

Т. С. Міщенко, І. М. Нікішкова, В. М. Міщенко, Д. О. Кутіков
КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ХВОРОБІ МАЛИХ СУДИН МОЗКУ

Т. С. Мищенко, И. Н. Никишкова, В. Н. Мищенко, Д. А. Кутиков
Когнитивные нарушения при болезни малых сосудов мозга

T. S. Mishchenko, I. M. Nikishkova, V. M. Mishchenko, D. O. Kutikov
Cognitive impairments in cerebral small vessel disease

Статтю присвячено дослідженню зв'язку когнітивних порушень (КП) з МРТ-маркерами хвороби малих судин (ХМС) мозку, церебральною атрофією (ЦА) та загальним тягарем хвороби. У ретроспективному когортному дослідженні 308 пацієнтів віком від 50 до 85 років (середній вік — $64,54 \pm 0,45$ роки) з МРТ-ознаками ХМС мозку поширеність КП складала 80,19 % ($p < 0,0001$), при цьому виявлені КП не були пов'язаними зі старінням. Найбільш поширеними при ХМС мозку були легкі КП (69,48 %) ($p < 0,0001$), а найменш — тяжкі КП (0,65 %) ($p < 0,0001$). У пацієнтів з легкими КП найбільш поширеними серед маркерів ХМС мозку були «німі» інфаркти мозку — 64,49 % випадків ($p < 0,0001$), у пацієнтів з помірними КП переважали випадки тяжких/глибоких уражень білої речовини — 74,19 % ($p < 0,0001$). При ХМС мозку КП були пов'язаними з тягарем хвороби, збільшення якого призводило до зниження когнітивної продуктивності за Montreal Cognitive Assessment (MoCA) від 24,96 бали при нульовому тягарі до 19,40 балів при 4-бальному ($p < 0,0001$). У пацієнтів з ЦА середній бал за MoCA був на 2,5 бали нижчим, ніж у хворих без ЦА ($22,07 \pm 0,29$ проти $24,63 \pm 0,38$, $p < 0,0001$). При ХМС мозку вірогідність легких КП може бути оціненою за допомогою розробленої нами логіт-моделі з доброю чутливістю (77,57 %) та специфічністю (74,47 %).

Ключові слова: хвороба малих судин мозку, когнітивні порушення, тягар, МРТ-маркери, розширення периваскулярних просторів, лейкоареоз, «німий» інфаркт мозку, церебральний мікрокрововилив, церебральна атрофія

На тлі збільшення тривалості життя визначення механізмів впливу церебральної капілярної дисфункції на когнітивний стан пацієнтів з хворобою малих судин (ХМС) мозку є актуальною проблемою, оскільки у популяції осіб похилого віку поширеність маркерів ХМС мозку (ураження білої речовини, «німі» інфаркти мозку — НІМ, церебральні мікрокрововиливи — цМКВ) є дуже високою: випадки ураження білої речовини мозку можуть спостерігатися у 65—67 %, НІМ — 12—35 %, цМКВ — 9 % [1, 2]. Низка останніх досліджень виявила наявність певного зв'язку між традиційними МРТ-маркерами ХМС мозку і церебральною атрофією, яку вона спричинила, з одного боку, та когнітивними порушеннями, з іншого боку [3—5]. Окрім того, було встановлено наявність незалежного ефекту тягаря ХМС на довготривале когнітивне зниження у пацієнтів з субкорковою васкулярною деменцією [6]. Але характер зв'язку когнітивних порушень з окремими маркерами ХМС

Статья посвящена исследованию связи когнитивных нарушений (КН) с МРТ-маркерами болезни малых сосудов (БМС) мозга, церебральной атрофией (ЦА) и общим бременем болезни. В ретроспективном когортном исследовании 308 пациентов в возрасте от 50 до 85 лет (средний возраст — $64,54 \pm 0,45$ года) с МРТ-признаками БМС мозга распространенность КН составила 80,19 % ($p < 0,0001$), при этом выявленные КН не были связаны со старением. Наиболее распространенными при ХМС мозга были легкие КН (69,48 %) ($p < 0,0001$), наименее — тяжелые КН (0,65 %) ($p < 0,0001$). У пациентов с легкими КН наиболее распространенными среди маркеров БМС были «немые» инфаркты мозга — 64,49 % случаев ($p < 0,0001$), у пациентов с умеренными КН преобладали случаи тяжелых/глубоких поражений белого вещества мозга — 74,19 % ($p < 0,0001$). При БМС мозга КН были связаны с бременем болезни, увеличение которого приводило к снижению когнитивной продуктивности по Montreal Cognitive Assessment (MoCA) от 24,96 бала при нулевом бремени до 19,40 балла при 4-балльном бремени ($p < 0,0001$). У пациентов с ЦА средний балл по MoCA был на 2,5 балла ниже, чем у больных без ЦА ($22,07 \pm 0,29$ против $24,63 \pm 0,38$, $p < 0,0001$). При БМС мозга вероятность легких КН может быть оценена с помощью разработанной нами логит-модели с хорошей чувствительностью (77,57 %) и специфичностью (74,47 %).

Ключевые слова: болезнь малых сосудов мозга, когнитивные нарушения, бремя, МРТ-маркеры, расширение периваскулярных пространств, лейкоареоз, «немой» инфаркт мозга, церебральное микрокрововиливание, церебральная атрофия

мозку, церебральною атрофією, з загальним тягарем ХМС мозку потребує подальшого вивчення для визначення найбільш значимого серед морфоструктурних змін при ХМС мозку чинника ризику когнітивного зниження.

Для оцінювання поширеності та факторів ризику когнітивних порушень (КП) при ХМС головного мозку було проведено ретроспективне когортне дослідження 308 пацієнтів (160 чоловіків, 148 жінок) з хронічною ішемією мозку, без інсульту в анамнезі, віком від 50 до 85 років (середній вік — $64,54 \pm 0,45$ роки), які проходили обстеження та лікування у клініці відділу судинної патології головного мозку ДУ «ІНПН НАМН України» (2011—2014 рр.). Наявність ХМС мозку встановлювали за даними магнітно-резонансної томографії (режим дифузно-зв'язаної візуалізації та FLAIR-режими (матриця = 256×256)) відповідно до стандартів STRIVE (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging for reporting studies in SVD) [7—9]. Тягар ХМС мозку оцінювали у діапазоні від 0 до 4 балів за шкалою «загального бала за ХМС

The article is devoted to an investigation of association of cognitive impairments (CIs) with MRI-markers of cerebral small vessel disease (cSVD), with cerebral atrophy (CA), and with the total cSVD burden. In the retrospective cohort study of 308 patients (from 50 to 85 years old; mean age 64.54 ± 0.45 years) with MRI signs of cSVD, prevalence of CIs was 80.19 % ($p < 0.0001$). Along with these, the revealed CIs were not connected with the patients' ageing. Mild CIs were the most prevalent ones (69.48 %; $p < 0.0001$), whereas severe CIs were the least prevalent ones (0.65 %; $p < 0.0001$). In patients with mild CIs silent brain infarcts were the most prevalent (64.49 %; $p < 0.0001$), in patients with moderate CIs cases of severe/deep white matter lesions were predominant (74.19 %; $p < 0.0001$). In cSVD the CIs were associated with cSVD burden. An increase of the burden score resulted in a decreasing of a cognitive productivity according to Montreal Cognitive Assessment (MoCA) points: from 24.96 of MoCA points in 0 of cSVD burden points to 19.40 of MoCA points in 4 of cSVD burden points ($p < 0.0001$). In patients with CA, the mean MoCA points were lower than ones in patients without CA (22.07 ± 0.29 vs. 24.63 ± 0.38 ; $p < 0.0001$). In cSVD a probability of mild CIs might be assessed by means of the logit-model developed by us with good sensitivity (77.57 %) and good specificity (74.47 %).

Key words: cerebral small vessel disease, cognitive impairments, burden, MRI markers, visible perivascular space, leukoaraiosis, silent brain infarct, cerebral microbleeding, cerebral atrophy

мозку» [8, 10], згідно з якою в 1 бал окремо оцінювали наявність на МРТ: будь-якої кількості цМКВ; НІМ; рПВП (розширення периваскулярних просторів) у 2—4 бали за Semiquantitative scale; гіпо-/гіперінтенсивність білої речовини мозку (МРТ-прояв лейкоареозу — ЛА) у 2—3 бали за Fazekas scale. Нейропсихологічне дослідження стану когнітивних функцій у пацієнтів з ХМС мозку здійснювали за допомогою Montreal Cognitive Assessment (MoCA), яка розроблена спеціально для визначення когнітивного рівня в осіб певної вікової категорії (більш ніж 50 років) [11] та є пристосованою для когнітивного скринінгу пацієнтів з ХМС мозку [4] за тяжкістю КП (легкі — при 18—26 балах, помірні — при 10—17 балах, тяжкі — при менш ніж 10 балів).

Статистичне оброблення даних проведено за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Для оцінювання зв'язку показників ХМС мозку з когнітивними порушеннями було застосовано регресійний аналіз, результати якого подано у вигляді очікування шансів у 95 % з довірчим інтервалом (OR 95 % CI); також було розраховано значення відносного ризику з точністю 95 % випадків та з довірчим інтервалом (RR 95 % CI). Прогностичні моделі для опису вірогідності КП при ХМС мозку (1) було розроблено за допомогою логістичної регресії за рівнянням (2):

$$P_i = \frac{1}{1 + e^{-Z_i}} \quad (1); \quad Z_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j x_j \quad (2),$$

де P_i — вірогідність події для *i*-го пацієнта, Z_i — результат стандартного рівняння регресії, β_0 — вільний член (інтерцепт), x_j — *j*-й предиктор, β_j — *j*-й коефіцієнт предиктора, m — кількість предикторів.

Встановлення найкращого співвідношення показників чутливості (*Se*) та специфічності (*Sp*) логіт-моделі було проведено за допомогою ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic) з подальшим обчисленням інтегрального показника прогностичної ефективності моделі (Area Under Curve — AUC):

$$AUC = \int_0^1 (f(1 - Sp)) dx = \int_0^1 (Se) dx.$$

Таблиця 1. Поширеність когнітивних порушень при різному тягарі ХМС

Когнітивні порушення (за MoCA)	Загальний бал за шкалою тягаря ХМС мозку									
	0 балів (n = 107)		1 бал (n = 71)		2 бали (n = 66)		3 бали (n = 44)		4 бали (n = 20)	
	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %
відсутні	57	53,27 ± 4,85	4	5,63 ± 2,76	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00
легкі	48	44,86 ± 4,83	59	83,10 ± 4,48	54	81,82 ± 4,78	40	90,91 ± 4,38	13	65,00 ± 10,94
помірні	2	1,87 ± 1,32	8	11,27 ± 3,78	12	18,18 ± 4,78	3	6,82 ± 3,84	6	30,00 ± 10,51
тяжкі	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00	1	2,27 ± 2,27	1	5,00 ± 5,00
Середній бал	107	24,96 ± 0,24	71	23,01 ± 0,36	66	21,48 ± 0,51	44	22,18 ± 0,57	20	19,40 ± 1,21

Примітки. Тут і далі: *n* — кількість пацієнтів; *M* — середнє арифметичне; *m* — похибка

Результати регресійного аналізу підтвердили вплив тягаря ХМС мозку на стан когнітивних функцій. Тягар ХМС мозку від 1 до 3 балів збільшує відносний ризик легких КП від 1,27 (95 % CI 1,10—1,46) до 1,38 (95 % CI 1,21—1,57). Ризик розвитку помірних КП збільшує 2-бальний (RR 2,32; 95 % CI 1,19—2,48) та 4-бальний (RR 3,46; 95 % CI 1,60—7,44) тягар ХМС мозку.

Окрім зв'язку стану когнітивних функцій пацієнтів з ХМС мозку з тягарем хвороби, було також досліджено внесок кожного з МРТ-маркерів ХМС мозку у розвиток

Якість прогностичної цінності моделі оцінювали за міжнародною експертною шкалою М. Н. Zweig, G. Campbell [12]. Середньозважену вірогідність морфоструктурних змін мозку було розраховано за формулою:

$$\bar{p} = \sum_{i=1}^n w_i p_i$$

де w_i — частка пацієнтів з *i*-комбінацією, p_i — вірогідність події у пацієнтів з *i*-комбінацією.

Тестування 308 пацієнтів з ХМС мозку за допомогою MoCA виявило, що у 61 хворого (19,81 %) з середнім балом за MoCA 27,39 ± 0,38 були відсутні будь-які когнітивні порушення; у 214 хворих (69,48 %) з 23,35 ± 0,08 балами за MoCA спостерігалися легкі КП, у 31 хворих (10,06 %) з 13,77 ± 0,36 балами — помірні КП, у 2 пацієнтів (0,65 %) з 8,00 ± 0,00 балами — тяжкі КП. За віком хворі без КП не відрізнялися від пацієнтів з легкими та помірними КП (64,38 ± 0,96; 64,80 ± 0,55 та 62,61 ± 1,40 роки, відповідно), тоді як два пацієнти з тяжкими КП мали вірогідно більший вік порівняно з усіма іншими (71,50 ± 0,50 роки) ($p < 0,001$).

Дані про існування незалежного ефекту тягаря ХМС на довготривале когнітивне зниження у пацієнтів з субкорковою васкулярною деменцією [6] зумовили важливість визначення зв'язку між загальним балом тягаря ХМС мозку та балом за MoCA. Докладний аналіз продемонстрував, що у пацієнтів з 0-вим тягарем ХМС мозку середній бал за MoCA був на 2—3 бали вищим, ніж у хворих з 1—3 балами за тягарем хвороби ($p < 0,005$) та на 5 балів вищим, ніж у хворих з 4-бальним тягарем ($p < 0,001$) (табл. 1). Пацієнти з тягарем ХМС мозку від 1 до 3 балів вірогідно не відрізнялися між собою за показниками когнітивної продуктивності за MoCA, за результатами якої мали середній бал від 23 до 21,5 балів і, відповідно, у цих хворих найпоширенішими були легкі КП (від 81 % до 91 % випадків). Наявність одразу усіх 4-х маркерів ХМС мозку (4 бали) зменшувала середній бал за MoCA до 19,4 балів та збільшувала частку хворих з помірними КП до 30 % (див. табл. 1). Коефіцієнт кореляції між загальним балом за шкалою тягаря та середнім балом за MoCA склав $r = -0,44$.

когнітивних порушень, оскільки у багатьох дослідженнях було показано, що наявність НІМ, помірного/тяжкого ступеня ураження білої речовини мозку, кіркової атрофії певним чином корелює з виконанням когнітивних тестів [3—5; 13—15]. Найпоширенішими серед маркерів ХМС мозку у пацієнтів з легкими КП були НІМ ($p < 0,0001$), які спостерігалися у двох третин цих хворих, а випадки тяжких/глибоких уражень білої речовини (лейкоареоз у 2—3 бали за Fazekas scale) переважали у пацієнтів з помірними КП, $p < 0,0001$ (табл. 2).

Таблиця 2. Поширеність когнітивних порушень при різних маркерах ХМС

Морфоструктурні зміни	Когнітивні порушення (за MoCA)							
	відсутні (n = 61)		легкі (n = 214)		помірні (n = 31)		тяжкі (n = 2)	
	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %
рПВП	60	98,36 ± 1,64	198	92,52 ± 1,80	28	90,32 ± 5,40	2	100,00 ± 0,00
рПВП(2—4)	1	1,64 ± 1,64	73	34,11 ± 3,25	19	61,29 ± 8,89	2	100,00 ± 0,00
ЛА	1	1,64 ± 1,64	161	75,23 ± 2,96	29	93,55 ± 4,49	2	100,00 ± 0,00
ЛА(2—3)	1	1,64 ± 1,64	90	42,06 ± 3,38	23	74,19 ± 7,99	2	100,00 ± 0,00
НІМ	0	0,00 ± 0,00	138	64,49 ± 3,28	14	45,16 ± 9,09	2	100,00 ± 0,00
цМКВ	2	3,28 ± 2,30	38	17,76 ± 2,62	9	29,03 ± 8,29	1	50,00 ± 50,00

Примітки. Тут і далі: рПВП — розширення периваскулярних просторів (усі випадки); рПВП(2—4) — розширення периваскулярних просторів у 2—4 бали за Semiquantitative scale; ЛА — лейкоареоз (усі випадки); ЛА(2—3) — лейкоареоз у 2—3 бали за Fazekas scale

У пацієнтів з ХМС мозку відносний ризик легких КП при наявності НІМ складав 1,82 (95 % CI 1,53—2,15). Ризик помірних КП збільшувала наявність усіх маркерів за винятком НІМ: при ЛА — у 4,76 (95 % CI 2,20—10,29), при рПВП — у 3,55 (95 % CI 1,80—7,01), при цМКВ — у 2,11 (95 % CI 1,03—4,31) (табл. 3). Тобто, не тільки кількість маркерів ХМС мозку (тягар хвороби), але й якість цих маркерів є пов'язаною з когнітивними зниженням у пацієнтів з ХМС мозку.

Додатковими діагностичними МРТ-предикторами розвитку деменції у пацієнтів з ХМС мозку протягом 5 років з встановлення діагнозу, за даними деяких авторів, є також цілісність білої та сірої речовин, які оточують уражені малі судини [16, 17]. Тобто, окрім 4 маркерів ХМС мозку, безпосередній вплив на когнітивні функції має церебральна атрофія, відносний ризик розвитку якої, за нашими даними, при ХМС мозку збільшується

у 2,5 рази (95 % CI 2,18—2,87). В дослідженій когорті 308 пацієнтів з ХМС мозку у 185 хворих (60 %) було виявлено ЦА, при цьому атрофічні зміни мозку вірогідно не були пов'язаними з віком хворих [18]. Порівняльний аналіз результатів нейропсихологічного дослідження пацієнтів з ЦА та без неї показав, що середній бал за MoCA у пацієнтів з ЦА був на 2,5 бали нижчим, ніж у хворих без ЦА: 22,07 ± 0,29 проти 24,63 ± 0,38, $p < 0,0001$ (табл. 4). З 214 пацієнтів з легкими КП ознаки ЦА було виявлено у 161 хворого (75,23 ± 2,96 %), а з 31 пацієнта з помірними КП — у 22 осіб (70,97 ± 8,29 %). При цьому, незалежно від тяжкості КП, поширеність кіркової ЦА була приблизно однаковою — 45—50 % випадків.

Наявність церебральної атрофії підвищувала відносний ризик легких когнітивних порушень у пацієнтів з ХМС мозку у 2 рази (95 % CI 1,64—2,49), а помірних КП — у 1,6 рази (95 % CI 0,77—3,41) (табл. 5).

Таблиця 3. Зв'язок когнітивних порушень з маркерами ХМС мозку

Маркери ХМС мозку	Легкі КП		Помірні КП	
	OR 95 % (CI)	RR 95 % (CI)	OR 95 % (CI)	RR 95 % (CI)
рПВП	0,55 (0,18—1,69)	0,86 (0,68—1,08)	0,61 (0,17—2,21)	0,65 (0,22—1,95)
рПВП(2—4)	1,69 (0,97—2,95) ¹	1,16 (1,00—1,34)	4,19 (1,94—9,04) ³	3,55 (1,80—7,01)
ЛА	5,89 (3,47—9,98) ³	1,81 (1,47—2,23)	9,99 (2,34—42,71) ³	8,64 (2,10—35,54)
ЛА(2—3)	1,90 (1,12—3,22) ²	1,20 (1,04—1,39)	5,69 (2,45—13,21) ³	4,76 (2,20—10,29)
НІМ	8,85 (4,83—16,23) ³	1,82 (1,53—2,15)	0,81 (0,38—1,70)	0,82 (0,42—1,61)
цМКВ	1,48 (0,73—2,97) ³	1,11 (0,93—1,33)	2,35 (1,01—5,47) ²	2,11 (1,03—4,31)

Примітки. OR — відношення шансів; RR — відносний ризик; CI — довірчий інтервал; ¹ — $p < 0,003$; ² — $p < 0,001$; ³ — $p < 0,0001$

Таблиця 4. Поширеність когнітивних змін при ХМС мозку у пацієнтів з церебральною атрофією та без неї

Когнітивні порушення, бали	Загальна група (n = 308)		Пацієнти без ЦА (n = 123)		Пацієнти с ЦА (n = 185)	
	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %
відсутні (27—30)	61	19,81 ± 2,27	61	49,59 ± 4,53	0	0,00 ± 0,00 ¹
легкі (18—26)	214	69,48 ± 2,63	53	43,09 ± 4,48	161	87,03 ± 2,48 ¹
помірні (10—17)	31	10,06 ± 1,72	9	7,32 ± 2,36	22	11,89 ± 2,39
тяжкі (< 10)	2	0,65 ± 0,46	0	0,00 ± 0,00	2	1,08 ± 0,76

Примітка: ¹ — $p < 0,0001$ — відмінність від пацієнтів без ЦА

Таблиця 5. Зв'язок когнітивних змін при ХМС мозку у пацієнтів з церебральною атрофією та без неї

Когнітивні порушення, бали	Церебральна атрофія		
	OR 95 % CI	<i>p</i>	RR 95 % CI
легкі (18—26)	8,86 (5,07—15,48)	< 0,00001	2,02 (1,64—2,49)
помірні (10—17)	1,71 (0,76—3,85)	0,028	1,63 (0,77—3,41)

Усі вищенаведені дані дозволили висунути припущення про можливість обчислення вірогідності когнітивного зниження у пацієнтів з ХМС мозку за допомогою МРТ-маркерів цієї хвороби, а також за МРТ-ознаками ЦА. Результати логістичної регресії продемонстрували, що розмір дослідженої нами когорти пацієнтів за маркерами ХМС мозку та ЦА дозволяє розробити адекватні логіт-моделі для прогнозування ймовірності легких КП. Логіт-моделі для помірних КП на тлі високої прогностичної цінності та специфічності мали дуже низьку чутливість через малу кількість випадків цих ступенів когнітивного зниження у дослідженій когорті хворих.

Оскільки дизайн обліку випадків рПВП та ЛА може впливати на прогностичну цінність, чутливість та специфічність моделі [18], було розроблено 2 логіт-моделі, які, однак, практично не відрізнялися одна від одної за зазначеними показниками. Наприклад, при включенні до рівняння логіт-моделі усіх випадків рПВП та ЛА (модель 1а):

$$Z_i = -0,37 + 0,05(\text{рПВП}) + 0,06(\text{ЛА}) + 1,37(\text{НІМ}) + (-1,04)(\text{цМКВ}) + 1,48(\text{ЦА}),$$

де $\beta_0 = -0,37$ — інтерцепт.

При точці відсічення 0,5 показник прогностичної цінності логіт-моделі склав 87,47 %, чутливості — 77,57 %, специфічності — 74,47 %, рівень значущості за тестом Хосмера — Лемешева — 9,9 (рис. 1А).

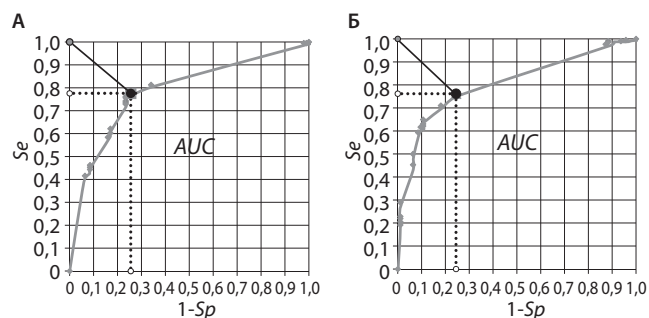


Рис. 1. ROC-крива логіт-моделі 1а (А) та логіт-моделі 1б (Б) AUC — інтегральний показник прогностичної ефективності моделі; Se — чутливість; Sp — специфічність

При включенні до рівняння логіт-моделі лише випадків помірнього/тяжкого рПВП та глибокого/нерегулярного ЛА, що збільшували тягар ХМС мозку (модель 1б):

$$Z_i = -0,22 + (-0,60)(\text{рПВП}) + (-1,73)(\text{ЛА}2-3) + 1,29(\text{НІМ}) + (-0,93)(\text{цМКВ}) + 3,13(\text{ЦА}),$$

де $\beta_0 = -0,22$ — інтерцепт, рПВП(2—4) — випадки помірнього/тяжкого рПВП; ЛА(2—3) — випадки глибокого/нерегулярного ЛА.

При точці відсічення 0,5 показник прогностичної цінності логіт-моделі склав 89,34 %, чутливості — 76,17 %, специфічності — 75,53 %, рівень значущості за тестом Хосмера — Лемешева — 12,97 (рис. 1Б).

Згідно з логіт-моделлю 1а, вірогідність легких КП збільшується до 92—93 % при наявності у хворого одночасно НІМ і ЦА, а також при приєднанні до цього сполучення ЛА та/або рПВП (рис. 2). Включення до рівняння лише випадків помірнього/тяжкого рПВП та глибокого/нерегулярного ЛА (логіт-модель 1б) відбилося на якості прогнозування легких КП, внаслідок зниження у рази значущості ЛА та рПВП як таких, при цьому значущість поєднання НІМ з ЦА як маркера легких КП підвищилася до 99 % (рис. 2).

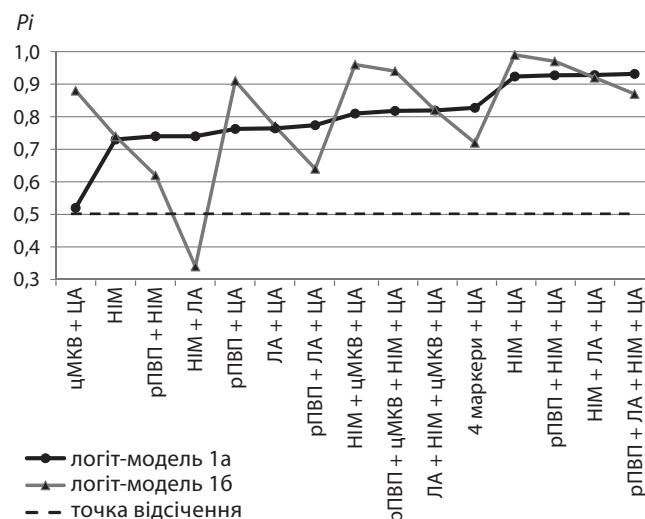


Рис. 2. Вірогідності легких КП при морфоструктурних змінах у пацієнтів з ХМС мозку (за логіт-моделями 1а та 1б)

P_i — вірогідність легких КП для *i*-го пацієнта

Отже, проведене дослідження показало, що поширеність когнітивних змін серед пацієнтів з ХМС мозку складала 80,19 % ($p < 0,0001$), при цьому виявлені зміни не були пов'язаними зі старінням. Найбільш поширеними при ХМС мозку були легкі КП (69,48 %) ($p < 0,0001$), а найменш — тяжкі КП (0,65 %) ($p < 0,0001$). Когнітивні порушення при ХМС мозку є пов'язаними з тягарем хвороби, збільшення якого призводить до зниження когнітивної продуктивності за МоСА від 24,96 балів при нульовому тягарі до 19,40 балів при 4-бальному ($p < 0,0001$).

У пацієнтів з ХМС мозку найбільшу значущість з погляду розвитку когнітивного зниження мали НІМ та ЛА, при цьому ЛА легкого ступеня був асоційованим з легкими КП (OR 7,28; 95 % CI 3,04—17,46) ($p < 0,0001$), а помірний/тяжкий — з помірними КП (OR 5,69; 95 % CI 2,45—13,21) ($p < 0,0001$). Наявність атрофічних змін мозку збільшувала відносний ризик легких КП у пацієнтів з ХМС мозку у 2 рази (95 % CI 1,64—2,49). У пацієнтів з ХМС мозку МРТ-ознаки НІМ та ЦА є маркерами легких КП, а наявність помірнього/тяжкого ЛА та цМКВ — предикторами помірнього когнітивного зниження. При ХМС мозку вірогідність легких КП може бути оціненою за наявністю певних маркерів хвороби та МРТ-ознак ЦА за допомогою логіт-моделі за відповідним рівнянням. Отже, у пацієнтів з ХМС мозку проведення МРТ-дослідження дозволяє не тільки встановити наявність та тяжкість хвороби, але й визначити ризики розвитку когнітивних порушень. У підсумку МРТ-ознаки ХМС мозку та ЦА можуть у перспективі слугувати для визначення вірогідності розвитку судинної деменції, бути предикторами та маркерами її розвитку та перебігу.

Список літератури

1. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study / S. E. Vermeer, P. J. Koudstaal, M. Oudkerk [et al.] // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 21—25.
2. Incompleteness of the circle of Willis correlates poorly with imaging evidence of small vessel disease. A population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project) / [O. H. Del Brutto, R. M. Mera, M. Zambrano, J. Lama] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015. Vol. 24. No. 1. P. 73—77.
3. Structural network connectivity and cognition in cerebral small vessel disease / A. M. Tuladhar, E. van Dijk, M. P. Zwiers [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* 2016. Vol. 37. No. 1. P. 300—310.
4. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal cognitive assessment but not with Mini Mental State Examination performances: vascular mild cognitive impairment Tuscany study / M. Pasi, E. Salvadori, A. Poggesi [et al.] // *Stroke*. 2015. Vol. 46. No. 1. P. 262—264.
5. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study / A. J. Lawrence, B. Patel, R. G. Morris [et al.] // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. No. 4. doi: 10.1371/journal.pone.0061014.
6. Effects of amyloid and vascular markers on cognitive decline in subcortical vascular dementia / B. S. Ye, S. W. Seo, J. H. Kim [et al.] // *Neurology*. 2015. Vol. 85. No. 19. P. 1687—1693.
7. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J. M. Wardlaw, E. E. Smith, G. J. Biessels [et al.] // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12. P. 822—838.
8. Rationale, design and methodology of the image analysis protocol for studies of patients with cerebral small vessel disease and mild stroke / M. del C. Valdés Hernández, P. A. Armitage, M. J. Thrippleton [et al.] // *Brain Behav.* 2015. Vol. 5. No. 12. e00415.
9. Application of diffusion tensor imaging parameters to detect change in longitudinal studies in cerebral small vessel disease / E. A. Zeestraten, P. Benjamin, C. Lambert [et al.] // *PLoS One* 2016. Vol. 11. No. 1. e0147836.
10. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden / J. Staals, S. D. Makin, F. N. Doubal [et al.] // *Neurology*. 2014. Vol. 83. No. 14. P. 1228—1234.
11. MoCA: Montreal Cognitive Assessment [Electronic Resource]. Mode of access : URL : www.mocatest.org.
12. Zweig M. H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // *Clinical Chemistry*. 1993. Vol. 39. No. 4. P. 561—577.
13. Synergistic effects of ischemia and β -amyloid burden on cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment / M. J. Lee, S. W. Seo, D. L. Na [et al.] // *JAMA Psychiatry* 2014. Vol. 71. No. 4. P. 412—422.
14. Baseline predictors of cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease / A. V. Pavlovic, T. Pekmezovic, G. Tomic [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* 2014. Vol. 42. Suppl. No. 3. P. 37—43.
15. Periventricular white matter hyperintensities and the risk of dementia: a CREDOS study / S. Kim, S. H. Choi, Y. M. Lee [et al.] // *Int. Psychogeriatr.* 2015. Vol. 27. No. 12. P. 2069—2077.
16. White matter and hippocampal volume predict the risk of dementia in patients with Cerebral Small Vessel Disease: The RUN DMC Study / I. W. van Uden, H. M. van der Holst, A. M. Tuladhar [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* 2015. Vol. 49. No. 3. P. 863—873.
17. Diffusion tensor imaging of the hippocampus predicts the risk of dementia; the RUN DMC study / I. W. van Uden, A. M. Tuladhar, H. M. van der Holst [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* 2016. Vol. 37. No. 1. P. 327—337.
18. Церебральна атрофія при хворобі малих судин мозку / [Т. С. Міщенко, І. М. Нікішкова, В. М. Міщенко, Д. О. Кутіков] // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 8 (86). С. 13—19.

Надійшла до редакції 25.07.17 р.

МІЩЕНКО Тамара Сергіївна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу судинної патології головного мозку Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: mishchenko11@ukr.net

НІКІШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу нейропсихокібернетики ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

МІЩЕНКО Владислав Миколайович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу нейропсихокібернетики ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: 1976mv@ukr.net

КУТІКОВ Дамір Олександрович, студент медичного факультету Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: [damirkut@gmail.com](mailto:damikrut@gmail.com)

MISHCHENKO Tamara, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Brain Vascular Pathology Department of the "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" State Institution ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: mishchenko11@ukr.net

NIKISHKOVA Iryna, MSc, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocytbernetics of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

MISHCHENKO Vladyslav, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocytbernetics of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net

KUTIKOV Damir, Undergraduate Student of the Faculty of Medicine of the V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [damirkut@gmail.com](mailto:damikrut@gmail.com)