T, Boutati E, Lambadiari V, Voumvourakis KI, Stranjalis G, Giannopoulos S, Tsivgoulis G, Paraskevas GP. Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2022;10(4):778.
271. Tashiro M, Yasuda N, Inoue M, Yamagishi K, Tsugane S, Sawada N. Body mass index, weight change in midlife, and dementia incidence: the Japan

- Public Health Center-based Prospective Study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023;15(4):e12507.
272. Otuyama LJ, Oliveira D, Locatelli D, Machado DA, Noto AR, Galduróz JCF, Prince MJ, Ferri CP. Tobacco smoking and risk for dementia: evidence from the 10/66 population-based longitudinal study. *Aging Ment Health*. 2020 Nov;24(11):1796-1806.
273. Yang J, Wang Z, Fu Y, Xu J, Zhang Y, Qin W, Zhang Q. Prediction value of the genetic risk of type 2 diabetes on the amnesic mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:964463.
274. Zhang N, Ranson JM, Zheng ZJ, Hannon E, Zhou Z, Kong X, Llewellyn DJ, King DA, Huang J. Interaction between genetic predisposition, smoking, and dementia risk: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):12953.
275. Bahorik AL, Sidney S, Kramer-Feldman J, Jacobs DR Jr, Mathew AR, Reis JP, Yaffe K. Early to Midlife Smoking Trajectories and Cognitive Function in Middle-Aged US Adults: the CARDIA Study. *J Gen Intern Med*. 2022;37(5):1023-1030.
276. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, van Hees VT, Paquet C, Sommerlad A, Kivimäki M, Dugravot A, Singh-Manoux A. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat Commun*. 2021;12(1):2289.
277. Brenowitz WD. Invited Commentary: Body Mass Index and Risk of Dementia-Potential Explanations for Life-Course Differences in Risk Estimates and Future Research Directions. *Am J Epidemiol*. 2021;190(12):2511-2514.
278. Brenowitz WD. Invited Commentary: Body Mass Index and Risk of Dementia-Potential Explanations for Life-Course Differences in Risk Estimates and Future Research Directions. *Am J Epidemiol*. 2021;190(12):2511-2514.
279. Li J, Joshi P, Ang TFA, Liu C, Auerbach S, Devine S, Au R. Mid- to Late-Life Body Mass Index and Dementia Risk: 38 Years of Follow-up of the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2021;190(12):2503-2510.



280. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446.
281. Ramos J, Chowdhury AR, Caywood LJ, Prough M, Denise Fuzzell M, Fuzzell S, Miskimen K, Whitehead PL, Adams LD, Laux R, Song Y, Ogrocki P, Lerner AJ, Vance JM, Haines JL, Scott WK, Pericak-Vance MA, Cuccaro ML. Lower Levels of Education Are Associated with Cognitive Impairment in the Old Order Amish. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(1):451-458.
282. Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour M.M, Lindenberger U, Tucker-Drob E.M. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychological Science in the Public Interest*. 2020. Vol. 21(1). P. 6-41.
283. Maccora J, Peters R, Anstey K.J. What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education. *SSM Popul Health*. 2020;12:100654.
284. Копчак О.О. Поведінкові розлади у пацієнтів з деменцією: клініка, діагностика та лікування. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019;8 (94):44-50.
285. Долішня Н.І. Псевдодеменція і деменція: проблеми діагностики. *Нейроnews*. 2019; № 2(1).
286. Чабан О.С., Хаустова О.О. Депресивні розлади у пацієнтів похилого віку. *Нейроnews*. 2019;2(1):76-80.
287. Дзяк Л.А. Актуальні питання в проблемі нейрокогнітивних порушень. *Український медичний часопис*. 2021;3 (33).
288. Calsolaro V, Femminella GD, Rogani S, Esposito S, Franchi R, Okoye C, Rengo G, Monzani F. Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia

- (BPSD) and the Use of Antipsychotics. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021;14(3):246.
289. Ma H, Lu X, Zhou A, Wang F, Zuo X, Zhan M, Zou Q, Gong S, Chen Y, Lyu J, Jia L, Jia J, Wei C. Clinical Practice Guidelines for the Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review With AGREE II. *Front Neurol*. 2022;13:799723.
290. Park S, Kim DK, Myung W, Yoo JH, Shin SJ, Na DL, Kim SY, Lee JH, Kim SY, Han SH, Choi SH, Shin J. Risk Factors of Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer Disease: The Clinical Research of Dementia of South Korea Study. *Korean J Fam Med*. 2019;40(1).P. 16-21.
291. Calsolaro V, Femminella GD, Rogani S, Esposito S, Franchi R, Okoye C, Rengo G, Monzani F. Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD) and the Use of Antipsychotics. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021;14(3):246.
292. Kamoga R, Mubangizi V, Owokuhaisa J, Muwanguzi M, Natakunda S, Rukundo GZ. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Prevalence, Symptom Severity, and Caregiver Distress in South-Western Uganda-A Quantitative Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2336.
293. Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, López-Álvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán Rodríguez FJ, Olivera Pueyo J, Pelegrin Valero C, Porta-Etessam J. Depression in Alzheimer's Disease: A Delphi Consensus on Etiology, Risk Factors, and Clinical Management. *Front Psychiatry*. 2021;12:638651.
294. Kwon CY, Lee B. Prevalence of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Community-Dwelling Dementia Patients: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2021;12:741059.
295. Pinyopornpanish K, Soontornpun A, Wongpakaran T, Wongpakaran N, Tanprawate S, Pinyopornpanish K, Nadsasarn A, Pinyopornpanish M. Impact

- of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease on caregiver outcomes. *Sci Rep.* 2022;12(1):14138.
296. Чиняк О.С. Особливості психоневрологічних та функціональних порушень у пацієнтів з великим когнітивним розладом різної етіології. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки.* 2020;4(40):70–77.
297. Hale J.M, Schneider D.C, Mehta N.K, Myrskylä M. Cognitive impairment in the U.S.: Lifetime risk, age at onset, and years impaired. *SSM Popul Health.* 2020;11:100577.
298. van der Schaar J, Visser LNC, Bouwman FH, Ket JCF, Scheltens P, Bredenoord AL, van der Flier WM. Considerations regarding a diagnosis of Alzheimer's disease before dementia: a systematic review. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):31.
299. Ambrogio F., Martella L. A., Odetti P., Monacelli F. Behavioral Disturbances in Dementia and Beyond: Time for a New Conceptual Frame?. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3647.
300. Raina SK. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;18(1):120-1.
301. Tiel C., Sudo F. K., Calmon A. B. Neuropsychiatric symptoms and executive function impairments in Alzheimer's disease and vascular dementia: The role of subcortical circuits. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(3):293-298.
302. Zhou G., Liu S., Yu X., Zhao X., Ma L., Shan P. High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease: a study in Eastern China. *Medicine.* 2019;98(50):e18405.
303. Conway M. E. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology.* 2020;21(3):257-274.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Dubenko OE, Chyniak OS, Potapov OO. Levels of proinflammatory cytokines IL-17A and IL-23 in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and vascular dementia. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;LXXIV(1):68-71. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
2. Чиняк ОС. Структура нейрокогнітивних розладів у хворих з віковозалежними деменціями. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2020;8(4):360-368. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
3. Чиняк ОС. Особливості психоневрологічних та функціональних порушень у пацієнтів з великим когнітивним розладом різної етіології. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2020;4(40):70-77. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
4. Chyniak OS, Dubenko OE., Potapov OO. Relationship between decreased of cognitive functions and level of proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and mild cognitive disorder. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2021;9(3):247-255. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*
5. Chyniak OS. Features of neurocognitive impairments in patients with mild cognitive disorder of different etiology. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2022;10(4):351-359. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів*

*відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичне оброблення матеріалу, написав статтю).*

6. Дубенко ОЄ, Чиняк ОС. Нейропсихологічний профіль когнітивних порушень у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, судинною деменцією та помірними когнітивними розладами. Український неврологічний журнал. 2017;3:64. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

7. Дубенко ОЄ, Чиняк ОС, Неволіна ТВ. Порівняльна характеристика профілю когнітивних порушень у пацієнтів з вікозалежними деменціями. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2018;2:76. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

8. Чиняк ОС. Запалення як центральний механізм при хворобі Альцгеймера, роль цитокінів. Збірник праць II Науково-практичної конференції студентів та молодих учених за міжнародної участі «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації». 2020:223. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

9. Чиняк ОС. Оцінка чинників ризику розвитку когнітивних порушень у хворих з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією. Південна фундація медицини. 2020:67-69. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

10. Чиняк ОС. Порівняльна характеристика чинників ризику у хворих з малим когнітивним розладом. Львівська медична спільнота. 2020;85-87. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих,*

*статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

11. Чиняк ОС. Порівняльна клініко-неврологічна характеристика хворих з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією. Київський медичний науковий центр. 2020:78-80. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

12. Chyniak OS. Neuropsychological profile of cognitive impairment in patients with moderate cognitive impairment and vascular dementia. Biomedical perspectives. 2019:42. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

13. Chyniak OS. Association of the 429T/G of the PSEN1 gene in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. Biomedical perspectives. 2020;45. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

14. Чиняк ОС, Дубенко ОЄ. Асоціація с.429 T/G гену PSEN1 у хворих з малим когнітивним розладом різної етіології та хворобою Альцгеймера. Збірник праць III науково-практичної конференції за міжнародної участі «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція». 2020;326. *(Здобувач здійснив відбір, клінічне обстеження хворих, статистичне аналізування одержаних даних, узагальнення, формулювання висновків та підготував тези до друку).*

## Додаток Б

**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи» (м. Київ 12-13 жовтня 2017р.) - публікація тез.
2. Науково-практичній конференції за міжнародної участі «Первинна медична допомога: сучасні технології діагностики, лікування та профілактики» (м. Харків, 4-5 жовтня 2018 р.) - публікація тез.
3. International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical perspectives» (Sumy, October 16–18, 2019, October 20–22, 2020) - publication of abstracts, poster report.
4. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної неврології» (м. Харків, 12-13 березня 2020р.) - стендова доповідь.
5. II Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених за міжнародної участі «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 15 травня 2020р.) - усна доповідь, публікація тез.
6. Міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (м. Одеса, 15-16 травня 2020 р.) - публікація тез.
7. Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (м. Львів, 22-23 травня 2020р.) - публікація тез.

8. Міжнародній науково-практичній конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук» (м. Київ, 5-6 червня 2020р.) - публікація тез.
9. III Науково-практичній конференції за міжнародної участі «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 19 листопада 2020р.) - усна доповідь, публікація тез.



## Додаток В

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший заступник  
Сумського державного  
університету, д.м.н., професорДіонов С.В.  
(прізвище, ініціали)

«02» \_\_\_\_\_ 2021 р.

## АКТ

впровадження (використання) результатів  
науково-дослідної роботи (етапу НДР) у навчальний процес

Поліпшення диференційної діагностики хворих з когнітивними розладами різної етіології шляхом визначення рівнів прозапальних цитокінів, інтерлейкіну 17 та 23 у сироватці крові.

(номер держреєстрації, назва теми, етапу)

яка виконана в період з лютого 2021 р. по червень 2021 р.  
розроблено поліпшено диференційну діагностику хворих з когнітивними розладами різної етіології шляхом визначення рівнів прозапальних цитокінів, інтерлейкіну 17 та 23 у сироватці крові.

(назва результату НДР, що впроваджується)

Керівник теми д.мед.н., проф. О.С. Дубенко

(прізвище, ініціали)

Комісія у складі:

Голова комісії: директор Медичного інституту, д. мед. н. А.М. Лобода

(посада, прізвище, ініціали)

Члени комісії: зав. кафедрою нейрохірургії та неврології, професор О.О. Потапов

(посада, прізвище, ініціали)

доцент кафедри нейрохірургії та неврології В.С. Личко

(посада, прізвище, ініціали)

Встановила впровадження в навчальний процес результатів досліджень та місце їх використання: у педагогічний процес кафедри нейрохірургії та неврології медичного інститут Сумського державного університету з проведенням лекцій, семінарських і практичних занять

«02» \_\_\_\_\_ 2021 р.

Голова комісії: \_\_\_\_\_

Лобода А.М.

(прізвище, ініціали)

Члени комісії: \_\_\_\_\_

Потапов О.О.

(прізвище, ініціали)

Личко В.С.

(прізвище, ініціали)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Харківська медична академія

післядипломної освіти

(посада)

Марченко В.Г.

(прізвище, ініціали)

2021 р.



## АКТ

**впровадження (використання) результатів  
науково-дослідної роботи (етапу НДР) у навчальний процес**

Поліпшення диференційної діагностики хворих з когнітивними розладами різної етіології шляхом визначення рівнів прозапальних цитокінів, інтерлейкіну 17 та 23 у сироватці крові.

(номер держреєстрації, назва теми, етапу)

яка виконана в період з січня 2021 р. по червень 2021 р.

розроблено поліпшено диференційну діагностику хворих з когнітивними розладами різної етіології шляхом визначення рівнів прозапальних цитокінів, інтерлейкіну 17 та 23 у сироватці крові.

(назва результату НДР, що впроваджується)

Керівник теми д.мед.н., проф. О.Є. Дубенко

(прізвище, ініціали)

Комісія у складі:

Голова комісії: зав. кафедрою невропатології та нейрохірургії, професор П.В. Волошин

(посада, прізвище, ініціали)

Члени комісії: професор кафедри невропатології та нейрохірургії К.А. Степанченко

(посада, прізвище, ініціали)

доцент кафедри невропатології та нейрохірургії Г.В. Гребенюк

(посада, прізвище, ініціали)

Встановила впровадження в навчальний процес результатів досліджень та місце їх використання: у педагогічний процес кафедри невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти з проведенням лекцій, семінарських і практичних занять

«31» червня 2021 р.

Голова комісії: \_\_\_\_\_

Волошин П.В.

(прізвище, ініціали)

Члени комісії: \_\_\_\_\_

Степанченко К.А.

(прізвище, ініціали)

Гребенюк Г.В.

(прізвище, ініціали)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Міська багатoproфільна лікарня  
№ 18" ХМР

Артем АКІМЕНКО

« 25 » січня 2022 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції впровадження:** Оптимізація диференційної діагностики хворих з когнітивними розладами різної етіології шляхом детального аналізу взаємозв'язку між тяжкістю когнітивних порушень та рівнем прозапальних цитокінів інтерлейкіну 17 та 23 у сироватці крові.
2. **Установа, що пропонує впровадження:** Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра нейрохірургії, неврології та рефлексотерапії.
3. **Автор:** д.мед.н., професор Дубенко Ольга Євгенівна, здобувач кафедри поза аспірантурою Чиняк Ольга Сергіївна.
4. **Джерела інформації:**  
Чиняк О. С., Дубенко О. Е., Потапов А.А. Взаємозв'язок між зниженням когнітивних функцій та рівнем прозапальних цитокінів у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, судинною деменцією та малим когнітивним розладом. Східноукраїнський медичний журнал. – 2021. – Том 9, №3, - С. 247-255. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(3\):247-255](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):247-255)
5. **Впроваджено** у лікувально-діагностичний процес для пацієнтів з когнітивними розладами неврологічного відділення КНП «Міська багатoproфільна лікарня №18».
6. **Термін впровадження:** з жовтня 2021 року - по січень 2022 року.
  7. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень дозволять оптимізувати диференційну діагностику хворих з когнітивними розладами різної етіології шляхом детального аналізу взаємозв'язку між тяжкістю когнітивних порушень та рівнем прозапальних цитокінів, інтерлейкіну 17 та 23 у сироватці крові.
8. **Зауваження, пропозиції:** результати наукових досліджень рекомендувати до впровадження у діагностичний і лікувальний процес у пацієнтів з когнітивними розладами судинної та дегенеративної етіології. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:  
зав. неврологічного відділення  
Барановська Г.В.

