

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ  
ОСВІТИ імені П. Л. ШУПИКА**

**СУЛІЙ ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА**

**УДК 616-072.7:616.89-008.15:616.831-005.4**

**КОМПЛЕКСНА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНА ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З  
ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

**14.01.15 – нервові хвороби**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Чеботарьова Лідія Львівна**, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», начальник відділу нейрофізіології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, **Бачинська Наталія Юріївна**, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», завідувача відділу вікової фізіології та патології нервової системи;

доктор медичних наук, професор **Паснок Анжеліка Володимирівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України, завідувача кафедри невропатології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти.

Захист відбудеться «18» травня 2017 року о 11 годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий «12» квітня 2017р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради**



**О.В. Клименко**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) займають провідне місце серед захворювань нервової системи за поширеністю, частотою інвалідизації та летальністю. В Україні зареєстровано понад 3 млн. осіб із різними формами ЦВЗ (Міщенко Т.С. із співавт. 2014; Черняк С.І., 2014). Поширеність судинних захворювань головного мозку в Україні за останні 10 років збільшилась майже у 2 рази, в структурі ЦВЗ припадає більше 90% на хронічні порушення мозкового кровообігу (Зозуля І.С., 2015; Міщенко Т.С., 2015).

«Хронічна ішемія головного мозку» (ХІМ) характеризується розвитком дифузного ішемічного ураження головного мозку, проявляється комплексом неврологічних і нейропсихологічних порушень (Свиридова Н.К., 2015; Рачин А.П. и соавт., 2015). ХІМ – один із найбільш поширених синдромів в клінічній неврології, у т. ч. у осіб працездатного віку (Дамулин І.В., 2012). Найбільш частими етіологічними чинниками ХІМ є атеросклеротичні ураження магістральних артерій голови; артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця з явищами миготливої аритмії та ризиком мікроемболізації в церебральних судинах, синдромами системної та церебральної гіпоперфузії; зміни згортальної системи крові на тлі гормональних розладів, інших видів порушень системи гемостазу (Glogzik L. et all, 2011; Трінус К.Ф., 2015; Свиридова Н.К. із співавт., 2015). Клінічні прояви ХІМ є поліморфними та можуть відрізнятися не тільки залежно від патогенетичних особливостей, але й у різних пацієнтів із тією ж самою причиною захворювання. Сучасний науково-практичний стан проблеми ХІМ полягає у необхідності поєднання нозологічного та синдромологічного підходів (Ткаченко О.В., 2014).

Клінічним ядром ХІМ визнається поєднання когнітивних, емоційних і рухових розладів (Захаров В.В. и соавт., 2015), діагноз будується на відповідності клінічних та нейровізуалізаційних ознак. За даними різних дослідників, судинні когнітивні порушення (КП) виявляють у 5–22% людей похилого віку (Бачинська Н.Ю. із співавт., 2013; Бильченко А.В. и соавт., 2014). Найбільш тяжкі – це деменція, що проявляється дезадаптацією не лише у професійній і соціальній діяльності, а й у повсякденному житті (Winter Y. et. all, 2011). Проблема КП не може розглядатися поза контекстом судинної коморбідності – наявності у пацієнта кількох синдромів та захворювань, які пов'язані між собою патогенетично, а саме: кардіальної патології, гострих або хронічних порушень мозкового кровообігу, патології периферійних судин (Дзяк Л.А., 2016).

Раннє виявлення КП у пацієнтів із хронічною недостатністю мозкового кровообігу може покращити можливості їх лікування (Forette F. et all, 2013; Пермінова С.К., 2012). Це стосується таких вищих мозкових функцій як здатність концентрувати та утримувати увагу, пам'ять, гнозис, праксис, рахування, мовлення, а також професійна адаптація (Гафарова Н.В., 2011). В діагностиці КП традиційно використовують нейропсихологічні методи (шкали), а в останнє десятиріччя все більшу увагу приділяють нейрофізіологічним методам для об'єктивізації інформації щодо когнітивних розладів, а саме, когнітивним викликаним потенціалам (КВП) Р 300 (Prabhakar S. et all., 2012; Григорова І.А. та співавт., 2013; Polish J., 2014). Даний

метод розглядають як точний, специфічний та інформативний щодо виявлення когнітивних розладів (Гнездицкий В.В., 2011; Jiang. S et all., 2015).

Прогресуючий перебіг захворювання поступово спричиняє професійну, побутову та соціальну дезадаптацію пацієнтів, знижує якість життя. Дослідження професійної дезадаптації (ПД), «професійного вигоряння» працівників розумової праці проводяться протягом багатьох років в різних країнах (Гафарова Н.И., 2011, Weber A., 2014). Особливо актуально це в наш час, коли науково-технічний прогрес і прискорення темпу життя, неминуче призводить до необхідності опанувати більший обсяг наукових та інших знань і умінь.

Попри чисельні дослідження з проблеми КП залишається низка питань, які потребують уточнення та вирішення, а саме: вплив окремих чинників ризику на характер (тип) та ступінь вираженості КП у пацієнтів із ХІМ; удосконалення та впровадження в клінічну практику комплексної методики діагностики КП на основі нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестування; об'єктивізація когнітивних розладів за допомогою дослідження КВП Р300; визначення критеріїв професійної дезадаптації у працівників розумової праці та оцінка їх інформативності щодо диференціації ступеня тяжкості ХІМ. Вирішення саме цих питань зумовило вибір напрямку дисертаційного дослідження. Доцільним для їх розв'язання є визначення ролі ранжирування стадій ХІМ залежно від виразності морфологічних змін головного мозку за даними нейровізуалізації (МРТ); оцінка структурних та гемодинамічних змін магістральних артерій голови та ший (МАГШ) за результатами ультрасонографічного обстеження, дослідження клінічного перебігу ХІМ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» і є фрагментом планових науково-дослідних робіт Інституту за темами: «Нейрофізіологічна та нейропсихологічна оцінка когнітивних функцій у хворих із цереброваскулярними захворюваннями на етапах нейрохірургічного лікування» за № державної реєстрації 0113U008373 (2013-2014 р.р.); «Дослідити полімодальні викликані потенціали головного мозку, у тому числі когнітивні, у хворих з хронічною ішемією у вертебрально-базиллярному басейні залежно від особливостей церебральної та регіонарної перфузії» за № державної реєстрації 0116U001031 (2016-2018 рр.).

**Мета дослідження:** удосконалення комплексної методики діагностики когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку на основі нейрофізіологічного та нейропсихологічного обстеження.

**Завдання дослідження.**

1. Провести у пацієнтів розумової праці з ХІМ клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування когнітивного та психоемоційного стану з оцінкою професійної адаптації/дезадаптації, з урахуванням змін МРТ головного мозку.

2. Оцінити в групах спостережень у пацієнтів з ХІМ зміни ультрасонографічних, нейрофізіологічних показників з дослідженням когнітивних викликаних потенціалів Р 300.

3. Визначити за даними нейропсихологічного тестування, які домени когнітивних функцій страждають у працівників розумової праці з ХІМ.

4. Оцінити внесок чинників ризику когнітивних розладів у пацієнтів з ХІМ з формуванням професійної дезадаптації: віку, структурних змін головного мозку (за даними МРТ), артеріальної гіпертензії, наявності оклюзивно-стенотичного ураження МАГШ, змін параметрів кровотоку в мозкових артеріях, наявності тривожно-депресивних розладів.

5. Визначити критерії об'єктивної оцінки ефективності корекції помірних когнітивних розладів у пацієнтів з ХІМ за результатами нейропсихологічного та нейрофізіологічного дослідження в динаміці курсу лікування.

6. Створити модель прогнозування можливих змін когнітивних викликаних потенціалів у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку.

**Об'єкт дослідження:** хронічна ішемія головного мозку, помірні когнітивні порушення.

**Предмет дослідження:** когнітивні та психоемоційні особливості, гемодинамічні та нейрофізіологічні показники у працівників розумової праці з хронічною ішемією головного мозку.

**Методи дослідження:** клініко-неврологічний; нейропсихологічне тестування з використанням шкал для оцінки когнітивних функцій, проявів тривоги та депресії, професійної адаптації, якості життя пацієнтів із ХІМ; нейрофізіологічні – цифрова електроенцефалографія (ЕЕГ) з картуванням біоелектричної активності мозку, когнітивні викликані потенціали (КВП) P300; нейровізуалізуючі методи – МРТ головного мозку; ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) із режимом кольорового доплерівського картування судин шиї та голови; методи статистичної обробки даних.

При виконанні дисертаційного дослідження дотримані принципи медичної етики (протокол комісії з питань етики № 1 від 21 лютого 2017р.).

**Наукова новизна отриманих результатів** Поглиблено уявлення щодо патогенетичного зв'язку між окремими чинниками ризику та характером і ступенем виразності когнітивних порушень у пацієнтів з ХІМ.

На основі комплексного нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження удосконалено метод раннього виявлення КП у пацієнтів розумової праці з ХІМ.

У пацієнтів розумової праці з ХІМ деталізовано диференціацію початкових і помірних когнітивних розладів, порушення соціальної адаптації, ступеня виразності проявів професійного вигоряння за певними блоками; виявлено зв'язок когнітивних розладів із наявністю структурних та гемодинамічних змін в МАГШ атеросклеротичного та гіпертонічного характеру.

Розроблено модель прогнозування вірогідних відхилень від нормативних значень показників КВП P300 у пацієнтів із ХІМ із врахуванням встановлених найбільш значимих чинників ризику когнітивних розладів: зниження лінійної швидкості кровотоку в басейні середньої мозкової та хребтової артерій на 20% і більше; наявності ознак професійної дезадаптації; значної виразності тривоги та депресії. За результатами регресійного аналізу створена математична модель із можливістю прогнозування змін основних показників КВП P300 та прогностична модель змін латентного періоду P300 в залежності від віку у пацієнтів розумової праці з ХІМ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано доцільність використання комплексу методів нейропсихологічного (НП) та нейрофізіологічного (НФ) обстеження, що є доступними для практичного використання у багатьох закладах охорони здоров'я України з метою виявлення початкових і помірних когнітивних порушень, професійної дезадаптації у пацієнтів із ХІМ, контролю ефективності їх відновлення в динаміці лікування, що є важливим для медичної, соціальної та професійної реабілітації.

Уточнені критерії раннього виявлення когнітивних розладів, об'єктивного визначення їх характеру та тяжкості за даними комплексного НПТ та НФ обстеження, оцінки структурних та дисциркуляторних порушень, як чинників ХІМ (за даними променевих методів діагностики: МРТ, УЗДС), на підставі порівняльного аналізу пацієнтів із ХІМ у групах із різним ступенем ураження МАГШ.

Удосконалено спосіб діагностики хворих із ХІМ на етапах нейрохірургічного та реабілітаційного лікування, а саме комплексну методику нейропсихологічного тестування та нейрофізіологічного обстеження (патент України на корисну модель №108048 Україна, МПК А61В 5/00).

Результати дисертаційної роботи можуть бути використані у якості складової діагностичних алгоритмів у пацієнтів із ХІМ, виявлення ранніх КП та професійної дезадаптації, контролю ефективності їх відновлення в динаміці лікування, що є важливим для медичної та професійної реабілітації.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику відділень нейрореабілітації ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», відновного лікування Лікарні для вчених НАН України, кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського Національного медичного університету, на кафедрах нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

**Особистий внесок пошукача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Тему дисертаційної роботи обрано разом з науковим керівником д.мед.н., професором Л.Л. Чеботарьовою. Автором особисто проведено клінічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні, ультрасонографічні обстеження 110 пацієнтів із ХІМ у відділенні функціональної діагностики ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (2013-2016 рр.), та 22 практично здоровим особам групи порівняння. Розробила стандартизовану карту дослідження тематичних пацієнтів та створила банк даних. Провела статистичну обробку отриманих даних. Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури за темою дисертації, написані всі розділи дисертації. Разом із науковим керівником обговорено висновки та практичні рекомендації роботи. Дисертантка брала безпосередню участь в написанні статей за темою дослідження та оформленні патенту України на корисну модель.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертації та результати досліджень доповідалися на конференції нейрохірургів України (Судак, АР Крим, 2011); III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вейновские чтения в Украине» (Одеса, 2013); V з'їзді нейрохірургів України (Ужгород, 2013); IV та V міжнародних медичних конгресах «Впровадження

сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2015; 2016); конференції молодих вчених, яка присвячена 87-річчю ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» (Київ, 2015); VI Конгресі ПСЄМФ – XIV з'їзд ВУЛТ (Одеса, 2015); XV Юбилейной Всероссийской научно–практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт–Петербург, 2016); 5-й щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Буковель, 2016); IV Всеукраїнському форумі нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи (Львів, 2016); Академії інсульту (Київ, 2016).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 15 наукових друкованих праць: 5 статей у фахових виданнях рекомендованих ДАК МОН України, у т. ч. 1 – у виданні, що включено до міжнародних наукометричних баз, 10 тез доповідей; отримано патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, підсумку, висновків, практичних рекомендацій, 3 додатків, списку використаних літературних джерел. Дисертацію викладено на 118 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота ілюстрована 10 рисунками і 27 таблицями. Список використаної літератури містить 213 джерел, з яких 133 – кирилицею, 80 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Робота базується на результатах комплексного клініко-інструментального обстеження та лікування 110 хворих із хронічною ішемією головного мозку I та II ст., що знаходились у відділенні нейрореабілітації ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» та відділенні відновного лікування Лікарні для вчених Національної академії наук України у 2013–2016 рр.

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були: наявність скарг на зниження уваги, пам'яті, труднощі з запам'ятовуванням нового матеріалу, швидка втомлюваність при будь-якій розумовій діяльності; встановлений діагноз ХІМ (ДЕ); відсутність прийому медикаментів, які впливають на когнітивні та мнестичні функції, як мінімум за 2 тижні до включення в дослідження; наявність вищої освіти й активна розумова діяльність; добровільна інформована згода пацієнта. Критерії виключення: в дослідження не входили пацієнти з ознаками деменції, підозрою на хворобу Альцгеймера; пацієнти, що мали в анамнезі інсульт, перенесену черепно-мозкову травму; декомпенсовану соматичну патологію.

Розподіл за віковими групами згідно градації ВОЗ свідчив, що найбільша кількість пацієнтів належала до груп 51 – 60 років — 52,7% (n = 58) та 61 – 70 років — 36,4% (n = 40), найменша – до груп 41–50 років — 7,3% (n = 8), 71–80 років — 3,6% (n = 4). Середній вік хворих становив  $60 \pm 12$  років (від 40 до 77 років), жінки склали 58,2% (n = 64), чоловіки – 41,8% (n = 46).

Групу порівняння склали 22 практично здорові особи віком від 45 до 64 років. Їм проведено НП та НФ обстеження. Отримані показники яких у подальшому були використані як референтні для порівняння результатів обстежених пацієнтів.

УЗДС із режимом кольорового доплерівського картування судин шії та голови виконували з використанням діагностичних систем «Sonoline G-50» (Siemens, Німеччина) та «Toshiba Aplio MX» (Toshiba, Японія) за стандартною методикою (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2007). Виходячи із задач дослідження головну увагу приділяли таким напрямкам: 1) діагностиці структурних змін у сонних і хребтових артеріях (ХА); 2) визначенні локальних і системних гемодинамічних змін в МАГШ; 3) оцінці цереброваскулярної реактивності в судинних басейнах мозку.

З урахуванням даних УЗДС стосовно наявності атеросклеротичного стенозу брахіоцефальних артерій (БЦА), обстежені пацієнти були поділені на дві клінічні групи: I клінічна група – 56 пацієнтів, які мали оклюзійно-стенотичні ураження БЦА, середній вік  $65,17 \pm 10,16$  років, 25 жінок, 31 чоловік. II група – 54 пацієнти без ознак атеросклеротичного стенозу за даними УЗДС, середній вік  $53,18 \pm 12,41$ , 39 жінок, 15 чоловіків. У свою чергу, кожен клінічну групу поділили на дві підгрупи за віком: I-A підгрупу склали 32 (29,1 %) пацієнти, віком 55-64 років; I-B – 24 пацієнти (21,8 %), віком 65-77 років. До II-A підгрупи включено 30 пацієнтів (27,3%), віком 40-54 роки; до II-B – 24 (21,8%) пацієнти, віком 55-66 років.

Клінічне обстеження пацієнтів до початку лікування включало: аналіз скарг пацієнтів, збір анамнезу захворювання та життя, оцінку загального соматичного статусу з визначенням основних показників серцево-судинної системи (артеріального тиску, пульсу) та даних лабораторних досліджень.

Діагностику ХІМ (ДЕ) проводили згідно з вимогами клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ДЕ, затвердженого наказом МОЗ України від 17 серпня 2007 р. № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія».

Неврологічний огляд включав оцінку рівня вираженості загально-мозкових симптомів, вогнищевої неврологічної симптоматики. Діагноз ХІМ базувався на сукупності ознак і скарг пацієнта, даних анамнезу хвороби та життя пацієнта, результатах неврологічного та нейропсихологічного дослідження, МРТ головного мозку, УЗДС МАГШ, обстеження очного дна, даних ліпідного обміну крові.

Для раннього виявлення КП використовували DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, 2013), яка містить модифіковану класифікацію КП і оптимізовані діагностичні критерії шести доменів вищих психічних функцій. Діагноз «помірні КП» встановлювали у випадку зниження однієї або кількох когнітивних функцій порівняно з попереднім рівнем (на основі об'єктивних свідчень, які були отримані від інформованої особи або лікаря, стандартизованого НПТ). Такий когнітивний дефіцит не заважає повсякденній побутовій та професійній діяльності, пацієнти не потребують сторонньої допомоги (наприклад, при заповненні та оплаті рахунків, прийомі ліків тощо).

НПТ проводили в трьох напрямках: оцінювали наявність та вираженість КП та емоційно-депресивних розладів; виявлення проявів професійної дезадаптації (ступеня дезадаптації) з подальшою диференціацією за блоками порушення. Дослідження проводили із використанням наступних шкал: 1) монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA) – для раннього



виявлення КП; 2) госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS) – для виявлення та оцінки ступеня вираженості тривожно-депресивної симптоматики; 3) шкали оцінки професійної адаптації (О. Н. Родіної в адаптації М. А. Дмитрової) та шкали на вигоряння (МВІ) (К. Maslach, S. Djekson, адаптована Н. Е. Водоп'яноюю) – для виявлення та оцінки ступеня вираженості проявів професійної дезадаптації (ПД) та професійного вигоряння.

Оцінку структурних змін головного мозку проводили за даними МРТ. Для диференційного обґрунтування стадії ХІМ використовували критерії оцінки дисциркуляторних порушень головного мозку, розроблені О.С. Левіним (2006, 2014).

ЕЕГ з метою оцінки функціональної активності мозку та КВП Р 300 у комплексі НФ обстеження реєстрували на 24-канальному електроенцефалографі «Brain-test» («DX-system», Україна). Обробка отриманих результатів складалася з двох незалежних процедур: оцінки поведінкових даних та параметрів КВП, якій завжди передувала перша процедура (Гнездицкий В.В., 2011).

Для лікування когнітивних, емоційних і поведінкових порушень використовували комплекс лікувально-профілактичних заходів, який складався з препаратів, що мають метаболічну та вазоактивну дію, а також курс немедикаментозного, у т. ч. фізіотерапевтичного лікування з індивідуалізованими рекомендаціями з аутотренінгу.

Контрольне обстеження проводили через 3 та 6 міс після курсу реабілітаційного лікування.

Для статистичного аналізу результатів дослідження використано програму Microsoft Excel, пакет програм MS Office та «Statistica». Розраховували частотні характеристики показників (у %), середні величини, оцінку їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню похибку ( $m$ )). Оцінку статистичної значимості різниці між групами проводили для порівняння кількісних показників у випадках нормального розподілу даних за t-критерієм, при невідповідності даних параметрам нормального розподілу – за критерієм Манна-Уїтні, для якісних показників – за критерієм  $\chi^2$ . Для вивчення сили та спрямованості зв'язку між показниками, що досліджувалися, проводили кореляційно-регресивний аналіз за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена ( $\rho$ ), визначали відносний ризик впливу чиннику на розвиток події. Всі розраховані показники оцінювали при рівні значимості  $p < 0,05$ , імовірність похибки ( $\alpha$ ) не вище 5%.

Математичне прогнозування, на підставі клініко-інструментальних чинників, здійснювалось за допомогою методу лінійної регресії з використанням створеної математичної моделі, в якій метою розрахунків були показники КВП Р300 (вихідний параметр) на підставі клініко-інструментальних чинників та результатів НПТ (вхідні параметри), що показали попередній статистично значимий вплив на показники КВП.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Пацієнти обох клінічних груп пред'являли скарги: на розлади пам'яті й уваги (87,3%, з переважанням скарг у пацієнтів І групи – 96,4%, в ІІ групі – 77,8% ( $p < 0,05$ ); головний біль (67,3%); емоційне виснаження (43,6%); зниження розумової працездатності (42,7% (53,4% в І групі,

31,5% в II групі ( $p < 0,05$ )); тривожність, дратівливість (37,3%); періодичний шум в голові (37,3%); запаморочення (32,7%); порушення сну (30,0%).

За даними МРТ із урахуванням характеру та тяжкості дисциркуляторних змін головного мозку згідно критеріїв О.С. Левіна (2006, 2014), обстежені пацієнти були розподілені на стадії: I стадія ХІМ за нейровізуалізаційними критеріями встановлена у 38,2% обстежених пацієнтів ( $n = 42$  з  $N = 110$ ), із них найбільшу кількість склали пацієнти з II-А групи – 83,3% випадків ( $n = 25$  з  $N = 30$ ), а найменшу кількість – з I-Б групи – 8,3% ( $n = 2$  з  $N = 24$ ).

II стадія ХІМ зареєстрована у 61,8% пацієнтів ( $n = 68$  з  $N = 110$ ), її частота переважала у пацієнтів I Б групи – у 91,7% ( $n = 22$  з  $N = 24$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл обстежених пацієнтів за характером і ступенем нейровізуалізаційних змін у головному мозку**

Показник	1 стадія ХІМ $n = 42$ (38,2 %)	2 стадія ХІМ $n = 68$ (61,8 %)	3 стадія ХІМ (немає)
Тип лейкоареозу	Перивентрикулярний та/або пунктирний, незливний.	Плямистий, частково зливний.	Зливний
ширина лакун	Субкортикальний. < 10 мм.	Субкортикальний 10-20 мм	Субкортикальний > 20 мм
Кількість лакун	2-5	3-5	> 5
Кількість зональних інфарктів, їх площа та діаметр	0-1  не більше 1/8 півкуль до 10 мм	2-3  не більше 1/4 півкуль до 10-25 мм	> 3  не більше 1/4 півкуль > 25 мм
Атрофія головного мозку	+/-	+ / ++	++ / +++

*Примітка.* «+» – атрофія наявна, «-» – немає.

За результатами УЗДС атеросклеротичні зміни БЦА відзначені у 60,9% ( $n = 67$  з  $N = 110$ ) пацієнтів. Стеноз просвіту судини, що визначено за ECST протоколом, не перевищував 70%, середній відсоток стенозу становив  $50,5\% \pm 8\%$  (в I-А групі –  $47\% \pm 9\%$ , в I-Б групі –  $53\% \pm 8\%$ ). Гемодинамічно значимі ураження, що характеризуються звуженням просвіту судини більше 60% у супроводі з локальними порушеннями ЛШК, що мало місце у ВСА в 5,4% ( $n = 3$  з  $N = 56$ ) спостережень (табл. 2).

## Результати УЗДС пацієнтів I та II груп

Структурні зміни судин та показники ЛШК	I група (n =56)				II група (n =54)				Достовірність (p)
	I-A, (n =32)		I-B, (n =24)		II-A, (n =30)		II-B, (n =24)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Стеноз до 60% діаметру	31	96,8	22	91,7	—	—	—	—	
Стеноз 60-75% діаметру	1	3,1	2	8,3	—	—	—	—	
Зміни інтима-медіа	27*	84,3*	21*	87,5*	8*	26,7*	11*	45,8*	*0,001
Деформації ходу судин	27	84,3	22*	91,6*	12*	40,0*	17	70,8	*0,001
Збільшення діаметрів судин	21*	65,6*	19*	79,2*	5*	16,6*	9*	37,5*	*0,001
Дефіцит ЛШК >20%: в СМА	8	25,0	5	20,8	—	—	—	—	
в інтракраніальному відділі ХА	6	18,7	7	29,1	4	13,3	6	25,0	0,081

*Примітка.* \* – вірогідна відмінність від нормативних показників ( $p < 0,05$ ), порівняння проведені за критерієм  $\chi^2$

Результати УЗДС свідчили про переважання ознак структурного ураження БЦА у пацієнтів I групи як за атеросклеротичним, так і гіпертонічним типом, це стосувалось також змін показників ЛШК та ЦВР. Зниження показників систолічної ЛШК в середній мозковій артерії більш ніж на 20% відносно середнього вікового показнику мало місце лише у 13 (23%) пацієнтів I групи (табл. 2). Порівняння кількісних характеристик плинку крові в каротидному басейні та ВББ між підгрупами свідчило про більш суттєві зміни у старших за віком пацієнтів (у підгрупах I-B та II-B порівняно з I-A та II-A). Грубих порушень ЦВР ( $IP < 1,1$  у.о.) у всій когорті досліджених пацієнтів не спостерігалось. Показники ЦВР у пацієнтів I групи були знижені, порівняно з такими у II групі, середній рівень (Медіана) індексу реактивності на гіперкапнічне навантаження ( $IP (+)$ ) становив у I групі 1,22 у.о., у II групі – 1,27 у.о., середній рівень на гіпокапнічне навантаження – 1,30 та 1,35 у I та II групах відповідно.

Нами встановлено статистично значимий зв'язок між наявністю ознак гіпертонічної ангіопатії (за даними УЗДС) та вираженістю вогнищевих змін (за даними МРТ) ( $p = 0,034$ ) у всіх обстежених пацієнтів ( $N = 110$ ). Найбільш значимий зв'язок мав місце у пацієнтів I групи зі стенозуючим атеросклерозом БЦА ( $\chi^2 = 17,2$ ,  $p = 0,001$ ), порівняно з II групою ( $\chi^2 = 8,5$ ,  $p = 0,021$ ). Можна зробити висновок, що

наявність гіпертонічно-атеросклеротичного процесу МАГШ сприяє прогресуванню структурних дисциркуляторних порушень головного мозку.

Результати тестування за шкалою МоСА свідчили про збереженість когнітивних функцій у обстежених пацієнтів на достатньо високому рівні. На розлади пам'яті скаржилися всі пацієнти. Суб'єктивні скарги при нормальному виконанні нейропсихологічних тестів зареєстровано у 65 (59,1%) пацієнтів. За допомогою МоСА-тесту порушення короткочасної пам'яті підтверджено у 37 (33,6%) пацієнтів, переважно в І-Б групі (у 12 пацієнтів – 50,0%).

Максимальні показники за шкалою (30 балів) зареєстровано у пацієнтів ІІ клінічної групи, переважно ІІ-А (n=7). Найнижчі показники зареєстровані у пацієнтів І групи, переважно в І-Б: середній бал (Me) в І-А групі становив 25 (22-27, Q1-Q3), в І-Б групі – 22,5 (20-25, Q1-Q3)). Середній бал за шкалою у пацієнтів ІІ групи складав: в ІІ-А групі – 27 (25-29, Q1-Q3), в ІІ-Б групі – 26 (24,5-28, Q1-Q3)).

Найбільш виражені зміни у обстежених пацієнтів зареєстровано в блоках: оптико-просторове сприйняття (50,9%), короткострокова пам'ять (33,6%), увага (31,8%), математичне обчислення (25,5%),  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою. У всіх групах виявлено кореляційний зв'язок між зниженням ЛШК у каротидному басейні, наявністю гіпертонічної ангіопатії (за даними УЗДС) та кількістю балів за шкалою МоСА: значний в ІІ групі ( $\rho = -0,945$ ), середній – в І групі ( $\rho = -0,558$ ). У всіх пацієнтів зі зниженням когнітивних функцій за шкалою МоСА мали місце ознаки гіпертонічної ангіопатії (за даними УЗДС) ( $p = 0,001$ ).

Нейропсихологічне тестування за даними Госпітальної шкали Тривоги та Депресії (HADS) виявило вірогідне збільшення випадків прояву тривоги – у 57,8% та 66,0% у І та ІІ групах відповідно, порівняно з контрольною групою ( $p = 0,001$ ). Прояви були різного ступеня – від субклінічних до клінічних. Прояви депресії різної виразності зустрічалися у обстежених пацієнтів із майже однаковою частотою: у 39,3% (n=22, N=56) випадків в І групі, переважали в І-А підгрупі – 53,1% (n=17, N=32) ( $p < 0,05$ ); в ІІ групі – у 35,2% (n=19, N=54) випадків.

За даними оціночних шкал прояви професійної дезадаптації (ПД) різного ступеня вираженості (від 32 до 96 балів) зареєстровані у 84 (76,4%) обстежених пацієнтів із ХІМ. Середній бал (Me) в І групі склав – 52, в ІІ групі – 50. Такі зміни розглядаються як покази до надання допомоги спеціалістів для проведення реадaptaції, а в крайніх випадках – рекомендації змінити професію або місце праці (Гафарова Н.В., 2011). Частота реєстрації змін була майже однаковою в обох групах. У пацієнтів І групи прояви ПД виявлено у 78,6% (n=44 з N=56) випадків, вони переважали в І-А підгрупі – 71,9% (n=23 з N=32), в І-Б – у 58,3% (n=14 з N=24), у пацієнтів ІІ групи порушення професійної адаптації зареєстровано в 70,4% (n=38, N=54) випадках, із переважанням змін у пацієнтів ІІ-Б групи – 75,0% (n=18, N=24), в ІІ-А – у 66,7% (n=20 з N=30).

Особливістю розумової (творчої) праці є необхідність багаторічної підготовки, високої кваліфікації, особливих умов для реалізації: нестереотипної діяльності, нерегламентованого графіку праці. При здійсненні професійної діяльності за вищевказаних обставин, досить часто порушується динамічна рівновага в системі «особистість професіонала – соціально-професійне середовище», результатом чого

стає формування негативних змін у професійній діяльності людини, розвивається феномен професійного вигоряння (Weber A., 2014).

Таблиця 3

### Вираженість змін за результатами шкали «Вигоряння»

Блок порушення	I група (n =56)				II група (n =54)			
	I-A, (n =32)		I-B, (n =24)		II-A, (n =30)		II-B, (n =24)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Редукція досягнень	16	50,0	14	58,3	19*	63,3*	9*	37,5*
Емоційне виснаження	10	31,3	9	37,5	5*	16,7*	13*	54,2*
Деперсоналізація	5	15,6	—	—	2	6,7	—	—

*Примітка:* \*статистично вірогідна різниця між групами ( $p < 0,05$ )

Результати тестування за шкалою на «Вигоряння» свідчать про значиме переважання змін в блоці редукція особистих досягнень в I та II групах – у 53,4% ( $n=30$ ,  $N=56$ ) та 51,9% ( $n=28$ ,  $N=54$ ) відповідно (табл. 2). Дані зміни характеризують відчуття некомпетентності в своїй професійній сфері та/або незадоволення результатами праці, переважали у пацієнтів II-A та I-B груп у 63,3% та 50,0% відповідно. Рівень виявлення змін в блоці емоційне виснаження в I групі складав 33,9%, майже однаково в обох підгрупах. У пацієнтів II групи зміни переважали в II-B підгрупі – 54,2% ( $p=0,01$ ). Ознаки деперсоналізації, що характеризують «цинічне» відношення до оточуючих, зареєстровано лише у 6,4 % ( $n=7$ ,  $N=110$ ) обстежених пацієнтів.

Таким чином, дані НПТ свідчать про достатньо виражені прояви професійної дезадаптації у осіб розумової праці з ХІМ, що мали місце в усіх обстежених групах ( $p=0,001$ ), з переважанням частоти змін у пацієнтів із атеросклеротичним стенозом, причому, найчастіше в блоці редукція особистих досягнень ( $p=0,012$ ). У більше половини обстежених пацієнтів виявлено прояви тривоги різного ступеню виразності, ознаки депресії переважали у пацієнтів I клінічної групи. У пацієнтів із дефіцитом плинку крові в каротидному басейні відхилення від нормативних значень за даними шкали МоСА переважали, в основному, в блоках оптико-просторове сприйняття, короткострокова пам'ять. Розумова праця постійно пов'язана з прийомом і переробкою інформації, напруженням уваги, пам'яті, активними процесами мислення. Для більшості сучасних професій характерні прискорений темп роботи, різке збільшення об'єму та різноманітності інформації, дефіцит часу для прийняття рішень, зростання соціальної значущості цих рішень і особистої відповідальності працівника.

При аналізі ЕЕГ відзначено зниження амплітуди та зміни просторових характеристик альфа-ритму та переважання бета-ритму у більшості пацієнтів І-А, І-Б та ІІ-Б груп (відносно відповідних показників в групі порівняння ( $p=0,032$ ). Такі особливості мали місце у 56,3% випадків в І-А групі ( $n=18$  з  $N=32$ ), 45,8% – в І-Б групі ( $n=11$  з  $N=24$ ), 36,7% – в ІІ-А ( $n=11$  з  $N=30$ ), 50,0% – в ІІ-Б ( $n=12$  з  $N=24$ ). Вірогідної статистичної різниці між групами не виявлено ( $p=0,84$ ).

За результатами дослідження КВП за методикою випадково виникаючої події найбільш значимі зміни відмічено в амплітудних показниках піків N2 та P300 ( $p=0,001$ ), що характеризують процеси розпізнання, направленої уваги, об'єму оперативної пам'яті (Гнездицкий В.В., 2014). Зниження амплітуди піку N2 зареєстровано в переважній більшості випадків в І групі – 85,7% ( $n=48$  з  $N=56$ ), в ІІ групі – у 76,9% ( $n=40$  з  $N=54$ ). Частота зниження амплітудних параметрів піку N2 більше ніж на 20% від норми переважала в І-Б та ІІ-Б підгрупах – в 70,8% ( $n=17$  з  $N=24$ ) та 62,5% ( $n=15$  з  $N=24$ ) відповідно ( $U=74,0$ ;  $p=0,001$ ). Зниження амплітуди піку N2 було, переважно, двобічним.

Амплітуда піку P300 була зниженою у всіх пацієнтів І групи (100%) та у 62,9% ( $n=34$ ,  $N=54$ ) ІІ групи. Найнижчі амплітудні параметри піку P300 зареєстровано у пацієнтів І-Б когорт, зниження амплітуди більше ніж на 50% від нормативних значень – у 70,8% ( $n=17$  з  $N=24$ ) пацієнтів (табл. 4). У пацієнтів ІІ групи найменші показники (Me, 3,5 мкВ) виявлено в ІІ-Б підгрупі, в той час як у пацієнтів ІІ-А підгрупи даний показник залишався збереженим біля нормативного: Me, 6,14 мкВ справа та 5,46 мкВ зліва (норма  $>6$  мкВ), ( $p=0,001$ ).

Таблиця 4

#### Показники амплітуди (А) піку P300 (мкВ) КВП у обстежених пацієнтів

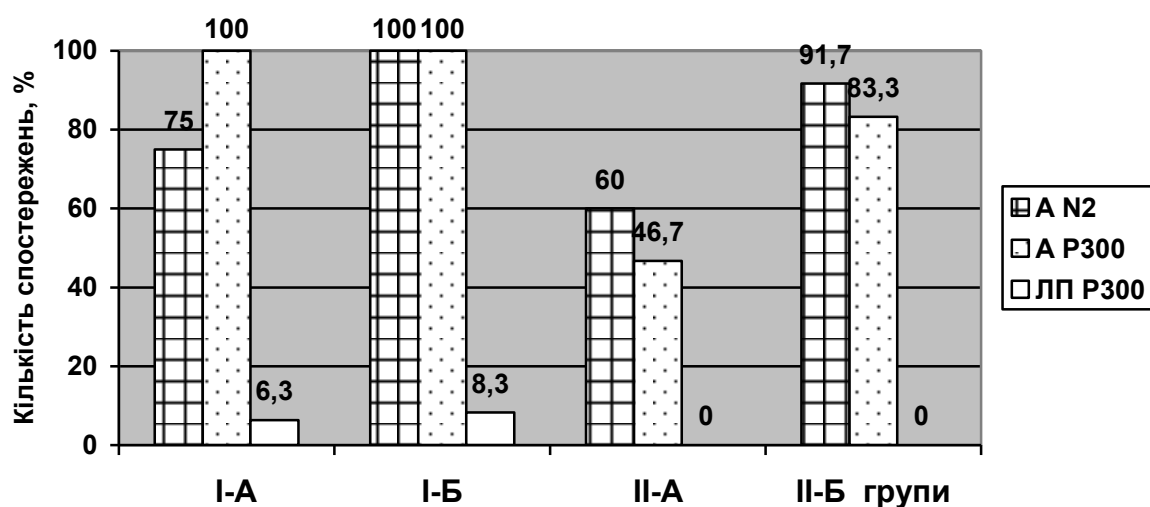
Показник	І група		ІІ група		Порівняння груп	
	І-А Me (Q1-Q3)	І-Б Me (Q1-Q3)	ІІ-А Me (Q1-Q3)	ІІ-Б Me (Q1-Q3)	Групи	U Мана-Уїтні; P
А P300 С3	3,48  (1,88- 5,84)	3,14  (1,90- 3,44)	6,14  (4,06- 7,52)	3,50  (1,70- 7,92)	ІБ-ІА*	70,0; 0,001
					ІА-ІБ	97,0; 0,056
					ІА-ІІА	354,0; 0,61
					ІА-ІІБ	139,0; 0,27
					ІБ-ІІБ	147,0; 0,51
А P300 С4	3,86  (1,89- 4,78)	2,76  (1,03- 3,43)	5,46  (4,52- 7,44)	3,76  (1,19- 7,43)	ІА-ІІБ*	88,0; 0,025
					ІА-ІБ	168,0; 0,18
					ІА-ІІБ	377,0; 0,98
					ІБ-ІА*	68,0; 0,001
					ІБ-ІІБ*	116,0; 0,032

Примітка: \* – вірогідна різниця показників ( $p<0,05$ );

Me – медіана; Q1-Q3 – міжквартильний інтервал Q25%-Q75%.

Одним із основних показників слухових КВП, які генеруються в нижній тім'яній та лобовій ділянках, є латентний період (ЛП) піку Р300. Він характеризує процес прийняття рішення та запам'ятовування.

Нами виявлена статистично значима різниця ЛП піку Р300 при порівнянні результатів пацієнтів I та II груп ( $p=0,001$ ). Це дозволяє визначити значну залежність амплітудно-часових показників слухових КВП від наявності атеросклеротичного стенозу БЦА. На рис. 1 показано співвідношення частоти виявлення відхилення від нормативних значень основних показників КВП: зниження амплітуди піку N2 та піку Р300, збільшення латентності Р300 в клінічних підгрупах I-A, I-B, II-A, II-B.



**Рис. 1.** Частота виявлення (%) зниження амплітуди (А) піків N2 та Р300 КВП, збільшення латентного періоду (ЛП) Р300 в клінічних підгрупах.

Між вираженістю структурних змін за даними МРТ головного мозку, що відповідали I та II ст. ХІМ, та збільшенням ЛП КВП Р300 кореляційного зв'язку не виявлено ( $p=0,65$ ). Можливо, відіграє свою роль когнітивний резерв, достатня збереженість асоціативних нейрональних зв'язків у обстеженого контингенту хворих.

За допомогою непараметричного статистичного аналізу ми виявили, що з віком статистично значимо збільшується міжпівкульна асиметрія показників ЛП піку Р300 ( $p=0,001$ ) ( $N=110$ ), особливо в когорті пацієнтів після 65 років (в I-B групі) ( $p=0,009$ ). Ймовірно, це може бути пов'язано з комбінацією чинників – атеросклеротичного стенозу БЦА та вікового чинника, що потенціює зниження міжнейронних зв'язків в півкулях мозку.

При статистичному аналізі показників встановлено, що подовження параметрів ЛП піку Р300 корелює зі зниженням ЛШК більше 20% відносно середнього вікового показника, переважно в басейні СМА ( $\rho=-0,95$ ,  $p=0,04$ ), сильний кореляційний зв'язок зареєстрований в I-B когорті ( $\rho=-0,77$ ,  $p=0,013$ ), що може свідчити про переважний вплив на прогресування КП зниження кровотоку у каротидному басейні у обстежених пацієнтів.

Найбільш поширеною соматичною патологією у обстежених пацієнтів була артеріальна гіпертензія (АГ), що мала місце у 79 (71,8%) пацієнтів: в I групі – 49 (87,5 %) та у II групі – 30 (55,6 %). АГ I ступеня зареєстрована у 60,8% (n=48) обстежених пацієнтів: у I-A групі – у 68,0% (n=17) випадків, I-B – у 50,0% (n=12), II-A – у 66,7% (n=8), II-B – у 61,1% (n=11). АГ II ступеня виявлена у 35,4% (n=28) обстежених пацієнтів: у I-A групі – у 32,0% (n=8) випадків, I-B – у 41,7% (n=10), II-A – у 33,3% (n=4), II-B – у 33,3% n = (6). АГ III ступеня мала місце лише у 3,8% (3) пацієнтів: I-B групі – у 2 (8,3%), II-B – у 1 (5,6%), в підгрупах I-A та II-A даної патології не зареєстровано. Проведений нами аналіз встановив статистично значимий зв'язок між наявністю, ступенем АГ та змінами когнітивних функцій за даними НПТ, особливо спрямованої уваги ( $p=0,001$ ), а також збільшенням латентності КВП Р300 ( $p=0,001$ ).

Враховуючи фактори ризику розвитку КП – артеріальна гіпертензія, атеросклеротичні стенози, гіпертонічні зміни БЦА, кількісні показники ЛШК – була побудована математична модель прогнозування можливих змін основних показників КВП: зниження амплітуди та збільшення латентності Р300. Виділені найбільш значимі прогностичні чинники, а саме: бали за шкалами МоСА, HADS, професійної дезадаптації, зниження показників ЛШК в басейні СМА та ХА більш ніж на 20% відносно середнього вікового показнику. За кількісними характеристиками цих показників створено модель із можливістю прогнозування змін основних показників КВП Р300. Відібрані прогностичні параметри за шкалами НПТ та УЗДС мають клінічне значення для прогнозування; похибка прогнозу складає 14%.

За допомогою регресійного аналізу побудована прогностична математична модель збільшення латентності Р300 в залежності від віку. Частота перевищення показника ЛП над середнім прогностичним значенням в II-B групі вдвічі менше ніж в групі II-A. На нашу думку, це дозволяє вважати, що і у осіб старшого віку за сприятливих умов: активної розумової діяльності, контролю та корекції артеріального тиску, правильного харчування, активної фізичної діяльності (тощо) є певні когнітивні резерви. Ця гіпотеза підтверджується в багатьох працях (Hine J., Debener S., 2007; Слободін Т.М. 2013; Basyul I.A., Kaplan A., 2015).

Для оцінки чутливості та специфічності методу КВП Р300 щодо об'єктивізації когнітивних порушень у осіб із ХІМ, які активно працюють, а також для визначення перспективи застосування цього методу для раннього виявлення когнітивних порушень ми проаналізували результати зміни показників КВП Р300 порівняно з результатами нейропсихологічного тестування (шкала МоСА). Метод КВП Р300 є більш чутливим у виявленні зниження спрямованої уваги (враховуючи амплітудні показники піку N2) у всіх пацієнтів обстежених груп: чутливість методу КВП Р300 становила 86%, специфічність – 89%, чутливість шкали МоСА – лише 47%, а специфічність – 53%.

При аналізі за віковими категоріями виявлено, що у пацієнтів до 60 років більш інформативним у виявленні ранніх КП (насамперед, уваги) є метод слухових КВП Р300 порівняно зі шкалою МоСА ( $p<0,001$ ). У пацієнтів похилого віку зниження балів за шкалою МоСА корелює зі зниженням амплітуди піків Р300 та N2 (n=74) ( $\rho = 0,52$ ,  $p=0,046$ ).



Зниження амплітудних показників, збільшення латентності піку P300 та вираженість КП за даними НПТ у всіх обстежених пацієнтів мали кореляційний зв'язок ( $p < 0,001$ ), який в меншій мірі був чутливим як показник кількості помилок при виконанні тесту ( $p = 0,25$ ).

В групах 60 років і старше виявили найбільшу чутливість показника латентного періоду піку P300 ( $p = 0,001$ ). Порівнюючи параметри: вік хворих II-A та II-B груп, наявність та відсутність УЗДС ознак оклюзивно-стенотичної патології БЦА, не виявили вірогідної статистично значимої різниці, що відповідало залежності КП від наявності стенозів, а в меншій мірі, але теж значимо – від віку пацієнта.

Дослідження в динаміці комплексного лікування, що включало медикаментозну корекцію із застосуванням препаратів, які мають метаболічну та вазоактивну дію, фізіотерапевтичні методи, індивідуалізовані рекомендації з аутотренінгу, виявило покращення показників нейропсихологічного тестування за даними шкал, переважно HADS та професійної адаптації через 3 місяці від початку лікування – у 62,8% пацієнтів (майже однаково в обох групах: в I – у 52,2% ( $n=36$ ), в II – у 47,8% ( $n=33$ )). Через 6 місяців позитивна динаміка показників тестування за шкалами відмічена у 78,2% ( $n=86$ ), відповідно групам – 56,9% (49) та 43,1% (37) ( $p=0,035$ ). Покращення показників КВП P300 при контрольному обстеженні пацієнтів після курсу лікування через 3 місяці виявлено, переважно, в амплітудних показниках кіркових піків N2 та P300 у 27,3% ( $n=30$ ). Найбільший відсоток відзначено в II групі пацієнтів (63,3% (19)). Проведення КВП P300 через 6 місяців встановили зростання амплітудних характеристик відповідей у 64,6% ( $n=71$ ), по групах – 35,2% ( $n=25$ ) та 64,8% ( $n=46$ ) пацієнтів ( $p=0,005$ ) відповідно.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної для неврології задачі удосконалення діагностики когнітивних порушень у хворих із хронічною ішемією головного мозку шляхом визначення впливу окремих чинників розвитку хронічної ішемії головного мозку на характер та ступінь вираженості когнітивних порушень на основі нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження.

2. У пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку ступінь відхилення від нормативних вікових значень показників нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження достовірно залежить від: наявності оклюзивно-стенотичної патології магістральних артерій голови та шиї ( $p=0,01$ ), гіпертонічної ангіопатії (за даними УЗДС) ( $p=0,001$ ), зниження систолічної швидкості плинку крові в басейні середньої мозкової артерії ( $p=0,027$ ), ступеня артеріальної гіпертензії ( $p=0,001$ ).

3. За даними нейропсихологічного тестування найбільша частота когнітивних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку виявляється в блоках:

оптико-просторового сприйняття (50,9%), короткострокової пам'яті (33,6%) та уваги (31,8%); чутливість МоСА-тесту – 47%, специфічність – 53%.

4. Показники амплітуди піків N2 та P300 когнітивних викликаних потенціалів P300 є об'єктивними критеріями виявлення когнітивної дисфункції у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку, а саме, зниження уваги; чутливість методу КВП P300 становила 86%, специфічність – 89%.

5. Поєднання атеросклеротичного стенозу брахіоцефальних артерій із гіпертонічною ангіопатією вірогідно збільшує частоту когнітивних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку (за МоСА-тестом,  $p=0,046$ ), зниження амплітуди піків N2 та P300 когнітивних викликаних потенціалів ( $p=0,001$ ), причому роль вікового чиннику у цього контингенту має менше значення ( $p=0,06$ ), вираженість тривожно-депресивних розладів ( $p=0,043$ ).

6. Прояви професійної дезадаптації у осіб розумової праці з хронічною ішемією головного мозку зареєстровано у 76,8%, їх можна вважати додатковим функціональним критерієм ступеня тяжкості хронічної ішемії головного мозку; частота виявлення професійної дезадаптації переважає у пацієнтів із атеросклеротичним стенозом, найбільш значними є зміни у блоці редукція особистих досягнень (52,7%), порівняно з контрольною групою ( $p=0,012$ ).

7. Критерії запропонованої комплексної методики діагностики когнітивних порушень на основі нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження дозволяють об'єктивізувати оцінку ефективності лікування пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку. Дослідження в динаміці виявило покращення показників когнітивних функцій за даними нейропсихологічного тестування через 3 місяці від початку лікування – у 62,8% пацієнтів, за даними нейрофізіологічної діагностики – у 27,3%; через 6 місяців – у 78,2% та 64,6% пацієнтів відповідно.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При проведенні діагностики помірних когнітивних порушень у пацієнтів із ЦВЗ доцільно використовувати комплекс методів нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження (шкали МоСА, HADS, професійної дезадаптації, дослідження когнітивних викликаних потенціалів P300), УЗДС, МРТ.

2. Лікування пацієнтів із ХІМ з помірними когнітивними порушеннями слід призначати з урахуванням результатів комплексу нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження та проводити оцінку ефективності лікування на підставі контрольного НПТ, НФ обстеження.

3. Рекомендується ширше використовувати метод КВП P300 для виявлення ранніх та прихованих форм КП на тлі ХІМ. При визначенні ступеня відхилення показників КВП: латентності, амплітуди, міжпівкульної асиметрії – враховувати запроповану поправку на вік пацієнта.

4. В якості додаткового критерію оцінки функціонального стану використовувати в діагностиці ХІМ у працівників розумової праці шкалу професійної дезадаптації й, як позитивний ефект лікування, вважати відновлення професійної адаптації.

## ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Клініко–нейрофізіологічна оцінка когнітивних функцій у хворих за хронічної ішемії головного мозку в період відновлення після хірургічного втручання / Л.Л. Чеботарьова, І.В. Степаненко, М.В. Глоба, О.С. Солонович, Л.М. Сулій // Укр. нейрохірург. журнал. — 2014. — №1. — С.10—15.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні клініко-інструментальних досліджень, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці статті до друку).*

2. Чеботарьова Л.Л. Клинико–нейрофизиологическая оценка когнитивных функций в динамике лечения пациентов с хронической ишемией мозга / Л.Л. Чеботарева, Г.К. Червиц, Л. Н. Сулій // Східно–європейський неврол. журнал. — 2015. — №6. — С.38—44.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні клініко-інструментальних досліджень, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці статті до друку).*

3. Чеботарьова Л.Л. Клініко–нейрофізіологічна діагностика когнітивних порушень у осіб з хронічною ішемією головного мозку та професійною дезадаптацією / Л.Л. Чеботарьова, Л.М. Сулій // Укр. журнал з проблем медицини праці. — 2016. — №1(46). — С.62—67.

*(Дисертанткою проведено збір та аналіз первинного матеріалу, статистичну обробку, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку).*

4. Комплексний підхід до оцінки помірних когнітивних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку / Л.Л. Чеботарьова, М.В. Глоба, Л.М. Сулій, Г.К. Червиць // Укр. неврол. журнал. — 2016. — №2. — С.43—49.

*(Дисертанткою самостійно проведені клініко-інструментальні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено статтю до друку).*

5. Чеботарьова Л.Л. Співставлення змін церебральної гемодинаміки з показниками когнітивних викликаних потенціалів у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією / Л.Л. Чеботарьова, Л.М. Сулій, В.В. Ващенко // Зб. наук. Праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2016. — Вип. 25. — С. 262—269.

*(Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні клініко-інструментальних досліджень, аналізі та узагальненні результатів дослідження, підготовці статті до друку).*

6. Пат. №108048 Україна, МПК А 61 В 5/00. Спосіб діагностики хворих з хронічною ішемією головного мозку на етапах нейрохірургічного та реабілітаційного лікування, а саме комплексна методика нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестування (НПТ-КВП) / Чеботарьова Л. Л., Сулій Л. М.; замовник та патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України». — № u 201600909; заявл. 04.02.16; опубл. 24.06.2016, бюл. № 12.

7. Використання когнітивних викликаних потенціалів для об'єктивізації оцінки мнестичних порушень у хворих з цереброваскулярною патологією / Л.Л.

Чеботарьова, В.І. Цимбалюк, Л.Л. Сулій, М.М. Татарчук // Матеріали конференції нейрохірургів України (Судак, АР Крим, 14–16 вересня 2011 р.). С. 59.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

8. Динаміка когнітивних визваних потенціалів у хворих з цереброваскулярними захворюваннями різної тяжкості / І.В. Степаненко, Л.Л. Чеботарьова, О.С. Солонович, Л.М. Сулій, І.Ю. Попова, Т.С. Бондар, Т.А. Лихачова, Д.М. Сапон, А.М. Чеботарьова-Войтенко / Укр. журнал боли. Спец. випуск — 2013. — №3: Вейновские чтения в Украине (Одесса, 10—11 мая, 2013 р.): материалы науч.–практ. конф. с междунар. участ.— С.96.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

9. Оцінка когнітивних функцій у хворих з цереброваскулярною патологією на етапах нейрохірургічного та відновного лікування / Л.Л. Чеботарьова, М.В. Глоба, О.С. Солонович, Л.М. Сулій // Укр. неврол. журнал. — 2013. — №3: Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи, (Київ, 19—20 вересня, 2013 р.): матеріали наук.–практ. конф. з міжнар. участю. — С.164.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

10. Клініко-нейрофізіологічна оцінка когнітивних функцій у хворих з цереброваскулярною патологією в динаміці нейрохірургічного та відновного лікування / Л.Л. Чеботарьова, І.В. Степаненко, Л. М. Сулій, О.С. Солонович // V з'їзд нейрохірургів України, 25—28 червня 2013 р., м. Ужгород. — С. 136.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

11. Чеботарьова Л.Л. Раннє виявлення недементних когнітивних порушень у хворих з хронічною ішемією головного мозку / Л.Л. Чеботарьова, Л.М. Сулій // VI Конгрес ПСЄМФ – XIV з'їзд ВУЛТ 9—10 вересня, 2015, м. Одеса. — С.324.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

12. Чеботарева Л.Л. Клинико-нейрофизиологическая диагностика профессиональной дезадаптации и когнитивных нарушений у людей умственного труда с верифицированной хронической ишемией головного мозга / Л.Л. Чеботарева, Л.Н. Сулий, М.М. Татарчук // XV Юбилейная Всерос. науч.–практ. конф. «Поленовские чтения», 13—15 апреля 2016 г., Санкт–Петербург. — СПб., 2016. — С. 272.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

13. Клініко-нейрофізіологічна оцінка когнітивних порушень та професійної дезадаптації у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку/ Л.М. Сулій, Л.Л. Чеботарьова, М.В. Глоба, Г.К. Червиць // Матеріали 5-ї щорічної наук.–практ.-конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» Буковель, 10—12 березня 2016 р. — С. 162.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

14. Ващенко В.В. Клініко-нейрофізіологічна оцінка церебральної гемодинаміки та когнітивних розладів у хворих з хронічною ішемією головного мозку / В.В. Ващенко, Л.М. Сулій, А.І. Третьякова // VII міжнар. мед. форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». V міжнар. мед. конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 19—21 квітня 2016 р., Київ. — С. 22.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

15. Оцінка когнітивних викликаних потенціалів в динаміці відновного лікування хворих з цереброваскулярними захворюваннями / І.В. Степаненко, Л.Л. Чеботарьова, І.Ю. Попова, Т.С. Бондар, Т.А. Лихачова, Л.М. Сулій // IV Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи 7—8 квітня 2016 р., м. Львів. — С. 72—73.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

16. Динаміка когнітивних викликаних потенціалів в відновному лікуванні хворих на цереброваскулярні захворювання / І. В. Степаненко, Л. Л. Чеботарьова, І. Ю. Попова, Л. М. Сулій, Т.С. Бондар, Т. А. Лихачова // Шостий міждисциплінарний форум «Академія інсульту» 10-11 листопада 2016р., м. Київ. – С.26.

*(Дисертанткою проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистичну обробку, написано тези).*

## АНОТАЦІЯ

**Сулій Л. М.** «Комплексна нейропсихологічна та нейрофізіологічна діагностика когнітивних порушень у хворих з хронічною ішемією головного мозку». – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та отримані нові науково обґрунтовані результати, що забезпечують розв'язання конкретного наукового завдання неврології – удосконалення комплексної методики діагностики ранніх когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку (ХІМ) на основі нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження. В основу роботи покладено дані клініко-нейрофізіологічного та ультрасонографічного дослідження із використанням розробленого діагностичного комплексу у 110 пацієнтів із ХІМ, що знаходились у відділенні нейрореабілітації ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» та відділенні відновного лікування Лікарні для вчених Національної академії наук України у 2013–2016 рр.

На підставі порівняльного аналізу результатів нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження пацієнтів із ХІМ у групах із різним ступенем ураження магістральних артерій голови та шиї (МАГШ) обґрунтовано критерії раннього виявлення когнітивних розладів, об'єктивного визначення їх характеру та тяжкості; доведено, що ступінь відхилення від нормативних значень показників нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження достовірно залежить від: наявності оклюзивно-стенотичної патології МАГШ ( $p=0,01$ ), гіпертонічної ангіопатії (за даними УЗДС) ( $p=0,001$ ), артеріальної гіпертензії ( $p=0,001$ ), зниження систолічної швидкості плинку крові в басейні середньої мозкової та хребтової артерій більше 20% ( $p=0,027$ ), Розроблено модель прогнозування вірогідних відхилень від нормативних значень показників КВП Р300 у пацієнтів з ХІМ з урахуванням чинників ризику когнітивних розладів, у тому числі, ознак професійної дезадаптації, тривоги та депресії.

**Ключові слова:** хронічна ішемія мозку, когнітивні порушення, нейропсихологічне тестування, когнітивні викликані потенціали.

## АННОТАЦІЯ

**Сулий Л. Н.** «Комплексная нейропсихологическая и нейрофизиологическая диагностика когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга». – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

В диссертации представлены теоретическое обобщение и получены новые научно обоснованные результаты, которые обеспечивают решение конкретного научного задания неврологии – усовершенствования комплексной методики диагностики когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга на основе нейропсихологического и нейрофизиологического обследования.

В основу работы положены клиничко-неврологические, нейропсихологические, нейрофизиологические, ультрасонографические, МРТ исследования 110 пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ), которые находились в отделении нейрореабилитации ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» и отделении восстановительного лечения Больницы для ученых Национальной академии наук Украины в 2013-2016 г.г.

Все пациенты с учетом данных ультразвуковой диагностики о наличии стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий были разделены на две группы: с наличием стенотически-окклюзирующих изменений БЦА – 56 пациентов (I клиническая группа) и без признаков стенозирующего атеросклероза по данным УЗДС – 54 пациента (II группа). С учетом возраста, каждую клиническую группу разделили на две подгруппы.

В работе применены методы: клиничко-неврологическое исследование; нейропсихологическое тестирование с использованием шкал для оценки

когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCA), проявлений тревоги и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS), профессиональной адаптации и выгорания, качества жизни пациентов с ХИМ (шкала общей самооценки здоровья – MOS SF-36); нейрофизиологическое исследование, которое включало проведение цифровой электроэнцефалографии (ЭЭГ) с картированием биоэлектрической активности мозга, регистрацию когнитивных вызванных потенциалов Р300 (КВП); ультразвуковое дуплексное сканирование с режимом цветного доплеровского картирования сосудов шеи и головы; нейровизуализирующие – МРТ головного мозга; статистическая обработка данных.

На основе клинико-инструментальных исследований предложен комплекс методов нейропсихологического и нейрофизиологического обследования с целью раннего выявления когнитивных нарушений и профессиональной дезадаптации у пациентов с ХИМ.

Впервые у лиц умственного труда с ХИМ усовершенствована комплексная диагностика недементных нарушений когнитивных функций, профессиональной дезадаптации, степени выраженности профессионального выгорания по определенным блоками; выявлены связь когнитивные расстройства с наличием структурных и гемодинамических изменений в магистральных артериях головы и шеи.

На основании сравнительного анализа пациентов с ХИМ в группах с различной степенью поражения артерий уточнены критерии раннего выявления недементных когнитивных расстройств, объективного определения их характера и тяжести по данным нейропсихологического и нейрофизиологического обследования, оценки структурных и дисциркуляторных нарушений как факторов ХИМ (по данным лучевых методов диагностики: МРТ, УЗДС). Предложены объективные критерии выбора лечения пациентов умственного труда с ХИМ.

Разработана модель прогнозирования возможных отклонений от нормативных значений нейрофизиологических показателей КВП Р300 у пациентов с ХИМ с учетом установленных наиболее значимых факторов риска когнитивных расстройств, а именно: снижение показателей линейной скорости кровотока в бассейне средней мозговой и позвоночной артерий на 20% и более; наличии признаков профессиональной дезадаптации; изменений показателей по Госпитальной шкале тревоги и депрессии. По результатам регрессионного анализа была создана математическая модель с возможностью прогнозирования изменений основных показателей КВП Р300 и прогностическая модель изменений латентного периода Р300 в зависимости от возраста.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, когнитивные расстройства, нейропсихологическое тестирование, когнитивные вызванные потенциалы.

## SUMMARY

**Suliy L. M.** Complex neurophysiologic and neuropsychological testing cognitive impairment among patients with chronic cerebral ischemia – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.15 – nervous diseases. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

The thesis presents a theoretical synthesis and new scientifically confirmed results that provide a solution to a specific scientific task of Neurology – improvement and the introduction of complex methods of diagnosis of cognitive impairment for patients with chronic cerebral ischemia based on the neurophysiologic and neuropsychological testing.

The study is based on clinical and neurophysiologic, ultrasonographic study of 110 patients with chronic cerebral ischemia, which were admitted in the Department of Rehabilitation of the SE «Institute of Neurosurgery. Acad. A. P. Romodanov NAMS of Ukraine» and in the Department of Rehabilitation Treatment for Scientists of the National Academy of Sciences of Ukraine in years 2013-2016.

Based on the clinical and instrumental studies we developed a set of neuropsychological and neurophysiologic methods of testing for early detection of cognitive impairment and vocational maladjustment for patients with chronic cerebral ischemia. Based on a comparative analysis of patients with chronic cerebral ischemia in groups with varying degrees of impairment of Main arteries of the head and neck were established criteria for early detection of non-dement cognitive disorders, objective determination of the nature and severity according to the neuropsychological and neurophysiologic methods of testing, assessment of structural and dyscirculatory disorders like chronic cerebral ischemia factors. Defined objective criteria for selecting individualized treatment of patients with chronic cerebral ischemia, non-dement cognitive disorders.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, neuropsychological testing, cognitive evoked potentials.



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ**

**АГ** – артеріальна гіпертензія  
**БЦА** – брахіоцефальні артерії  
**ВББ** – вертебробазиллярний басейн  
**ВСА** – внутрішня сонна артерія  
**ВЯВ** – внутрішня яремна вена  
**ДЕ** – дисциркуляторна енцефалопатія  
**ЕЕГ** – електроенцефалографія  
**КП** – когнітивні порушення  
**КВП** – когнітивні викликані потенціали  
**ЛШК** – лінійна швидкість кровоплину  
**МАГШ** – магістральні артерії голови та шиї  
**МРТ** – магнітнорезонансна томографія  
**НП** – нейропсихологічне  
**НПТ** – нейропсихологічне тестування  
**НФ** – нейрофізіологічне  
**ПД** – професійна дезадаптація  
**СМА** – середня мозкова артерія  
**ТКДС** – транскраніальне дуплексне сканування  
**УЗДС** – ультразвукове дуплексне сканування  
**ХА** – хребтова артерія  
**ХІМ** – хронічна ішемія мозку  
**ЦВЗ** – цереброваскулярне захворювання