

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ  
ЧОРНОМОРСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ПЕТРА  
МОГИЛИ

Кваліфікаційна наукова  
робота на правах рукопису

**ВІКАРЕНКО МАРИНА СЕРГІЇВНА**

УДК 616.831-005.4-036.882-037:616-073.432.19

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ ДРІБНИХ СУДИН У**  
**ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ВРАХУВАННЯМ ДАНИХ**  
**УЛЬТРАСОНОГРАФІЧНОГО СКРИНІНГУ**

**22 охорона здоров'я**

**222 – медицина**

подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 М.С. Вікарєнко

Науковий керівник: Храмцов Денис Миколайович, доктор медичних наук,  
доцент

**Миколаїв – 2026**

## АНОТАЦІЯ

Вікаренко М.С. Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин у хворих похилого віку із врахуванням даних ультрасонографічного скринінгу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, 2026.

Метою дослідження є розробка системи прогнозування перебігу хвороби дрібних судин у хворих похилого віку із врахуванням даних ультрасонографічного скринінгу.

Дослідження виконано на базі клінічних закладів півдня України у 2020-2025 роках та включало ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із ознаками ХДС ГМ, а також проспективне клінічне обстеження хворих похилого віку. Усі пацієнти проходили комплексне клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування із застосуванням валідованих шкал (MMSE, MoCA, DAT, шкал депресії та апатії), ультразвукове дослідження магістральних і внутрішньомозкових судин, а також нейровізуалізацію відповідно до стандартів STRIVE.

У ході дослідження вперше проведено комплексну оцінку поширеності ХДС ГМ серед населення півдня України з урахуванням вікових і гендерних характеристик. Показано, що з віком відбувається не лише зростання частоти нейровізуалізаційних ознак ХДС, але й зміна клінічного профілю захворювання — від відносно ізольованих когнітивних порушень до багатокомпонентного синдрому з моторно-вестибулярними, емоційно-поведінковими та вегетативними проявами. Встановлено, що клінічний перебіг ХДС у значної частини пацієнтів має гетерогенний характер, що унеможливорює універсальний підхід до діагностики та прогнозування.

За даними ретроспективного аналізу 300 пацієнтів з верифікованою хворобою дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) середній вік становив  $63,7 \pm 0,4$  року (42–78 р.), чоловіки складали 58,0 % (174 особи), жінки — 42,0 %

(126 осіб). У проспективній когорті ( $n = 78$ ) середній вік становив  $70,2 \pm 0,9$  року, з переважанням жінок (56,4 %). Понад 60 % обстежених були старші 70 років. Найбільш поширеними коморбідними станами були артеріальна гіпертензія (89,3 %), ішемічна хвороба серця (48,3 %), цукровий діабет 2 типу (19,0 % ретроспективно, 25,6 % проспективно) та ожиріння (21,0 % та 23,1 % відповідно).

Суттєвим результатом роботи стало виділення клінічних фенотипів перебігу ХДС ГМ, які відрізняються домінуванням когнітивно-астенічних, моторно-координаційних або емоційно-поведінкових розладів. Показано, що ці фенотипи мають різні патерни внутрішньомозкової гемодинаміки та різну швидкість прогресування, що підтверджує доцільність персоналізованого підходу до ведення таких пацієнтів.

Встановлено, що провідними клінічними синдромами при ХДСГМ є когнітивні та астенічні порушення: зниження пам'яті (66,0 % проти 23,0 % у контролі,  $\chi^2 \approx 87$ ,  $p < 0,0001$ ), нестійкість і запаморочення (58,7 % проти 19,0 %,  $\chi^2 \approx 83$ ,  $p < 0,0001$ ), підвищена втомлюваність (53,7 % проти 27,0 %,  $\chi^2 \approx 30$ ,  $p < 0,0001$ ), головний біль (36,3 % проти 17,0 %,  $\chi^2 \approx 15$ ,  $p = 0,0001$ ). Судинна хода з ризиком падінь реєструвалась у 28,2 % проспективної вибірки. Емоційно-мотиваційні розлади представлені апатією (30–40 %) та депресією (23,1 %), причому апатія мала незалежний вплив на когнітивні показники, тоді як депресія такого впливу не виявляла.

Дуплексне сканування брахіоцефальних судин у пацієнтів з ХДСГМ виявило підвищення  $RI > 0,70$  у 50,6 %, гіпоплазію внутрішньої сонної артерії у 12,6 %, стеноз  $< 50$  % у 15,8 %. За даними транскраніальної доплерографії, у групі з  $PI \leq 1,2$  зберігався  $V_{diast} > 35$  см/с,  $RI \leq 0,6$  та нормальна фазність кривої; у групі з  $PI > 1,2$  відзначались зниження  $V_{diast} (< 25–30$  см/с),  $RI > 0,65$ , втрата фазності та сплюснення кривої кровотоку.

У пацієнтів з  $PI \leq 1,1$  середній MMSE складав  $27,7 \pm 0,1$  бала, MoCA —  $23,7 \pm 0,1$  бала; при  $PI > 1,1$  —  $25,0 \pm 0,1$  і  $21,8 \pm 0,1$  бала відповідно; при  $PI > 1,3$  спостерігалось зниження до  $23,2 \pm 0,3$  і  $21,2 \pm 0,3$  бала. Встановлено сильну

кореляцію між MoCA і PI ( $r = -0,68$ ), MMSE і Vdiast ( $r = 0,53$ ). Високий PI асоціювався з гіршими результатами Grooved Pegboard Test ( $96,4 \pm 0,5$  с для домінантної руки проти  $83,2 \pm 0,5$  с при  $PI \leq 1,1$ ,  $p < 0,01$ ) і зниженням дивергентного мислення за тестом DAT ( $60,3 \pm 0,9$  проти  $73,8 \pm 0,5$  балів,  $t = 10,1$ ,  $p < 0,0001$ ).

Показано, що при  $PI > 1,2$  у поєднанні з MoCA  $< 22$  балів та DAT  $< 65$  балів є ризик швидкого прогресування з поглибленням когнітивного дефіциту, особливо при Fazekas  $\geq 2$ , GCA  $\geq 2$ , BFI  $> 1,6$ , RI  $> 0,65$  і втраті фазності. Пацієнти з такими ознаками мали вищу частоту апатії, зниження моторної ініціативи та погіршення прецизійної моторики (ARAT  $\leq 49,5$  балів). У підгрупі з  $PI \leq 1,1$ , MoCA  $> 24$  та DAT  $\geq 70$  балів когнітивний статус залишався стабільним протягом усього періоду спостереження.

Особливу увагу в роботі приділено зв'язку когнітивних порушень із параметрами церебрального кровотоку. Продемонстровано, що зниження показників MoCA, MMSE та DAT корелює не лише з вираженістю лейкоареозу чи атрофії, але й з підвищенням індексу пульсації та зменшенням діастолічної швидкості кровотоку в основних внутрішньомозкових артеріях. Ці дані свідчать про те, що когнітивне погіршення при ХДС має чітке гемодинамічне підґрунтя, яке може бути виявлене ще до розвитку тяжких структурних змін.

Вперше розроблено та статистично обґрунтовано прогностичні критерії перебігу ХДС ГМ, що базуються на поєднанні ультразвукових і нейропсихологічних показників. Встановлено, що комбінація підвищеного індексу пульсації, зниження діастолічної швидкості кровотоку та знижених балів за шкалами MoCA і DAT є високоспецифічним предиктором швидкого прогресування когнітивного дефіциту. Таким чином, запропоновано функціональну модель прогнозування, яка дозволяє стратифікувати пацієнтів за ризиком ще на доклінічному або ранньому клінічному етапі.

На підставі отриманих результатів авторкою розроблено покроковий алгоритм діагностики та ведення пацієнтів із ХДС ГМ, що включає етапи первинного ультрасонографічного скринінгу, оцінки когнітивного статусу,

визначення показань до нейровізуалізації та формування індивідуальної терапевтичної стратегії. Запропонований алгоритм орієнтований на практичні потреби неврологів, лікарів загальної практики, геріатрів і може бути інтегрований у роботу мультидисциплінарних команд.

Практична значущість роботи полягає в обґрунтуванні транскраніальної доплерографії як доступного, економічно доцільного та прогностично інформативного інструменту скринінгу ХДС ГМ.

Ключові слова: цереброваскулярна хвороба, хвороба дрібних судин, ангіопатія, церебральна мікроангіопатія, цереброваскулярна дисфункція, нейровізуалізація, лейкоареоз, транскраніальне доплерометричне ультразвукове дослідження, когнітивна дисфункція/когнітивні порушення, депресія, апатія, ожиріння, цереброваскулярне старіння, діагностика, прогнозування

## ANNOTATION

Vikarenko M.S. Prognostication of the course of cerebral small vessel disease in elderly patients with consideration of ultrasonographic screening data. – *Qualifying scientific work submitted as a manuscript*. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 “Medicine”. – Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, 2026.

The aim of the study was to develop a system for predicting the course of cerebral small vessel disease (CSVD) in elderly patients, taking into account data obtained from ultrasonographic screening.

The study was conducted at clinical institutions in southern Ukraine in 2020-2025 and included a retrospective analysis of medical records of patients with verified CSVD, as well as a prospective clinical examination of elderly patients. All participants underwent comprehensive neurological examination, neuropsychological testing using validated scales (MMSE, MoCA, DAT, depression and apathy scales), ultrasound examination of extracranial and intracranial vessels, and neuroimaging in accordance with STRIVE standards.

In the course of the study, a comprehensive assessment of CSVD prevalence among the population of southern Ukraine was performed for the first time, taking into account age and sex characteristics. It was demonstrated that ageing is associated not only with an increased frequency of neuroimaging signs of CSVD but also with a transformation of the clinical profile of the disease—from relatively isolated cognitive impairment to a multicomponent syndrome involving motor–vestibular, emotional–behavioral, and autonomic manifestations. The clinical course of CSVD was shown to be heterogeneous in a substantial proportion of patients, which precludes a universal approach to diagnosis and prognostication.

According to the retrospective analysis of 300 patients with verified CSVD, the mean age was  $63.7 \pm 0.4$  years (range 42–78 years); men accounted for 58.0% ( $n = 174$ ) and women for 42.0% ( $n = 126$ ). In the prospective cohort ( $n = 78$ ), the mean age was  $70.2 \pm 0.9$  years, with a predominance of women (56.4%). More than 60% of examined patients were older than 70 years. The most prevalent comorbid conditions were arterial hypertension (89.3%), ischemic heart disease (48.3%), type 2 diabetes mellitus (19.0% retrospectively, 25.6% prospectively), and obesity (21.0% and 23.1%, respectively).

A significant result of the study was the identification of clinical phenotypes of CSVD, differing in the predominance of cognitive–asthenic, motor–coordination, or emotional–behavioral disorders. These phenotypes were shown to be associated with different patterns of intracerebral hemodynamics and different rates of disease progression, supporting the feasibility of a personalized approach to patient management.

It was established that the leading clinical syndromes in CSVD are cognitive and asthenic disorders, including memory impairment (66.0% vs. 23.0% in controls,  $\chi^2 \approx 87$ ,  $p < 0.0001$ ), unsteadiness and dizziness (58.7% vs. 19.0%,  $\chi^2 \approx 83$ ,  $p < 0.0001$ ), increased fatigability (53.7% vs. 27.0%,  $\chi^2 \approx 30$ ,  $p < 0.0001$ ), and headache (36.3% vs. 17.0%,  $\chi^2 \approx 15$ ,  $p = 0.0001$ ). A vascular gait pattern associated with increased fall risk was observed in 28.2% of the prospective cohort. Emotional–motivational disorders were represented by apathy (30–40%) and depression (23.1%),

with apathy exerting an independent negative effect on cognitive performance, whereas depression did not demonstrate such an effect.

Duplex scanning of the brachiocephalic arteries in patients with CSVD revealed increased resistance index ( $RI > 0.70$ ) in 50.6%, internal carotid artery hypoplasia in 12.6%, stenosis  $< 50\%$  in 15.8. According to transcranial Doppler ultrasonography, patients with  $PI \leq 1.2$  demonstrated preserved diastolic flow velocity ( $V_{diast} > 35$  cm/s),  $RI \leq 0.6$ , and normal waveform phasicity; in contrast, patients with  $PI > 1.2$  showed reduced  $V_{diast}$  ( $< 25\text{--}30$  cm/s),  $RI > 0.65$ , loss of phasicity, and flattening of the flow waveform.

In patients with  $PI \leq 1.1$ , mean MMSE score was  $27.7 \pm 0.1$ , and MoCA score was  $23.7 \pm 0.1$ ; in those with  $PI > 1.1$ , the corresponding values were  $25.0 \pm 0.1$  and  $21.8 \pm 0.1$ , respectively. When  $PI > 1.3$ , scores further declined to  $23.2 \pm 0.3$  (MMSE) and  $21.2 \pm 0.3$  (MoCA). A strong correlation was identified between MoCA and  $PI$  ( $r = -0.68$ ) and between MMSE and  $V_{diast}$  ( $r = 0.53$ ). Elevated  $PI$  was associated with poorer performance on the Grooved Pegboard Test ( $96.4 \pm 0.5$  s for the dominant hand vs.  $83.2 \pm 0.5$  s at  $PI \leq 1.1$ ,  $p < 0.01$ ) and with reduced divergent thinking as measured by the DAT ( $60.3 \pm 0.9$  vs.  $73.8 \pm 0.5$  points;  $t = 10.1$ ,  $p < 0.0001$ ).

It was demonstrated that  $PI > 1.2$  combined with MoCA  $< 22$  points and DAT  $< 65$  points is associated with a high risk of rapid progression and worsening cognitive deficit, particularly in the presence of Fazekas score  $\geq 2$ , GCA  $\geq 2$ , BFI  $> 1.6$ ,  $RI > 0.65$ , and loss of waveform phasicity. Patients with these characteristics showed a higher prevalence of apathy, reduced motor initiative, and deterioration of fine motor skills (ARAT  $\leq 49.5$  points). In contrast, in the subgroup with  $PI \leq 1.1$ , MoCA  $> 24$ , and DAT  $\geq 70$  points, cognitive status remained stable throughout the observation period.

Special attention was paid to the relationship between cognitive impairment and cerebral blood flow parameters. It was demonstrated that reductions in MoCA, MMSE, and DAT scores correlate not only with the severity of leukoaraiosis or cerebral atrophy but also with increased pulsatility index and reduced diastolic blood flow velocity in major intracranial arteries. These findings indicate that cognitive

decline in CSVD has a distinct hemodynamic substrate, which can be detected prior to the development of severe structural brain changes.

For the first time, prognostic criteria for CSVD progression were developed and statistically validated based on a combination of ultrasonographic and neuropsychological indicators. It was established that the combination of elevated pulsatility index, reduced diastolic blood flow velocity, and lower MoCA and DAT scores represents a highly specific predictor of rapid cognitive deterioration. Thus, a functional prognostic model was proposed that enables risk stratification at preclinical or early clinical stages.

Based on the obtained results, the author developed a stepwise algorithm for the diagnosis and management of patients with CSVD, including primary ultrasonographic screening, cognitive assessment, determination of indications for neuroimaging, and formulation of an individualized therapeutic strategy. The proposed algorithm is oriented toward the practical needs of neurologists, general practitioners, and geriatricians and can be integrated into multidisciplinary care teams.

The practical significance of the study lies in substantiating transcranial Doppler ultrasonography as an accessible, cost-effective, and prognostically informative screening tool for CSVD.

Keywords: Cerebrovascular disease, small vessel disease (SVD), angiopathy, cerebral microangiopathy, cerebrovascular dysfunction, neuroimaging, leukoariosis, transcranial Doppler ultrasonography (TCD), cognitive dysfunction / cognitive impairment / cognitive decline, depression, apathy, obesity, cerebrovascular aging, diagnosis, prognosis / prediction.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Муратова, Т.М., Храмцов, Д.М., Ворохта, Ю.М., Вікарєнко, М.С., Добуш І.В. Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на COVID-19 // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2021. - №2. – С. 14-22. (сформована концепція роботи, проведене порівняння літературних даних з власним досвідом)
2. Khramtsov D., Vorokhta Yu., Vikarenko M., Busel S., Sazonov V. Organizational aspects of neurorehabilitation at the outpatient stage // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol. 11, N11. – P. 266–275. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.11.026. (дисертантом створено концепцію, проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)
3. Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63. (дисертантом створено концепцію роботи, обрано дизайн, сформульовані висновки)
4. Khramtsov D., Muratova T., Vikarenko M., Vorokhta Y. Інструменти оцінки когнітивної креативності // Міжнародний неврологічний журнал. – 2024. – Т. 20, №2. – С. 91–96. DOI: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057 (SCOPUS, Q4). (дисертантом проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)
5. Вікарєнко М.С. Церебральна амілоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин. Актуальні проблеми медицини транспорту. 2024 №4 (78) 61-67
6. Vikarenko, M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease. Journal of Education, Health

and Sport. 11 Online. 29 April 2025. Vol. 80, p. 61911.  
DOI 10.12775/JEHS.2025.80.61911.

7. Вікаренко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
8. Вікаренко М. С., Храмцов Д. М., Стоянов О. М., Міщенко В. М. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку. Український вісник психоневрології. 2025. Т. 33, вип. 4 (125). С. 16–22. ISSN 2079-0325 (дисертантом проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації

9. Муратова Т.М., Храмцов Д.М., Ворохта Ю.М., Олійник С.М., Вікаренко М.С., Козлова Г.Г., Добуш І.В. Сучасні клінічні протоколи ведення хворих на ішемічний інсульт // Матер. XVII конгресу СФУЛТ. - Тернопіль, 2018. – С. 132. (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
10. Muratova T., Stoyanov A., Khramtsov D., Vikarenko M., Kozlova G., Dobush I., Andryushchenko E., Vorokhta Y. The clinical efficacy of cerebrolysin in ischemic stroke patients with pre-stroke mild cognitive impairment: a pilot study // European stroke journal. – 2019. - N4 (null). – P. 790. (дисертантом проведено клінічні спостереження, підготовано базовий текст тез)
11. Vorokhta Y., Muratova T., Khramtsov D., Vikarenko M., Dobush I. Post-COVID stroke and depression // International Journal of Stroke. – 2021. – N16(2S). – P. 111. (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
12. Khramtsov D., Muratova T., Stoyanov A., Vikarenko M., Vorokhta Y. Small vessel disease in patients with post-covid syndrome // European Journal of Neurology, - 2022. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 726.

(дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)

13. P 1215 Marina Vikarenko, Denis Khramtsov Doppler ultrasound in the diagnostics of the disease of small cerebral vessels. Abstracts of 9th European Stroke Organisation Conference. European Stroke Journal 2023, Vol. 8(2S) 296 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
14. Khramtsov D., Vorokhta Y., Vikarenko M., Dobush I. The Role of Creative Tasks in Neurorehabilitation after A Severe Coronavirus Disease // Abstract of 7th Neurological disorders summit. - San Francisco, 2022. – P. 32 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
15. Вікаренко М. С. Оцінка церебральної перфузії при хворобі малих судин. Тези доповідей. XXVI Всеукраїнська науково-практична конференція «МОГИЛЯНСЬКІ ЧИТАННЯ – 2023: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти», Миколаїв, 6–10 листопада 2023 року, 75-76
16. Вікаренко М.С. Хвороба дрібних судин головного мозку як медико-соціальна проблема. Матеріали XXI Міжнародної наукової конференції «ОЛЬВІЙСЬКИЙ ФОРУМ – 2024: стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі» Секція: Актуальні питання сфери охорони здоров'я та біології. ( 20–23 червня 2024 р., м. Миколаїв, Україна) С. 32-33
17. P 1343 Vikarenko M., Vorokhta Y., Muratova T. Changes in cognition in people of creative professions suffering from small vessel disease. Neuroscience Applied. 2024. Vol. 3 Suppl. 2 P. 152 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
18. Вікаренко М.С., Храмцов Д.М. Клінічне прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку. Могиланські читання –

2024 : досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні : глобальний, національний та регіональний аспекти. Охорона здоров'я : XXVII Всеукр. наук.-практ. конф. 6–10 листоп. 2024 р., м. Миколаїв : тези. Миколаїв : Вид-во ЧНУ ім. Петра Могили, 2024. 5-7 с.

19. Вікаренко М.С. Стан когнітивної сфери у пацієнтів з хворобою дрібних судин. Матеріали XXII Міжнародної наукової конференції «ОЛЬВІЙСЬКИЙ ФОРУМ – 2025: стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі» (16-21 червня 2025 р., м. Миколаїв, Україна) СЕРІЯ: ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ С. 15-16
20. Вікаренко М.С., Добуш І.В. Хвороба малих судин головного мозку як мультидисциплінарна проблема. Тези доповідей XXVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «МОГИЛЯНСЬКІ ЧИТАННЯ – 2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти» (секція «ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ») Миколаїв, 10–14 листопада 2025 року, 13-14 (дисертанту належить концепція роботи, проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
21. Vikarenko M. Der zustand der feinmotorik bei patienten mit zerebraler small-vessel-disease. Science and education: synergy of innovation. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Berlin, Germany. 2026. Pp. 20-22. URL: <https://sciconf.com.ua/vi-mizhнародna-naukovo-praktichna-konferentsiya-science-and-educationsynergy-of-innovation-26-28-01-2026-berlin-nimechchina-arhiv/>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Стоянов О.М., Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С., Грузевський О.А. Зміни маркерів нейроімунної дезінтеграції у підгострій фазі ішемічного інсульту // Медична наука України. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 41–48 (дисертантом створено концепцію, проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)
23. Храмцов Д.М., Стоянов О.М., Пшеченко К.М., Вікарєнко М.С., Калашніков В.Й. Метаболом цереброваскулярної хвороби. Методи дослідження та перспективи клінічного застосування // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2024. – Вип. 1(69). – С. 150-155. (дисертантом створено концепцію дослідження, проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)
24. Muratova T. M., Khrantsov D. M., Stoyanov O. M., Vorokhta Yu. M., Vikarenko M. S., Kozlova G. G. Post-stroke depression: predictors and prophylaxis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(1):452-462 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
25. Muratova T., Khrantsov D., Stoyanov A., Vikarenko M., Kozlova G., I. Dobush, Andryuschenko E., Oleynik S. Complex application of transcranial direct current stimulation and peptidergic metabolic support in stroke patients with moderate cognitive dysfunction Abstr. An-Najab 4th International Medical Sciences Conference. Nablus, Palestine, 2019 – P. 67 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
26. Профілактика постінсультної депресії в умовах інсультного центру / Т. М. Муратова, Д. М. Храмцов, Ю. М. Ворохта, М. С. Вікарєнко // Вісник проблем біології і медицини. - 2019. - Вип. 3. - С. 156-160. (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст статті)

## ЗМІСТ

|                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....                                                                              | 15  |
| ВСТУП.....                                                                                          | 20  |
| РОЗДІЛ 1 .....                                                                                      | 27  |
| СУЧАСНИЙ СТАН РОЗВИТКУ ПРОБЛЕМИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....                                              | 27  |
| РОЗДІЛ2 .....                                                                                       | 51  |
| МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ .....                                                                            | 51  |
| 2.1 Програма дослідження .....                                                                      | 51  |
| 2.2 Клінічні методи обстеження .....                                                                | 52  |
| 2.3 Клініко-лабораторні методи дослідження.....                                                     | 55  |
| 2.4 Клініко-інструментальні методи дослідження .....                                                | 55  |
| 2.5 Дотримання біоетичних вимог .....                                                               | 70  |
| 2.6 Статистична обробка результатів.....                                                            | 70  |
| РОЗДІЛ 3 .....                                                                                      | 72  |
| КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНОГО КОНТИНГЕНТУ.....                                                | 72  |
| 3.1 Результати ретроспективного аналізу.....                                                        | 72  |
| 3.2 Результати проспективного дослідження.....                                                      | 78  |
| РОЗДІЛ 4 .....                                                                                      | 103 |
| СТАН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ<br>ПАРАМЕТРАМИ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ..... | 103 |
| АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....                                                             | 124 |
| ВИСНОВКИ.....                                                                                       | 138 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....                                                                         | 140 |
| ВИКОРИСТАНІ ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ.....                                                                 | 142 |
| ДОДАТКИ.....                                                                                        | 171 |

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АБ – атеросклеротична бляшка
- АТсер – артеріальний тиск середній
- БА – базилярна (основна) артерія
- БАБ – бета-адреноблокатори
- ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
- ВСА – внутрішня сонна артерія
- ВХ ДПК – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
- ВХШ – виразкова хвороба шлунка
- ВШ – відношення шансів
- ГАМК – гамма-аміномасляна кислота
- ГЕРХ – гастроезофагальна хвороба
- ГІМ – гострий інфаркт міокарда
- ГМ – головний мозок
- ГХ – гіпертонічна хвороба
- ДБЦС – дуплекс брахіоцефальних судин
- ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози
- ДІ – довірчий інтервал
- ДОА – доброякісний остеоартроз
- ЖКХ – жовчно-камінна хвороба
- ЗМА – задня мозкова артерія
- ІА – ідіопатичний артрит
- ІК – індекс Кердо
- ІХС – ішемічна хвороба серця

КТ – комп'ютерна томографія

ЛММ – лейоміома матки

ЛШК – лінійна швидкість кровотоку

МГц – мегагерц= $10^6$  Гц

МРТ – магнітно-резонансна топографія

ПВП – периваскулярний простір

ПІ – пульсаційний індекс

ПМА – передня мозкова артерія

РА – ревматоїдний артрит

РПВП – розширені периваскулярні простори

СА – сонна артерія

СКХ – сечо-камінна хвороба

СМА – середня мозкова артерія

СРБ – С- реактивний білок

СЧВ – системний червоний вовчак

ТІА – транзиторна ішемічна атака

ТКДС – транскраніальна доплерівська сонографія

ТКС -транскраніальна сонографія

ТФ – трансфорамінальний

УЗД – ультразвукове дослідження

ФП – фібриляція передсердь

ХА – хребтова артерія

ХАІТ – хронічний аутоімунний тиреїдит

ХГ – хронічний гастрит

ХГД – хронічний гастродуоденіт

ХДС – хвороба дрібних судин

ХОХЛ – хронічна обструктивна хвороба легень

ЦВХ – цереброваскулярна хвороба

ЦД – цукровий діабет

ЦНС – центральна нервова система

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

5-HT – 5-гідроксітриптамін (серотонін)

AES-C – Apathy Evaluation Scale (clinical version)

ALE - Activation likelihood estimation

ARAT – Action Research Arm Test

ARAT+ - модифікований Action Research Arm Test

AUC – area under curve

BALI – brain atrophy and lesion index

BDI - Beck's Depression Inventory

BFI – біфронтальний індекс

BG – базальні ганглії

CAA – cerebral amyloid angiopathy

CADASIL – Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CARASIL - Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CMV -цитомегаловірус

COVID – коронавірусна хвороба

DAA – Deep Atrophy Assessment

DAT -divergent association task

DWI – diffuse weighted image

DWM - Deep White Matter

EFAT – Extensors Function Assessment Test

ECST - European Carotid Surgery Trial

FLAIR - Fluid-Attenuated Inversion Recovery

GA – глобальна атрофія

GCA – індекс глобальної атрофії

GM-SV – gray matter – specific volume (специфічний об’єм сірої речовини)

GRE-T2 - Gradient Recalled Echo T2\*-weighted Imaging

HADS-A - Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety

HADS-D A - Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression

HANAC - Hereditary angiopathy-nephropathy-aneurysms-muscle cramps syndrome

HVZ - human varicella zoster (людська вітряна віспа)

IFG – inferior frontal gyrus (нижня лобна звивина)

IPL – inferior parietal lobe (нижня тім’яна звивина)

IT – інфратенторіальні структури

LADIS - Leukoaraiosis and Disability in the Elderly study

LG – lingual gyrus (язична звивина)

LR- - відношення правдоподібності негативного результата

LR+ - відношення правдоподібності позитивного результата

Me – медіана

MeFG - middle frontal gyrus

MELAS – Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes

МН – мікрокрововиливи

MMSE - mini-mental state examination

Mo - мода

MoCA - Montreal Cognitive Assessment

MOG – middle occipital gyrus

MTG – middle temporal gyrus

NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NVU – neurovascular unit

PCDS - Physio-cognitive Decline Syndrome

PGT – pegboard grooved trial

PHQ9 - Patient Health Questionnaire-9

PI – pulsatility index

PoCG – postcentral gyrus

PV – positive value

RI – resistance index

ROC - *Receiver Operating Characteristic* (ROC-крива, характеристика чутливості та специфічності діагностичного тесту)

RVCL - *Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy* (ретинальна васкулопатія з церебральною лейкоенцефалопатією; рідкісна спадкова мікросудинна хвороба)

SMG - *Supramarginal Gyrus* (надкрайова звивина, частина тім'яної частки)

STG - *Superior Temporal Gyrus* (верхня скронева звивина)

STRIVE - *STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging* (стандарти опису судинних змін при нейровізуалізації)

SWI - *Susceptibility-Weighted Imaging* (MP-режим, чутливий до продуктів розпаду гемоглобіну, кальцифікацій, мікрокрововиливів)

TTCT-F - *Time-to-Compression Test – Forward* (часовий показник компресійного тесту, пряма фаза)

TTCT-V - *Time-to-Compression Test – Venous* (часовий показник компресійного тесту, венозна фаза)

Vdiast - *Diastolic Velocity* (діастолічна швидкість кровотоку)

## ВСТУП

Хвороба дрібних судин (ХДС) головного мозку (ГМ) є одним із найпоширеніших патологічних процесів у неврологічній практиці. І зростанням тривалості життя зросло й число осіб які мають ХДС та інші цереброваскулярні захворювання [1-3]. Значно збільшилось число виявлених випадків ХДС й після широкого впровадження прецизійних методів нейровізуалізації, зокрема високопольної магнітно-резонансної томографії [4, 5]. Сьогодні доведено, що ХДС є причиною 25% випадків інсультів і більш ніж удвічі збільшує ймовірність повторного інсульту. Крім того, ХДС відповідальна за кожний другий випадок деменції та веде до глобального функціонального погіршення [6].

Поширеність характерних для ХДС уражень білої речовини головного мозку збільшується приблизно з 5% для людей у віці 60 років до майже 100% для людей віком 90 років. Частота мікрокрововиливів зростає з 6,5% для людей у віці 45–50 років до приблизно 36% для людей віком 80–89 років. Найважливішими факторами ризику є артеріальна гіпертензія, куріння, цукровий діабет, обструктивне апное, хронічна хвороба нирок, поширений атеросклероз з ураженням брахіоцефальних судин [7-9]. Крім того, важливе значення має церебральна амілоїдна ангіопатія, радіаційне опромінення, імуніопосередковані васкуліти, перенесені інфекції, зокрема коронавірусна інфекція COVID-19 [10-12].

Генетичні причини обумовлюють частину випадків ХДС. Найбільш часто реєструється церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами і лейкоенцефалопатією (CADASIL), яка зустрічається у 2 випадках на 100000 населення [13]. Інші моногенні та мітохондріальних розлади (CARASIL, PADMAIL, COL \$A1/4A2, PMF), пов'язані з ХДС зустрічаються виключно рідко [14, 15].

Ще у 1960-х роках Fisher С. проводив патологоанатомічні дослідження пацієнтів з лакунарним інсультом та описав характерні характеристики ХДС, включаючи ураження проникаючих артеріол, капілярів і венул, які зазвичай мають діаметр до 1 мм. Малі кровоносні судини відіграють важливу роль у регуляції мозкового кровотоку. Судинна мережа головного мозку відрізняється від інших органів тим, що вона власне «вбудована» у так звані у нервово-судинні одиниці (NVU), кожна з яких складається з нейронів, астроцитів, ендотеліальних клітин, перицитів і гладеньком'язових клітин судин [16, 17].

Архітектура NVU відрізняється в кожному сегменті судин. Визначені архітектурні відмінності, що впливають на функцію відповідних відділів ЦНС, досі погано вивчені. Припускається, що їх ураження може обумовити не лише розвиток цереброваскулярних захворювань, але й широкого спектру нейродегенеративних захворювань. Основні функції NVU включають регулювання функціонування гематоенцефалічного бар'єру; координацію нейронної активності з інтенсивністю мозкового кровотоку, детоксикаційну та адаптаційну функції [18].

Сучасне визначення ХДС ГМ формується в галузі нейрорадіології. Основними МРТ-біомаркерами ХДС є ознаки підгострого малого підкіркового інфаркту, гіперінтенсивність білої речовини, лакунарні інфаркти, церебральні мікрокровотечі, розширення периваскулярних просторів і загальна атрофія головного мозку [19-21]. Певне значення у діагностиці мають ультрасонографічні методи, які дозволяють визначити підвищену резистивність судин головного мозку та оцінити наявність та вираженість атеросклеротичних уражень стенотичного характеру [22-24].

**Зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, програмами, планами, темами** дисертаційна робота є складовою теми науково-дослідної роботи кафедри терапевтичних дисциплін Чорноморського національного університету ім. Петра Могили: «Клініко-патогенетичне обґрунтування систем первинної та вторинної профілактики найбільш соціально значущих хронічних

неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0120U101641). Дисертантка є співвиконавцем зазначеної теми.

Метою дослідження є розробка системи прогнозування перебігу хвороби дрібних судин у хворих похилого віку із врахуванням даних ультрасонографічного скринінгу

Завдання:

1. Оцінити поширеність ХДС серед населення півдня України
2. Визначити основні клінічні синдроми ураження ЦНС при хворобі дрібних судин
3. Дати оцінку стану магістрального та локального церебрального кровотоку при ХДС
4. Проаналізувати залежність когнітивних змін у пацієнтів з ХДС від результатів ультрасонографічного скринінгу
5. Розробити прогностичні критерії для різних клінічних варіантів перебігу ХДС

Предмет дослідження: стан магістрального та локального церебрального кровотоку при ХДС, перебіг ХДС у хворих похилого віку

Об'єкт дослідження: хворі на ХДС похилого віку

Методи дослідження: загальноклінічні, нейропсихологічні, психометричні, клініко-інструментальні (МРТ, ДБЦС, ТКД), статистичні

**Наукова новизна.** Вперше проведено комплексне епідеміологічне дослідження, яке дало змогу оцінити поширеність хвороби дрібних судин головного мозку (ХДС ГМ) серед населення півдня України з урахуванням вікових та гендерних характеристик. Визначено частотні показники захворюваності у різних вікових групах, проаналізовано статеві відмінності клінічного перебігу та коморбідного фону, що дозволило уточнити регіональні особливості розподілу ХДС ГМ та сформувати групи підвищеного ризику.

Суттєво розширено уявлення про основні клінічні синдроми ураження центральної нервової системи при ХДС ГМ. Встановлено їх структуру, частоту, взаємозв'язок з когнітивними, моторно-координаційними та емоційно-

мотиваційними розладами. На підставі отриманих даних вперше виділено клінічні фенотипи перебігу ХДС ГМ, що відрізняються переважанням когнітивно-астенічних, моторно-вестибулярних або емоційно-поведінкових проявів, із встановленням їх зв'язку з патернами нейровізуалізаційних та гемодинамічних змін.

Вперше проведено цілісний аналіз стану магістрального та локального церебрального кровотоку при ХДС ГМ із застосуванням сучасних методів дуплексного сканування брахіоцефальних судин та транскраніальної доплерографії. Визначено спектр доплерографічних змін у різних басейнах мозкового кровопостачання, у тому числі вперше описано поєднання підвищеного індексу пульсації (PI) та редукції фазності кровотоку як маркера високого судинного опору та зниження цереброваскулярного резерву.

Вперше розроблено та верифіковано прогностичні критерії для різних клінічних варіантів перебігу ХДС ГМ, що ґрунтуються на інтеграції когнітивних шкал (MoCA, MMSE, DAT), нейровізуалізаційних показників (Fazekas, GCA, BFI) та ультразвукових параметрів (PI, RI, Vdiast, фазність). Показано, що поєднання  $PI > 1,3$ , MoCA  $< 22$  балів і DAT  $< 65$  балів є високоспецифічним предиктором швидкого прогресування когнітивного дефіциту.

Вперше створено покроковий алгоритм діагностики та лікування різних клінічних варіантів перебігу ХДС ГМ з урахуванням даних ультрасонографічного сканування у доплерівському режимі. Запропонований алгоритм включає етапи первинного скринінгу, стратифікації ризику, визначення показань до нейровізуалізації, вибору терапевтичної тактики та динамічного моніторингу пацієнта. Модель має потенціал для впровадження у практику неврологічних, геріатричних та мультидисциплінарних команд, що забезпечить своєчасне виявлення та ефективне ведення пацієнтів із ХДСГМ.

**Практичне значення одержаних результатів:** Практична значущість дослідження полягає у тому, що застосування транскраніальної доплерографії як рутинного скринінгового інструменту дозволяє обґрунтовано та економічно

доцільно виявляти пацієнтів із високим ризиком розвитку судинної деменції ще на доклінічному етапі. На відміну від традиційної моделі діагностики, що базується виключно на нейровізуалізації (МРТ), запропонований підхід дає змогу за допомогою простого й доступного обстеження стратифікувати хворих за ризиком когнітивного погіршення, оцінити функціональний резерв мозкового кровотоку та передбачити динаміку захворювання. Впровадження такої моделі в клінічну практику дозволяє оптимізувати маршрути пацієнтів, підвищити ефективність первинної ланки медичної допомоги та зменшити непотрібне навантаження на нейровізуалізаційні підрозділи.

Результати дослідження впроваджено у практичну роботу профільних неврологічних відділень обласної клінічної лікарні (м. Миколаїв, м. Одеса), Чорноморської міської лікарні (м. Чорноморськ), МКЛ №1 (м. Одеса), МКЛ №1 (м. Миколаїв) МКЛ №10 (м. Одеса), лікарні Святої Катерини (м. Одеса). Матеріали дисертації використовуються при викладанні неврології студентам Чорноморського національного університету ім. Петра Могили (м. Миколаїв), Одеського національного медичного університету (м. Одеса), Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя), Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), Полтавського державного медичного університету (м. Полтава), Харківського національного медичного університету (м. Харків).

**Особистий внесок здобувача:** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, виконаним авторкою особисто на всіх етапах – від формування ідеї до статистичної обробки та інтерпретації результатів. Здобувачка самостійно сформулювала мету та завдання дослідження, обґрунтувала його актуальність та наукову новизну, провела огляд сучасної наукової літератури та критичний аналіз попередніх досліджень з проблеми хвороби дрібних судин головного мозку, розробила і впровадила дизайн дослідження з визначенням критеріїв включення та виключення, алгоритмів обстеження та скринінгу. Авторка організувала та виконала

ретроспективний аналіз медичної документації 300 пацієнтів з ознаками ХДС ГМ та проспективне обстеження 78 пацієнтів із застосуванням клініко-неврологічних, нейропсихологічних, ультразвукових та нейровізуалізаційних методів, особисто провела транскраніальну доплерографію та дуплексне сканування брахіоцефальних судин, включаючи транстемпоральний, трансорбітальний та трансфорамінальний доступи. Здобувачка здійснила кількісну оцінку показників індексу пульсації (PI), індексу резистентності (RI), діастолічної швидкості кровотоку ( $V_{diast}$ ) та фазності кровотоку, зіставила їх з нейровізуалізаційними індексами, провела нейропсихологічне тестування із використанням шкал MMSE, MoCA, тесту на дивергентне мислення (DAT), Grooved Pegboard Test та ARAT+. Авторка виконала статистичну обробку матеріалів дослідження із застосуванням методів описової статистики, кореляційного та регресійного аналізу, ROC-аналізу, визначення порогових значень діагностичних предикторів, сформулював прогностичні критерії для різних клінічних варіантів перебігу ХДСГМ, побудувала клініко-функціональну матрицю та розробив алгоритм діагностики і лікування з урахуванням даних ультразвукового скринінгу. Усі розділи дисертації, ілюстративний та табличний матеріал, висновки та практичні рекомендації підготовлено автокою особисто, результати дослідження впроваджено у практичну роботу неврологічних відділень та навчальний процес на профільних кафедрах. Ідея, план, організація дослідження, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, формулювання наукових положень, висновків і рекомендацій, а також підготовка публікацій виконані особисто здобувачем

**Апробація результатів дисертаційного дослідження.** Результати дослідження доповідалися на чисельних науково-практичних конференціях, в тому числі VII конгресі СФУЛТ, (2018, Тернопіль); V European Stroke Organisation Conference (2019, Мілан, Італія), World Stroke Organisation Congress (2021, онлайн), 9th European Stroke Organisation Conference, (2023, Мюнхен, Німеччина); ; 7th Neurological Disorders Summit, (2022, Сан-Франциско, США); науково-практичній конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології», (12–

13.10.2022, Буковель); XXVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Могилянські читання – 2023» (6–10.11.2023, Миколаїв); XXI Міжнародній науковій конференції «Ольвійський форум – 2024» (20–23.06.2024, Миколаїв); ECNP Congress, (2024, Мілан); XXVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Могилянські читання – 2024», (6–10.11.2024, Миколаїв); XXII Міжнародній науковій конференції «Ольвійський форум – 2025» (16–21.06.2025, Миколаїв), XXVIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Могилянські читання – 2025» (14-16.11.2025, Миколаїв), 6-й міжнародній науково-практичній конференції «Science and education: synergy of innovation» (26-28.01.2026, Берлін, Німеччина).

**Публікації:** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 26 наукові праці, в тому числі 1 стаття індексована у наукометричній базі SCOPUS, 9 статей у журналах категорії В, 2 статті в іншомовних фахових журналах та 14 тез доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях, конгресах і форумах.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, двох розділів з описом результатів власних досліджень, аналізу та обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків. викладена на 190 сторінках друкованого тексту, містить 15 рисунків та 10 таблиць. Список джерел містить 180 найменувань, в тому числі - 149 латинкою.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН РОЗВИТКУ ПРОБЛЕМИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика семіотики, епідеміології та етіопатогенезу захворювання

Хвороба дрібних судин головного мозку (ХДС) — це хронічне прогресуюче захворювання артеріол, капілярів і дрібних вен [1-3]. Порушення кровопостачання білої речовини та сірої речовини глибоких структур мозку характеризується різноманітною клінічною картиною, а також специфічними змінами при нейровізуалізації та при патогістологічних дослідженнях мозку *post mortem* [1, 3, 25]. При цьому вражаються переважно дрібні судини діаметром 50–400 мкм, внаслідок чого виникає хронічна ішемія і пошкодження білої речовини підкіркових структур мозку [3-5, 26].

Термін «хвороба мілких судин» який вживають деякі вітчизняні науковці є некоректним, адже йдеться про калібр судин головного мозку, а не про їх глибину [27]. Більш вдалою є альтернативна назва «хвороба малих судин», яка є дослівним перекладом з англійської мови, без врахування семантичних нюансів.

ХДС – це динамічний патологічний процес, який не обмежується судинами головного мозку, а вражає весь організм [1-4, 28]. Це захворювання є найпоширенішою цереброваскулярною патологією. З ним пов'язано виникнення близько 20% усіх інсультів, у тому числі 25% ішемічних інсультів, а також до 45% випадків судинних деменцій [29, 30].

У 2013 році були визначені радіологічні фенотипи ХДС, які сьогодні лежать в основі номенклатури захворювання [3]. Протокол STRIVE (Стандарти для звітування про зміни судин при нейровізуалізації) встановлює наступні стандарти діагностики ХДС (рис. 1.1) [21]. Для діагностики застосовуються як КТ так й МРТ головного мозку, але МРТ має більшу чутливість і специфічність. Найбільш точні дані дає високопольне МРТ (1,5 Тл або більше), що включає

наступні послідовності: FLAIR (відновлення інверсії з ослабленням рідини), T2\* (відлуння, викликане градієнтом, T2\*-зважені зображення) або SWI (зважені за чутливістю зображення), T1 і DWI (дифузійно-зважене зображення). На користь ХДС свідчить наявність недавніх малих субкортикальних інфарктів, гіперінтенсивних уражень білої речовини, лакунарних інфарктів, розширення периваскулярних просторів та церебральних мікрогеморагій [21, 31].

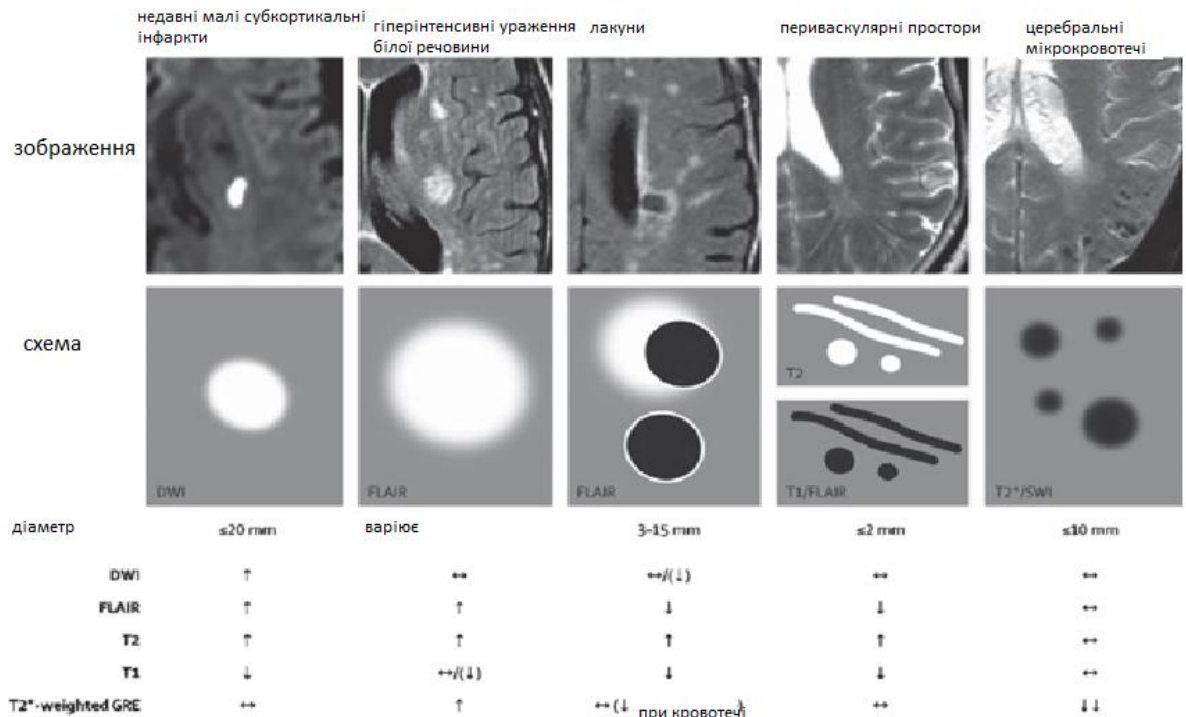


Рисунок 1.1 Нейровізуалізаційні ознаки хвороби дрібних судин [31]

ХДС зустрічається в 6-10 разів частіше, аніж інсульт [4, 5, 32]. Найбільш часто виявляються «тихі» інфаркти мозку, які є випадковими знахідками при скануванні мозку, особливо в літньому віці. За даними різних авторів кожна четверта людина старше 80 років має хоча б один тихий інсульт. На кожний зареєстрований випадок симптоматичного інсульту припадає близько 10 тихих інсультів [33].

Поширеність ХДС зростає з віком, при відсутності істотних статевих відмінностей. Так, гіперінтенсивні вогнища ураження білої речовини зустрічаються у 5% людей 50 років і у 95-98% людей віком 90 років. Поширеність церебральних мікрогеморагій зростає з 6,5% для людей у віці 45–

50 років до приблизно 36% для людей у віці 80–89 років [34-36]. Описані етнічні відмінності у поширенні різних видів уражень ГМ при ХДС [37, 38]. Так у китайській популяції значно частіше реєструються лакунарні інсульти, які становлять до 46% випадків ішемічного мозкового інсульту [38].

На МРТ свіжі підкіркові інфаркти виглядають як фокальні невеликі (менше 20 мм в аксіальному розрізі) ішемічні ураження перфорантних артерій, рентгенологічні характеристики вказують на їх формування протягом кількох тижнів перед дослідженням. Найкраще візуалізуються ці ураження в послідовності DWI; ці зміни гіпоінтенсивні в послідовності T1, гіперінтенсивні у послідовностях T2 і FLAIR та ізоінтенсивний у послідовності GRE-T2 [4, 5, 21, 31, 39]

Лакуни передбачуваного судинного походження – це округлі або овальні підкіркові ураження 3-15 мм в діаметрі, заповнені рідиною. Ці лакуни відповідають історії гострого інфаркту мозку або кровотечі з зони васкуляризації перфорантної артерії; ураження характеризуються характерним зображенням в режимі FLAIR - кожне ураження являє собою порожнину, заповнену цереброспінальною рідиною та оточене гіперінтенсивним обідком. Ці лакуни ізоінтенсивні в послідовності DWI, гіпоінтенсивні в FLAIR і T1, гіперінтенсивний у послідовності T2 [40, 41].

Гіперінтенсивність білої речовини симетрична незалежно від розміру; гіперінтенсивна у послідовностях T2, FLAIR і GRE-T2 (gradient-echo T2); ізоінтенсивна у DWI; і гіпоінтенсивна у T1 [3, 4, 21].

Розширені периваскулярні простори Вірхова-Робіна переважно спостерігається в ділянці базальних гангліїв розміром до 2 мм; вони зазвичай супроводжують гіперінтенсивні ураження білої стан матерії та лакуни, але не атрофію мозку; ураження є гіперінтенсивними в послідовності T2, гіпоінтенсивними у послідовностях FLAIR і T1 та ізоінтенсивний у послідовності GRE-T2 [3, 21, 39, 42].

Церебральні мікрокрововиливи – це невеликі однорідні ураження розмірами до 10 мм у діаметрі, що характеризуються «ефектом розквіту»;

ураження найкраще видно в градієнтно-ехо послідовності T2 (гіпоінтенсні ураження); у послідовностях T2, T1 і FLAIR вони ізоінтенсивні. Ці мікрокрововиливи відповідають макрофагам, навантаженим гемосидерином, які знаходяться периваскулярному просторі [43, 44].

Атрофія головного мозку в контексті ХДС розглядається лише тоді, коли пацієнт не переніс інсульт або травму голови [3, 21, 31].

ХДС може бути безсимптомною впродовж багатьох років, проявляючись випадково виявленими змінами при нейровізуалізаційних дослідженнях. У гострій формі ХДС визначається як лакунарний інсульт або вогнище внутрішньомозкового крововиливу. Згідно з анатомопатологічним визначенням, лакунарний інсульт охоплює невелику ділянку утвореної ішемії. в результаті мікроемболії перфорантних артеріол в їх проксимальних відділах. У більшості випадків зміни стосуються лентіформних гілок, що відходять від середини ПМА, таламоперфорантних гілок, що відходять від ЗМА та парамедіанних гілок, що відходять від базилярної артерії. Ці судини забезпечують кровопостачання базальних гангліїв, таламуса, моста та білої речовини півкуль ГМ [40, 41, 45].

За класифікацією Oxfordshire Community Stroke Project лакунарний інсульт протікає у формі одного з п'яти синдромів [46]. У більшості випадків (приблизно 50–70%), він починається як чистий моторний інсульт – ізольований, чисто руховий парез або плегія. Інші клінічні варіанти включають чистий сенсорний інсульт, сенсомоторний інсульт, атактичний геміпарез та і синдром дизартрії й незграбної руки

У довгостроковій перспективі ХДС асоціюється з прогресуючими когнітивними порушеннями (від легких до вираженої судинної деменції) [47-50]. Пошкодження білої речовини мозку призводить до екстрапірамідного синдрому з домінантними порушеннями постави та ходи, раннім та симетричним ураження нижніх кінцівок, легким тремором кінцівок, іноді виникає псевдобульбарний синдром і дисфункції сфінктера (переважно ургентні тенезми та нетримання сечі), а також симптоми депресії [1, 47, 48].

Симптоми прогресують поступово, що призводить до втрати незалежності; пацієнт відходить від соціального життя [51, 52]. Ризик смерті збільшується, в основному, внаслідок падінь і супутніх травм [52, 53].

У більшості випадків ХДС виникає у похилому віці [4, 34-36, 54]. Основними факторами ризику є серцево-судинні захворювання – мультифокальний атеросклероз, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та системні захворювання сполучної тканини. Інші фактори ризику включають куріння (як на момент обстеження так й в анамнезі), обструктивне сонне апное, хронічну хворобу нирок та обтяжену спадковість, а також ожиріння [1, 2, 55-57].

Ожиріння є незалежним і патогенетично значущим фактором розвитку хвороби дрібних судин головного мозку [7, 8, 55]. Через механізми хронічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності та нейрогуморальної активації воно сприяє ремоделюванню мозкових артеріол, порушенню ауторегуляції кровотоку та хронічній гіперперфузії білої речовини. Це зумовлює прискорене формування лейкоараіозу, лакунарних інфарктів і мікрокрововиливів та визначає підвищений ризик судинно-когнітивних порушень.

Церебральна амілоїдна ангіопатія (САА), є одною з форм ХДС і другою за поширеністю причиною крововиливу в мозок після артеріальної гіпертензії [58, 59]. Цей варіант захворювання пов'язаний з рецидивуючими церебральними крововиливами, супутніми ішемічними інсультами та когнітивними порушеннями. САА може бути спорадичною (набутою) або генетично обумовленою [58]. При ній відбувається накопичення  $\beta$ -амілоїдних відкладень в медії та адвентиції церебральних артеріальних судин дрібного та середнього калібру, а також у венозних судинах кори головного мозку і м'якої мозкової оболонки. Сімейна форма САА зустрічається рідше та включає мутації в різних генах.

САА обумовлює близько 30% спонтанних крововиливів і 5–20% усіх крововиливів у людей похилого віку [58, 59]. З віком частота уражень типу САА

зростає; вони вражають 10–40% літніх людей і 80% пацієнтів з хворобою Альцгеймера. При нейровізуалізації САА визначається у вигляді мікрокровотеч, субарахноїдального крововиливу, поверхневого сидерозу, мікроінфарктів, оборотного набряку ГМ і необоротного лейкоареозу [60].

У молодих людей зміни в судинах головного мозку зумовлені генетичними факторами з декількома одногенними порушеннями, які проявляються ознаками ХДС [13, 14, 61-65]. У таблиці 1.1 наведено перелік спадково обумовлених варіантів ХДС.

Найпоширенішим генетично обумовленим захворюванням, що характеризується ураженням дрібних судин є церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з інсультом та ішемічною лейкоенцефалопатією (CADASIL - cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) [13, 61].

Таблиця 1.1

## Спадкові та рідкісні варіанти ХДС

| Клінічний варіант | Етіологія            | Характеристика                                                                                |
|-------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| CADASIL           | Мутація у гені NOTCH | Повторні інсульти, рання деменція, аутосомно-домінантне успадкування                          |
| CARASIL           | Мутація в гені HTRA1 | Повторні інсульти, рання деменція, ураження нирок, алопеція, аутосомно-рецесивне успадкування |

|                                                             |                                                                                             |                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MELAS                                                       | Мітохондріальна патологія, мутація в одному з генів T-ND1, MT-ND5, MT-TH, MT-TL1, and MT-TV | Повторні інсульти, мігренозні атаки, епілептичні напади. Дебют з 5 до 35 років                                        |
| Хвороба Фабрі                                               | Мутації гена GLA                                                                            | Прогресуюча ниркова та серцева недостатність, нейропатичний біль, часті інсульти, шкірні та гастроентеральні симптоми |
| ХДС пов'язана з мутацією колагену IV типу (COL4A1 / COLA2); | Мутації у генах COL4A1 / COLA2                                                              | Повторні інсульти, мікрокрововиливи                                                                                   |
| Васкулопатія сітківки з церебральною лейкоенцефалопатією    | Мутації в гені TREX1                                                                        | Васкулопатія сітківки_церебральна лейкодистрофія (RVCL).                                                              |
| Спадковий мозковий крововилив з амілоїдозом (HCHWA)         | (голландська, італійська та фламандська мутації APP; ісландська мутація цистатину C)        | ХДС, геморагічні інсульти                                                                                             |
| – первинний васкуліт;<br>– вторинний васкуліт ЦНС;          | Імуноопосередкована ХДС                                                                     | Клінічні та лабораторні ознаки васкуліту                                                                              |

|                                                   |                                                                                                     |                                                  |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| – васкуліт при системному червоному вовчаку (СЧВ) | Хронічне аутоімунне захворювання                                                                    | Позитивні маркери СЧВ                            |
| – васкуліт, асоційований із синдромом Шегрена;    | Хронічне аутоімунне захворювання неясної етіології                                                  | Відповідає критеріям синдрому Шегрена            |
| – васкуліт Бехчета.                               | Хронічне аутоімунне захворювання, частина випадків позитивна по HLA-B51                             | Відповідає критеріям хвороби Бехчета             |
| – менінговаскулярний нейросифіліс;                | <i>Treponema pallidum</i>                                                                           | Серопозитивний статус, клініко-анамнестичні дані |
| – вірусні менінговаскулярні ураження              | HVZ, CMV, ВІЛ, віруси гепатитів В та С                                                              | Серопозитивний статус, клініко-анамнестичні дані |
| – грибкові менінговаскулярні ураження;            | <i>Cryptococci</i> ,<br><i>Blastomycetas</i> ,<br><i>Histoplasma</i> ,<br><i>Coccidioidomycetas</i> | Серопозитивний статус, клініко-анамнестичні дані |
| – менінговаскулярні ураження при шистосомозах     | <i>Schistosoma spp.</i>                                                                             | Серопозитивний статус, клініко-анамнестичні дані |
| – церебральна малярія                             | <i>Malaria falciparum</i>                                                                           | Серопозитивний статус, клініко-анамнестичні дані |

Це синдром був вперше описана Ван Богаертом у 1955 році як сімейна форма хвороби Бінсвангера. CADASIL вражає молодих людей у віці 20-40 років. Механізм успадкування - аутосомно-домінантний, причиною захворювання є мутації в гені NOTCH на 19-й хромосомі. CADASIL характеризується системними ознаками та поліморфною неврологічною симптоматикою, пов'язаною із повторними ішемічними інсультами. З часом у пацієнтів може розвинутися структурна епілепсія, деменція та психічні розлади. При нейровізуалізації у пацієнтів з CADASIL визначаються три основні варіанти уражень. Це гіперінтенсивні вогнища у білій речовині, лакунарні інфаркти та церебральні мікрокрововиливи. Для верифікації діагнозу застосовують дослідження специфічних мутацій гена NOTCH [61].

Подібним станом є церебральна аутосомно-рецесивна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією (CARASIL - cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), більш поширена в азіатських регіонах. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом і асоціюється з мутацією в гені HTRA1, розташованому на хромосомі 10q26 [62]. Перші прояви захворювання у вигляді симптомних або «тихих» рецидивуючих лакунарних інсультів виникають у віці 20–30 років. У хворих відзначаються когнітивні розлади, порушення ходи, дистрофія хребта, спостерігається хронічний больовий синдром, передчасне облісіння [14, 62].

Зміни щодо генів COL4A1 і COL4A2, які відповідають за синтез альфа-ланцюгів колагену IV типу можуть призвести до виникнення мікроангіопатій, характерних для ХДС [63]. Колаген типу IV діє як каркас для клітини; це складова частина внутрішнього шару мембран і позаклітинний матрикс. Зміни у структурі колагену IV типу пов'язана з ламкістю кровоносних судин, і, відповідно, виникненням мікрововиливів. Даний варіант ХДС успадковується за аутосомно-домінантним типом. При нейровізуалізації у хворих можуть виявлятися поренцефалія; церебральна мікроангіопатія з аномалією Аксенфельда-Рігера; і спадкова ангіопатія з нефропатією, аневризмами та м'язовими судомами (HANAC) [64].

Мутації в гені TREX-1 можуть призвести до синдрому Айкарді-Гутьєреса, системного червоного вовчаку і васкулопатії сітківки з церебральною лейкодистрофією (RVCL) [65]. Остання проявляється приблизно в віці 40 років і пов'язана з ішемічними інсультами, транзиторною церебральною ішемією та психічними порушеннями. Для неї характерні очні ознаки: крововиливи в сітківку, макулу, атрофія і мікроаневризми капілярів. Додаткові знаки і симптоми можуть включати ураження інших органів (печінка, нирки).

Одне з найпоширеніших мітохондріальних захворювань – мітохондріальна енцефалопатія з лактоацидозом і інсультподібні епізоди (MELAS) – також пов'язане із залученням дрібних судин. Зустрічається близько 80% усіх випадків в дитинстві; у клінічній картині переважають інсультподібні ознаки та симптоми, наростаюча деменція, мігрень, головні болі, міопатія та лактоацидоз [66].

У випадку хвороби Фабрі, яка є Х-зчепленим спадковим розладом порушення обміну глікосфінголіпідів спостерігаються повторні інсульти. Захворювання пов'язане з мутацією GLA гена, який відповідає за активність лізосом  $\alpha$ -галактозидази А. В результаті відкладення тригексозилцераміду накопичуються в ендотеліальних і гладком'язових клітинах, гангліозних клітинах, нирках, очах та інших тканинах. При цьому захворюванні виникає низка серцево-судинних і ниркових ускладнень починаючи з раннього віку. У хворих спостерігаються симптоми больової периферичної нейропатії, порушення функції вегетативної нервової системи, ураження рогівки. Характерними є часті інсульти та інфаркти міокарда. Хвороба Фабрі відповідає за 0,5% судинних подій у осіб молодого віку. Ішемічні інсульти зустрічаються в 76%, транзиторні ішемічні атаки – в 16% і геморагічні інсульти – у 8% випадків [67, 68].

До рідкісних варіантів ХДС належать інфекційні менінгоенцефальні ураження із залученням дрібних судин, а також церебральні варіанти системних васкулітів [14, 69]. Слід зазначити, що ураження дрібних судин головного мозку різного генезу, може відбуватися навіть у безсимптомних осіб.

Етіопатогенез ХДС враховує декілька механізмів [1-3, 26, 70]. Патологічні процеси пов'язані з ремоделюванням стінки судин при артеріальній гіпертензії призводять до розвитку ліпогіалінозу і фіброгіалінозу. Відбувається проліферація сполучнотканинних волокон і розширення периваскулярного простору, що спричиняє втрату скоротливості і, таким чином, веде склерозу судин. Крім того, дисфункція ендотелію судин виникає через порушення гематоенцефалічного бар'єру [70].

Зміни призводять до гіпоперфузії або порушень судинного кровотоку, пов'язаних з аномальною саморегуляцією і порушення проникності судинної стінки. При цьому виникає мультифокальне ішемічне ушкодження ЦНС. Важливу роль у патогенезі відіграють також запальні процеси, про що свідчить зміна вмісту біомаркерів гострого запалення (інтерлейкін 6, СРБ) у спинномозковій рідині та крові [71, 72].

## 1.2 Клінічні прояви хвороби дрібних судин.

Як правило, ХДС є безсимптомною протягом тривалого часу [1, 3, 21, 73-75]. Програми МРТ скринінгу у безсимптомній загальній популяції виявилися неефективними [76]. Проте зміни в судинах є несприятливими при довгостроковій оцінці. При виявленні ХДС як фонового захворювання у хворого з ЦВХ прогноз є гіршим. Було встановлено, що наявність тихих церебральних ішемічних уражень викликає триразове збільшення ризику повторного інсульту, незалежно від інших факторів ризику, при чому ризик є пропорційним кількості фокусів уражень. Частіше виникає ішемічний інсульт (81–89%) [29, 30, 33, 77].

У дослідженні Roggesi A. et al. (2016) ХДС асоціювалася з гіршим довготерміновим прогнозом після перенесеного інсульту, аніж у випадках коли коморбідний фон був представлений іншими захворюваннями [78].

Наявність уражень білої речовини виявилася пов'язаною з ризиком інсульту, деменції або смерті, як показало тривале спостереження у Фремінгемському дослідженні серця [79]. Існує кореляція між виникненням

клінічно безсимптомних уражень ЦГС і когнітивними порушеннями. ХДС, як окреме захворювання, або як коморбідний фон при хворобі Альцгеймера є найпоширенішою причиною когнітивної дисфункції та деменції [29, 30]. Ризик деменції у пацієнтів із тихим інфарктом мозку, діагностованим при нейровізуалізаціях, збільшується вдвічі [33, 80].

У залежності від локалізації вогнищ ураження, клінічні прояви ХДС можуть варіювати. Хворі демонструють гірші результати нейропсихологічних тестів, якщо ураження локалізовані в таламусі [73, 74]. Ураження за межами таламуса частіше пов'язані з погіршенням психомоторних функцій [73, 81].

При постінсультній епілепсії близько 11% пацієнтів мають лакунарні інфаркти [82]. Дослідження свідчать про участь патології дрібних судин в епілептогенезі та більш високу захворюваність на скроневу епілепсію при коморбідній ХДС [83]. Посилене ремоделювання судин сітківки також корелює з вищою частотою лакунарного інсульту [84]. Показано, що зниження швидкості клубочкової фільтрації є асоційованим із наявністю тихих ішемічних уражень незалежно від рівня АТ [85]. Водночас Oхala et al. показали, що зменшення передбачуваного рівня швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) нижче 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> є незалежним фактором ризику збільшення пошкодження білої речовини ГМ [86].

Наявність субклінічних структурних змін головного мозку, включаючи ХДС розглядається як потенційний механізм, що лежить в основі зв'язку артеріосклерозу з когнітивними розладами і деменцією. За даними деяких авторів, маркери системного атеросклерозу пов'язані з гіперінтенсивністю білої речовини ГМ і церебральними мікрокровотечами, а також меншими об'ємами мозкової тканини [87]. Незважаючи на ці важливі висновки щодо ролі атеросклерозу в етіології структурних змін головного мозку, залишаються важливі прогалини в розумінні клініко-патогенетичних співзалежностей ХДС та мультифокального атеросклерозу.

По-перше, більшість досліджень, зосереджених на зв'язку між артеріосклерозом і структурними змінами мозку, були трансверзальними і,

таким чином, не змогли охопити процес старіння у зв'язку між артеріосклерозом і структурою мозку [87-89]. Потрібні поздовжні дані, що поєднують вимірювання інтенсивності артеріосклеротичних змін на основі зображень з оцінкою структури ГМ. Зв'язок таких даних у популяційному середовищі з широким віковим діапазоном може відповісти на питання, чи пов'язаний артеріосклероз із прискореними змінами структури мозку, чи це просто загальна вікова різниця в структурі мозку, для якої час виникнення змін неможливо визначити.

По-друге, протягом останнього десятиліття стає все більш очевидним, що тягар артеріосклерозу, хоча він є системним захворюванням, може значно відрізнятися в різних артеріях однієї людини [90]. Це також продемонструвало диференціальну прогностичну цінність для різних клінічних проявів артеріосклерозу залежно від близькості артерії до досліджуваного органу [87]. Таким чином, захворювання судин у внутрішньочерепних артеріях, зокрема, може відігравати важливу роль в етіології структурних змін мозку. Проте досі більшість досліджень, які досліджували вплив артеріосклерозу на структуру мозку, зосереджувалися лише на коронарних або сонних артеріях [26, 91]. Крім того, якщо дослідження взагалі досліджували внутрішньочерепний артеріосклероз, вони, як правило, були зосереджені на басейнах ПМА та СМА. Тим не менш, задня, вертебробазилярна артеріальна система забезпечує критичне кровопостачання задніх структур головного мозку, але мало відомо про вплив артеріосклерозу в цій судинній системі на структуру мозку під час старіння. В роботі Vinke E et al. (2021) показано, що кальцифікація внутрішньочерепних сегментів СА та ХА й БА пов'язана із розвитком ХДС, причому цей процес прискорюється з часом. Водночас ступінь атрофії ГМ не залежала від вираженості атеросклеротичного ураження внутрішньомозкових судин [92].

В останні роки збільшилася кількість публікацій присвячених застосуванню методів ультразвукової діагностики при ХДС [22-24, 93-97]. Йдеться переважно про виявлення супутніх стенозів брахіоцефальних судин та

про можливість оцінки мозкової перфузії й скринінгу на наявність мікроемболів [22, 93]. Водночас, консенсусу щодо включення ультразвукографічних методів у протокол діагностики ХДС досі не досягнуто.

Аналіз доплерівського спектру може зіграти певну роль у діагностиці ХДС, оскільки він дає змогу запідозрити дифузну мікроангіопатію в результаті підвищення глобальної резистентності в церебральних артеріях [93-95]. Опір дистальних гілок (артеріол і капілярів) відображається на доплерівській кривій основної артерії внаслідок зниження діастолічної швидкості ( $V_d$ ) по відношенню до початкової систолічної швидкості ( $V_s$ ), яка є результатом послідовних «відскоків» відбитих хвиль (зі збільшеною амплітудою при наявності збільшеного дистального опору).

Ступінь судинного опору можна кількісно визначити за допомогою індексу пульсації Gosling (PI, ПІ) та індексу резистентності Pourcelot (RI) [93]. Однак ці показники не є достатньо специфічними, крім ХДС, вони змінюються при гіпертонічній хворобі, склерозі аорти, важких дистальних оклюзіях або стенозах середніх і великих брахіоцефальних судин, серцевої недостатності [93, 94]. Крім того, у значної частини людей у віці старше 60 років закриті темпоральні вікна, що утруднює оцінку внутрішньомозкового кровотоку [22, 93]. Втім, за відсутності вираженого атеросклеротичного процесу магістральних судин будь які зміни доплерометричних показників можуть бути ознакою ураження дрібних судин, тобто ультразвукографічний метод має значний діагностичний потенціал.

Як вже зазначалося, основною причиною обмеження ТКДС є закриті або обмежені транстемпоральні акустичні вікна в певній популяції, що обумовлює обмежене проникнення ультразвукового променя через череп [93]. У клінічній практиці використовуються чотири основні акустичні вікна: транстемпоральне, трансorbitальне, трансфронтальне та трансoccipітальне кісткові вікна (Robba et al., 2019) [96]. Як правило, вікно скроневої кістки є найпоширенішим акустичним вікном, яке використовується для УЗД у дорослих. Однак лише у 5%–23% хворих скроневе вікно залишається у літньому віці незакритим. В

роботі de la Cruz-Cosme C et al. (2018) розглядається застосування ТКДС у якості додаткового метода діагностики у хворих з ХДС, особливо на ранніх стадіях, коли візуальна картина на МРТ є скуденною і малоінформативною [97].

Іранські автори показали існування статистично значущих відмінностей за доплерометричними показниками як іпсілатерально, так й контрлатерально у хворих з ХДС та іншими формами ЦВХ. Зокрема, у пацієнтів з інсультом дрібних судин у більшості внутрішньочерепних артерій спостерігається значне підвищення РІ. На думку авторів, це робить РІ цінним маркером для диференціації інсультів різного генезу [98].

Важливе значення для діагностики ХДС є оцінка когнітивних функцій пацієнта [47-50, 80, 99-103]. При ХДС когнітивні порушення охоплюють порушення багатьох когнітивних областей, таких як пам'ять, виконавчі функції, увага, мова, візуальні просторові функції тощо [99, 100]. На ранніх стадіях хвороби найбільше часто зустрічається легке когнітивне порушення, при якому погіршення когнітивних функцій не впливає на здатність до повсякденного життя та не відповідає діагностичним критеріям деменції. Деменція – це синдром, при якому когнітивні порушення призводять до значного зниження здатності до щоденного життя, навчання, роботи та соціальної взаємодії [80, 101]. Когнітивні порушення при ХДС здебільшого зачіпають увагу, швидкість обробки та виконавчу функцію, тоді як пошкодження пам'яті є відносно легким [99, 102, 103].

Лобова, скронева, тім'яна і потилична частки є відповідно корковими центрами пам'яті, мови, виконання, рухового і зорового простору. Більшість досліджень [80, 99, 100, 102] показали, що постлакунні когнітивні порушення включають кілька когнітивних областей, включаючи швидкість обробки інформації, увагу, виконавчу функцію, пам'ять, мову та зорово-просторову функцію. Дослідження Leukoaraiaosis and Disability Study (LADIS study) [102] продемонструвало на МРТ, що лакуни відповідають вищій швидкості зниження виконавчих функцій і психомоторної швидкості.

Базальні ганглії мають обширні та складні волокнисті зв'язки з кожною корою. Пошкодження сполучних пучків волокон між білою речовиною мозку та відповідними ділянками мозку може призвести до когнітивних порушень. Крім того, виявлено порушення великих фіброзних зв'язків між передньомедіальним таламусом і орбітофронтальною, а префронтальна кора зменшує швидкість обробки [104, 105]. Мета-аналіз [106] показав, що навіть невелика кількість лакун може спричинити виражені когнітивні порушення. Пояснення [80, 101] цьому полягає в тому, що інфаркт підвищує ризик деменції.

Крім того, лакуни, розташування та кількість яких тісно пов'язані з тяжкістю та типом когнітивних порушень, можуть призводити до порушення певних когнітивних ланцюгів у мозку, що призводить до дисфункції уваги та бар'єрів швидкості обробки інформації [99, 104, 105, 107].

Ураження в задньому розі внутрішньої капсули пов'язані з порушенням виконавчої функції, тоді як ураження в лобовій частці були пов'язані з порушенням пам'яті та виконавчої функції, кодування та управління інформацією. Ураження скроневої частки пов'язані з розладами пам'яті, мови, слуху та емоційними розладами. Крім того, ураження переднього відділу таламуса асоціюється з амнезією [26, 80, 81, 108]. Дослідження показали, що кількість і обсяг інфарктів є незалежним предиктором швидкості обробки та порушення виконавчої функції

Mortamais et al. [109] повідомили, що ушкодження білої речовини тісно пов'язане з інсультом, когнітивними та афективними розладами, деменцією, труднощами ходи та сечовипускання, а особливо з когнітивними порушеннями та деменцією. Ураження білої речовини ГМ були пов'язані зі збільшенням деменції серед населення середнього та літнього віку [109, 110], а отже знаходження їх при нейровізуалізаційному обстеженні є предиктором васкулярної когнітивної дисфункції.

Poels et al. [111] повідомили, що мікрокрововиливи можуть поступово викликати психосоціальні симптоми, когнітивну дисфункцію та деменцію. Інші автори [43, 44] показали, що частота мікрокрововиливів становить 16–45%,

серед яких когнітивні порушення є найважливішою ознакою. У результатах *post mortem* оцінки ГМ 1143 пацієнтів похилого віку Arvanitakis [112] виявили, що частота артеріального атеросклерозу становила до 54et al. %, а його тяжкість позитивно корелювала з тяжкістю прижиттєвої когнітивної дисфункції.

Lee et al. [113] провели мета-аналіз 25 досліджень за участю 9343 пацієнтів, і результати показали, що чим більша кількість мікрокрововиливів, тим нижчий клінічний бал за шкалою MMSE, тим повільніше швидкість обробки інформації та тим більше змінена поведінка пацієнта. Akoudad et al. [114] вказали, що мікрокрововиливи у субкортикальних ділянках ГМ були пов'язані зі зниженням обробки інформації та пам'яті виконавчої функції, тоді як глибокі мікрокрововиливи більше впливали на рухову функцію. Таким чином, когнітивні порушення, викликані мікрокрововиливами, залежать від різних факторів, включаючи розмір, кількість, розподіл і розташування уражень, а також наявність інших супутніх захворювань [43, 44, 111-114].

Багато досліджень встановили сильну кореляцію між підвищеним периваскулярним кліренсом і когнітивними порушеннями. На основі результатів клінічних досліджень Ding et al. [115] повідомили, що 3-мм розширення периваскулярних просторів (РПВП) пов'язане із зниженням когнітивних функцій і судинною деменцією. MacLulich et al. [116] показали, що РПВ може призвести до руйнування нервових волокон у базальних гангліях, пов'язаних з когнітивними функціями, що призводить до зниження якості невербальних міркувань і зорово-просторової здатності. У дослідженні [117] встановлено, що збільшення периваскулярного простору в центрі напівовальних і базальних гангліїв може вказувати на когнітивну дисфункцію підкіркових судин.

За даними американських фахівців лобно-скроневи́й об'єм сірої речовини, атрофія гіпокампі та атрофія всього мозку були пов'язані з втратою пам'яті [118]. Когортне дослідження [119] виявило, що прогресуюча атрофія мозку пов'язана зі зниженням когнітивних функцій. Уповільнення мозкового кровообігу та порушення харчування у пацієнтів з атрофією мозку призводять

до зниження збуджувальних нейромедіаторів, дегенерації нейронів і демієлінізації, що призведе до зниження когнітивних функцій [47-50]. У дослідженні Cao et al. [120], у 30,2% пацієнтів з ХДС спостерігалася помірна або важка атрофія медіальної скроневої частки. У деяких пацієнтів з ХДС МРТ виявило звуження звивин, поглиблення борозн та збільшення шлуночків, а кортикальна атрофія була пов'язана з тяжкістю когнітивних порушень [21, 31, 121].

На думку багатьох авторів кореляції між помірними когнітивними порушеннями та візуалізаційними маркерами ХДС слід приділяти більше уваги, щоб надати нові ідеї щодо потенційних методів лікування та втручання для когнітивних порушень [31, 39, 47, 122]. Перспективним напрямком є дослідження взаємозв'язку між ХДС та когнітивною дисфункцією для розробки заходів ранньої реабілітації та пошуку нових методів лікування.

В роботі Бартюк Р.С. (2022) наведені щодо впливу ХДС на безпосередні та віддалені висліди ішемічного інсульту, а також на безпосередні та ефективність застосування тромболітичної терапії [123].

На даний момент специфічного лікування для ХДС не існує [1, 2, 124, 125]. Це стосується більшості клінічних варіантів захворювання. Лише для хвороби Фабрі існує замісна терапія на основі внутрішньовенного введення  $\alpha$ -галактозидази А, яка поглинається клітинами і тканинами маннозо-6-фосфатним рецепторним шляхом і доставляється в лізосоми, запобігаючи таким чином прогресування захворювань [126].

Потенційні профілактичні та лікувальні стратегії можуть включати методи спрямовані на захист ендотелію дрібних судин ГМ, збереження функції гематоенцефалічного бар'єру, мікроциркуляцію та блокаду каскаду нейрозапалення [124]. З огляду на те що ХДС є частою причиною інсульту, деякі автори вважають що діагностичні та терапевтичні підходи при цих захворюваннях повинні бути однаковими. Для всіх пацієнтів з ХДС необхідно оцінити загальні судинні фактори ризику, такі як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія та куріння. Лікування базується насамперед на

корекції судинних факторів ризику та профілактики первинних та вторинних судинних подій [124, 125].

У молодих осіб із спадковими формами ХДС проводиться генетичне тестування [13, 14, 61-69]. У будь-якому разі, рання діагностика сприяє вчасному початку лікування, модифікації керованих чинників ризику та тривалій компенсації наявного неврологічного та когнітивного дефіциту.

### 1.3 Оцінка когнітивної креативності у ранній діагностиці ХДС

Одною з еволюційних переваг людини є креативність – рівень творчої обдарованості, який забезпечує адаптацію до умов довкілля шляхом генерації нових корисних ідей [127, 128]. Креативність є важливою характеристикою особистості людини і тісно корелює із інтелектуальними здібностями в цілому. В останні роки у практиці нейропсихологів та неврологів використовується термін «когнітивна креативність», як характеристика когнітивних процесів, спрямованих на вирішення складних нестандартних проблем та на творчість в цілому [129].

Когнітивну креативність можна вважати ключем до успіху в сучасному суспільстві. Саме особи з високим рівнем когнітивної креативності визначають шляхи розвитку технологій, впливають на мистецтво, науку, економіку та вирішення повсякденних проблем [129, 130]. Свого часу Guilford JP запропонував багатфакторну модель структури інтелекту [131], у якій творче мислення охоплювало конвергентне і дивергентне мислення. Під конвергентним мисленням він розумів здатність зближуватися з переважаючими способами мислення щоб знайти єдине, правильне і готове рішення проблеми, яке могли б використовувати й інші люди. Натомість, дивергентне мислення являє собою спонтанну та вільну форму думки та є прикладом здатності знаходити багато нових рішень для відкритої проблеми. Наразі, саме дивергентне мислення визнано одним із головних показників творчого потенціалу людини [131, 132].

Запропоновані й інші концепції функціонування когнітивної креативності [133, 134]. Так, модель Geneplore описує творчий процес як циклічний рух між генеративною та дослідницькою фазами [133]. Генеративна фаза відіграє вирішальну роль у поведінці, вона спрямована на створення ідей винахідницького характеру, які відрізняються різним ступенем творчого потенціалу та оригінальності [133, 134]. Цей етап вимагає залучення наявних когнітивних ресурсів, включаючи відновлення запам'ятованого, розумовий синтез, розумову трансформацію та категоріальну редукції [134]. У дослідницьку фазу індивідуум використовує когнітивні та метакогнітивні процеси, такі як пошук атрибутів, концептуальна інтерпретація, формулювання висновків і перевірка гіпотези, які в цілому спонукають до перевірки та практичної інтерпретації творчої ідеї для кінцевої реалізації творчого результату [135].

Іновативність та оригінальність мислення складно оцінити звичайними клінічними інструментами [136, 137]. Наявні психометричні методики мають суб'єктивний характер. Взагалі, кількісне вираження атрибутів для оцінки творчих винаходів (елегантність, естетичність, оригінальність, відповідність викликам часу здається неможливим – більшість дослідників спирається на описові кваліметричні характеристики [127, 128, 136].

Креативність можна виміряти тестовими та нетестовими методами. Методи тестування включають креативні тести на сприйняття проблеми, ставлення та мислення [136]. Серед доступних тестів на креативність найчастіше використовуються дві версії тестів креативного мислення Торранса – фігуральна та вербальна (ТТСТ-F та V) [136, 138]. На думку Kim K. (2017) ТТСТ-F є більш повним, надійним і дійсним показником креативності, ніж ТТСТ-V [139], але більшість дослідників вважає за необхідне використовувати у клінічній практиці обидва тести [136, 137, 140].

Стиль мислення є ключовим чинником, що визначає здатність до творчості [127, 141]. Водночас він є основною характеристикою того як людина висловлює свої думки, отримує, організовує і використовує інформацію [141].

У людей творчих професій може формуватися певна незалежність від зовнішнього контексту, коли людина свідомо вибирає рішення, які не вписуються у парадигму естетичної або суспільно схваленої «норми» [142].

Когнітивна креативність - один із шляхів досягнення успіху та помітного прогресу в професійному, особистому та соціальному житті. Але які нейрохімічні механізми лежать в основі здатності до творчості? Як творчі потяги формують стійку мотивацію до творчості? Як під час креативного процесу змінюється емоційний стан людини? Якою є винагорода за вдале рішення складної, нестандартної проблеми? Як функціонує творчий розум?

Насьогодні відомо, що на когнітивну креативність впливають особливості функціонування дофамінергічної, норадренергічної та серотонінергічної систем [127, 143-145]. Однак наше розуміння того як саме нейромодуючі впливи основних нейротрансмітерів реалізуються у творчому процесі є скуденним й неповним. Все що відомо про когнітивну креативність на нейрохімічному рівні є результатами досліджень на тваринах [143, 144]. Найбільш відома модель складається з трьох рівнів із зростаючою когнітивною складністю: новизна, навчання за наслідками спостереження та інноваційна поведінка. Перший рівень включає як когнітивну здатність розпізнавати новизну, яка пов'язана з функцією гіпокампа та активний пошук новизни, яка пов'язана з мезолімбічною дофамінергічною системою. Другий рівень відноситься до навчання через спостереження, складність якого може варіюватися від імітації до культурної передачі творчої поведінки. Навчання за спостереженнями може залежати від мозочка та префронтальної кори. Третій рівень представлений інноваційною поведінкою, яка пов'язана зі специфічним визнанням конкретного об'єкта, що характеризується новизною. Ця інноваційна поведінка може залежати від префронтальної кори [143, 144].

Слід зазначити, що як нігостріарний так й мезокортикальний дофамінергічні шляхи впливають на творчі потяги та творче пізнання, які по суті є виконавчими функціями [143]. Дофамінергічні впливи на когнітивну креативність реалізуються через так звану модель подвійного процесу, яка

складається з опору та когнітивної гнучкості. Виконавче забезпечення креативності передбачає залучення механізмів зміщення, гальмування та активації робочої пам'яті та вимагає оптимального балансу між навмисною (контрольованою) обробкою та спонтанною обробкою інформацією. З іншого боку, існує зв'язок між винагородою (тобто обіцянками, навчанням і внутрішнім інтересом) і творчістю через зв'язування ефекту дії. Важливим є також модеруючий вплив мислення (співробітництва та змагання) та когнітивних ресурсів на творчі потяги (тобто настрої, мотивацію та емоції) [143, 145].

Мета-аналіз 45 досліджень фМРТ проведений Воссіа et al. (2015) показав, що креативність залежить від багатокomпонентних нейронних мереж і що креативність у різних когнітивних сферах (музичній, вербальній та візуально-просторовій) залежить від взаємодії структур, локалізованих у різних ділянках і мережах мозку. Використовуючи аналіз загальної оцінки ймовірності активації (ALE), ці автори виявили пов'язані з креативністю кластери активацій у всіх чотирьох досліджуваних частках кори головного мозку, тоді як максимальна активація окремої ALE виражала різні нейронні мережі в кожній творчій когнітивній області наступним чином [146]:

1. Виражена активація музичної творчості в двосторонній мережі, що складається з двобічної медіальної лобової звивини (MeFG) і задньої поясної кори (PCC), лівої середньої лобової звивини (MFG) і нижньої тім'яної частки (IPL) і правої постцентральної звивини (PoCG). ) і веретеноподібної звивини (FG), а також обох півкуль мозочка.

2. Мережа вербальної творчості була пов'язана з домінуванням лівої півкулі та складалася з кількох фокусів активації в лівій MFG, нижній тім'яній частці (IPL), SMG, середній потиличній звивині (MOG) і середній і верхній скроневій звивині (MTG і STG), а також двосторонню нижню лобову звивину (IFG) і острівця, а також праву язикову звивину (LG) і мозочок.

3. Зорово-просторова креативність спиралася на мережу з домінуванням правої півкулі, включаючи вогнища активації в правій MFG і IFG, лівій прецентральної звивині (PrCG) і білатерально в таламусі [146].

У клінічній практиці нерідко ми стикаємося із ситуаціями коли формально за традиційними шкалами оцінки когнітивної сфери суттєвих відхилень від популяційної норми немає, але хворий скаржиться на зміни у мисленні, відсутність творчих потягів, збіднені емоції, погіршення здатності до творчості в цілому. Не завжди у цих хворих присутні ознаки депресивного стану – всі перераховані скарги стосуються безпосередньо креативної складової існування. Найбільш характерною така ситуація є для людей творчих професій, але подібні скарги можуть виникати у будь-якої людини. Залишається відкритим питання – чи можна використовувати зміни у когнітивній креативності людини з діагностичною метою для виявлення ранніх проявів когнітивного дефіциту, в тому числі у хворих з хронічною цереброваскулярною патологією. Найбільш популярний у світі тест ТТСТ не був валідований в Україні, а його стандартна версія вимагає тривалого часу для виконання. Крім того навчання з використання ТТСТ платне [138]. У зв'язку з цим продовжується пошук інструментів оцінки когнітивної креативності, придатних для застосування у клінічній практиці. Одним з таких інструментів є DAT (Divergent Association Task) – оцінка асоціативних завдань з дивергентного мислення [147].

Залишається відкритим питання клінічної доцільності застосування тестів на когнітивну креативність у ранній діагностиці ХДС. Крім того, важливою клінічною проблемою є з'ясування ступеню впливу змін резистивності мозкових судин на когніції та мотиваційне забезпечення поведінки хворих на ХДС. Описані зміни вкладаються у так званий синдром фізико-когнітивного зниження (PCDS) — клінічну конструкцію одночасної зміни фізичної рухливості та когнітивних порушень у людей похилого віку хворих на ХДС без деменції зі збереженими функціональними можливостями,

які мають високий ризик розвитку деменції та інвалідності у короткочасній перспективі [148].

Співставлення результатів транскраніального доплерівського ультразвукового дослідження (ТКДУЗД) з показниками когнітивної креативності у пацієнтів з ХДСГМ дозволяє виявити патофізіологічні взаємозв'язки між цереброваскулярною гемодинамікою та вищими психічними функціями. Такий аналіз є важливим у контексті раннього виявлення суб'єктивних когнітивних порушень, зокрема в аспектах дивергентного мислення, генерації нових ідей та пластичності розумової діяльності. Можна очікувати, що гемодинамічні порушення в артеріях переднього та середнього мозкового кола, виявлені методом транскраніального доплерівського дослідження, мають чіткий зв'язок із зниженням компонентів когнітивної креативності [149]. Цей взаємозв'язок підтверджує гіпотезу про провідну роль хронічної ішемії білої речовини у патогенезі дизрегуляторних розладів та свідчить про необхідність інтеграції УЗД-оцінки церебральної гемодинаміки в скринінг пацієнтів із ХДСГМ.

В цілому, прогнозування перебігу ХДС залишається складним завданням. Пошук нових підходів до оцінки церебральної гемодинаміки та вищих нервових функцій у хворих різного віку є перспективним напрямком досліджень, особливо в умовах зростаючого поширення цереброваскулярної патології у популяції.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

#### 2.1 Програма дослідження

Дослідження виконане на базі МЦ «Експерт Хелс» (м. Одеса), обласної клінічної лікарні (м. Одеса) та обласної клінічної лікарні (м. Миколаїв) у 2020-2025 рр. На першому етапі проведений ретроспективний аналіз медичної документації 300 хворих з верифікованим діагнозом ХДС (мікроангіопатії), визначені основні чинники ризику та клінічні варіанти перебігу захворювання. На підставі проведених розрахунків оцінена поширеність ХДС серед населення Півдня України та, зокрема, осіб похилого віку (старше 60 років). У якості контролю проаналізовані записи 100 осіб старше 60 років, у яких не було встановлено діагнозу ХДС і які спостерігалися у невролога у зв'язку з психосоматичними станами, хронічним головним болем, вертигінозним синдромом та іншими патологічними станами.

На другому етапі проведене проспективне обсерваційне дослідження 78 пацієнтів похилого віку (старше 60 років) з ХДС та збереженим скроневим вікном, рандомізовано розподілених на дві клінічні групи в залежності від ультрасонографічних характеристик церебрального кровотока (ПІ до 1,1 (І група, n=25) та більше 1,1 (ІІ група n=53). У якості контролю обстежені 30 осіб старше 60 років без проявів ХДС.

Термін катamnестичного спостереження склав 12 місяців.

Критерії включення до І та ІІ групи: хворі на ХДС, верифіковану за допомогою МРТ, вік старше 60 років, збережене скроневе вікно, згода на участь у дослідженні.

Додатковий критерій включення до І групи:  $ПІ < 1,1$

Додатковий критерій включення до ІІ групи:  $ПІ > 1,1$

Критерії виключення: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ГІМ, ТЕЛА, пухлини головного мозку, паразитарні ураження головного мозку,

гостра нейроінфекція, тяжкий загальний стан, деменція, судомний синдром, вік молодше 60 років, відмова від участі у дослідженні, закрите скроневе вікно.

У всіх пацієнтів проведена оцінка загального клінічного статусу відповідно до чинних клінічних настанов, визначений стан церебральної гемодинаміки (транскраніальна сонографія (ТКС), дуплексне ультразвукове дослідження брахіоцефальних судин), даних нейровізуалізації (високопольне МРТ), когнітивних функцій (MMSE, MoCA, тест на дивергентне мислення), оцінка стану координаторної сфери та тонкої моторики (PGT, ARAT+).

## 2.2 Клінічні методи обстеження

У всіх пацієнтів вивчалися скарги, клініко-анамнестичні характеристики, оцінювався неврологічний статус. Додатково оцінювали когнітивні функції, для чого використовували тести MMSE (додаток Б [150], MoCA (додаток В) [151] та DAT (тест на дивергентне мислення) [147].

Рівень креативності оцінювали за допомогою DAT. Базовий код для оцінки результатів тесту доступний за URL: <https://github.com/jayolson/divergent-association-task> [147]. Методика тесту є наступною. Опитуваному пропонували на бланку записати 10 слів українською мовою, максимально відмінні один від одного за сенсом. Використовувати можна лише іменники, не можна використовувати власні назви та спеціальну лексику (технічні терміни тощо). Підбір слів має бути незалежним, зокрема не рекомендовано просто називати предмети, які є в опитуваного перед очима. На виконання завдання дається до 4 хвилин [147]. В подальшому обрані опитуваним слова перекладалися англійською мовою та вводилися у відповідні поля он-лайн форми [147].

Середній бал становить 78, більшість людей набирає від 74 до 82 балів. Оцінка обчислюється на основі середньої семантичної відстані між кожним зі слів. Ці відстані обчислюються шляхом вимірювання того, як часто слова вживаються разом у схожих контекстах.

Для обчислення використовуються перші сім дійсних слів із десяти. Використання підмножини слів допускає деяку надмірність; ви можете включити до трьох недійсних слів (наприклад, слова з орфографічними помилками або слова, які є занадто технічними), і все одно отримати загальну оцінку. Загальна оцінка надається у перцентилях (рис. 2.1).

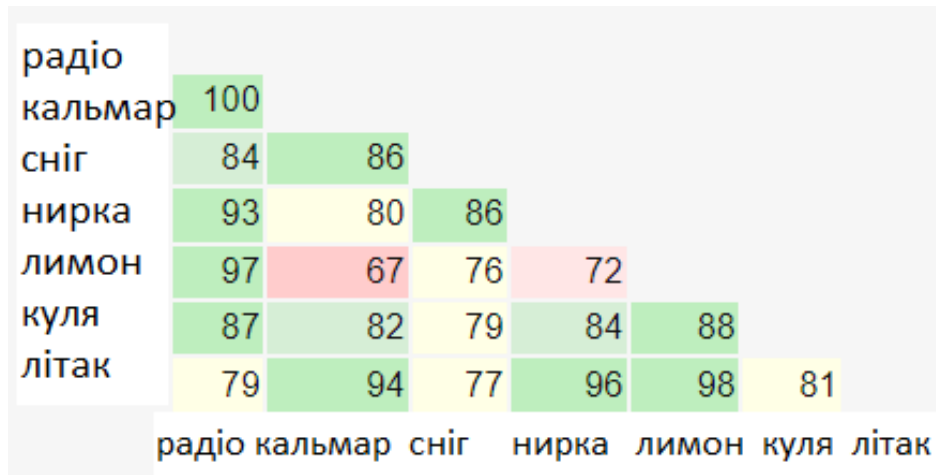


Рис. 2.1 Приклад оцінювання за DAT (результат 85%, контрольна група) [150].

Координаторну сферу та тонку моторику оцінювали за допомогою теста ARAT+, який являє собою модифікований Action Research Arm Test (ARAT) [151]. Даний тест призначений для оцінки координацію, спритність та функціонування руки. Тест має чотири підшкали, які характеризують захоплення, стискання, заціп предметів різної форми та грубі рухи верхньої кінцівки. Завдання розташовуються в порядку зменшення складності. Кожне завдання оцінюється від 0 (відсутність руху) до 3 балів (нормальне виконання руху) [151]

Для виконання тесту використовуються дерев'яні бруски різного розміру, крикетний м'яч, точильний камінь, металеві трубки, шайба, болт, 2 склянки, шматок мармуру або іншого гладенького каменю, кулькові підшипники, бляшана кришка, стілець та стіл.

Методика виконання тесту є наступною Пацієнт сидить на стільці з міцною спинкою без підлокітників у довільній позі, стопи мають розташовуватися на підлозі, спина відкинута на спинку стола, руки на столі,

постава пряма. При спробі змінити вихідне положення тіла дослідник вимагає від пацієнта повернення до вищеописаної пози [151]

При виконанні більшості субтестів здорова рука має знаходитися на поверхні стола. Виключення складає оцінка грубих рухів – при цьому руки пацієнта мають лежати на колінах [151]

Записи результатів виконання різних тестів фіксували на бланку встановленого зразку. Підйом предметів у вертикальній площині здійснюється з поверхні стола на полицю висотою 37 см. Переміщення предметів здійснюється з одного боку столу в інший заціпом пальцями. При дослідженні грубих пацієнт має покласти руку на тім'я, на потилицю та піднести руку до рота [151 ].

Оцінка за ARAT складає від 0 (відсутність рухів) до 57 (норма) балів [151]. При оцінці менше 10 балів відновлення є незадовільним, між 10-56 – помірним (задовільним). Якщо пацієнт набирає 57 балів йдеться про повне функціональне відновлення [151, 152].

До складу тесту ARAT+ додатково включений субтест оцінки функції екстензорів кисті, який виконується у два етапи – розгинання пальців (якісна оцінка), гоніометрія (кількісна оцінка). Максимальна оцінка за субтестом - 12 балів, таким чином загальна оцінка за тестом ARAT+ дорівнює 69 (57+12) балів [151].

Виконавчі когнітивні функції оцінювали за тестом перекладання кілочків , який передбачає розміщення 25 рифлених кілочків у 25 щілинних отворів, розташованих під різними кутами у дошці розмірами 13x13 см [153]. Оцінку проводять окремо для домінуючої та недомінуючої руки. Враховується загальний час на виконання завдання, включаючи час витрачений на виправлення помилок (використання не тої руки, розсипання кілочків тощо).

Рівень депресії визначали за допомогою шкали HADS-D, тривожності – HADS-A, апатії – за допомогою шкали AES-C [154, 155])

### 2.3 Клініко-лабораторні методи дослідження

Всім пацієнтам під час первинного обстеження виконували загальний аналіз крові та сечі, біохімічні аналізи (ліпідограма, коагулограма, креатинін, печінкові проби, протеїнограма, електроліти крові) за загальноприйнятими методиками з використанням автоматичних аналізаторів Sysmex XN-1000 (Японія), UriSed (Японія), Cobas c 501 (Швейцарія) [156].

### 2.4 Клініко-інструментальні методи дослідження

Всім учасникам дослідження проводили контроль артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Середній артеріальний тиск розраховували за формулою [157]:

$$AT_{сер} = \frac{AT_{с} - AT_{д}}{3} + AT_{д}$$

де  $AT_{сер}$  – середній артеріальний тиск,  $AT_{с}$  – систолічний артеріальний тиск,  $AT_{д}$  – діастолічний артеріальний тиск (мм рт ст)

Вегетативний тонус оцінювали за індексом Кердо (ІК) [158], за формулою:

$$ІК = \frac{ЧСС - AT_{д}}{AT_{д}}$$

де ЧСС – частота серцевих скорочень,  $AT_{д}$  – діастолічний артеріальний тиск (мм рт ст)

При  $ІК=0$  констатується ейтонія, при  $ІК>0$  - симпатикотонія,  $ІК<0$  – парасимпатикотонія.

Вегетативну реактивність (ВР) оцінювали за допомогою теста Ашнера-Даньїні, Після 15 хвилин лежання вимірювалася частота пульсу в спокої кожні 10 секунд протягом 30 секунд (вихідний фон), після чого дані перераховувалися на 1 хвилину. Потім, при закритих очах, за допомогою пучків пальців здійснювався тиск на обидва очних яблука до появи легкого больового відчуття. Через 15-25 секунд знову реєструвалася частота пульсу кожні 10 секунд

протягом 30 секунд, після чого також проводився перерахунок на 1 хвилину. Уповільнення пульсу внаслідок окулокардіального рефлексу на 4-10 ударів оцінювалося як нормальна ВР, більше ніж 10 ударів – як підвищена ВР, менше ніж 4 удари або відсутність уповільнення – як знижена ВР, а почастищення пульсу (симпатична реакція) – як патологічна ВР [157].

Для дослідження симпатичної ВР використовувалася ортостатична проба Превеля, яка базується на тому, що при переході з горизонтального положення у вертикальне, у разі нормальної ВР ЧСС збільшується на 6-20 уд на хвилину, а АТс підвищується максимум на 20 мм рт. ст. Для підвищеної симпатичної ВР характерне збільшення ЧСС більше ніж на 20 ударів на хвилину та підвищення АТс більше ніж на 20 мм рт. ст. Знижена ВР визначається збільшенням ЧСС менш ніж на 6 уд на хвилину та підвищенням АТс менш ніж на 20 мм рт. ст. [157].

Методика визначення вегетативної здатності до адаптації (ВЗА) включала виконання пацієнтом проби з 20 присіданнями за 30 секунд, після чого проводилася пульсометрія та вимірювання артеріального тиску. Нормальне ВЗД характеризується збільшенням ЧСС на 10-30 ударів на хвилину, підвищенням АТс на 20 мм рт. ст. та АТд – до 10 мм рт. ст. (іноді його зниження). Недостатнє ВЗД визначається почастищенням пульсу менше ніж на 10 ударів, а також підвищенням АТс – менше ніж на 10 мм рт. ст. [157].

Надмірне ВЗД супроводжується почастищенням пульсу більше ніж на 30 ударів, підвищенням АТс більше ніж на 20 мм рт. ст. та АТд – більше ніж на 10 мм рт. ст. Вегетативні порушення симпатичного типу часто проявляються підвищеною симпатичною ВР на тлі надмірного ВЗД. Парасимпатичні порушення характеризуються підвищеною ВР парасимпатичного відділу нервової системи при недостатньому ВЗД [157].

Усі МРТ дослідження проводили на високопольних сканерах (1,5-3,0 Тл) з використанням стандартних T1- і T2-зважених імпульсних послідовностей, послідовності FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery - "інверсія-відновлення" з ослабленим сигналом від рідини), дифузно-зваженому режимі

(DWI – diffuse weighted image) в аксіальній, фронтальній і сагітальній площинах (товщина зрізу: 3,5-5 мм) [158].

Ступінь лейкоараіозу оцінювали за шкалою Fazekas, де Fazekas 0 – лейкоараіоз відсутній, Fazekas 1 – точковий, Fazekas 2 – початковий зливний, Fazekas 3 – виражений зливний [159]. Також оцінювали локалізацію лейкоараіозу - переважно перивентрикулярний (протяжність від шлуночків становила до 10 мм.), зливний (якщо його протяжність складала більше 10 мм), глибокий (зона лейкоараіозу не прилягає до шлуночків), та змішані форми (сполучення перивентрикулярного з глибоким, зливного з глибоким). За формою розрізняли точковий, еліпсоїдний та неправильний лейкоараіоз [21, 31, 159].

Вогнищеві дрібні підкіркові ураження в зоні живлення малих перфоративних мозкових артерій (наприклад, внутрішня капсула, базальні ганглії, таламус), що не перевищували 15 міліметрів у діаметрі визначалися як лакуни судинного походження. Лакуни визначали як вогнища округлої форми ізоінтенсивні до сигналу від спинно-мозкової рідини, з кільцем перифокальної гіперінтенсивності у режимі FLAIR. При оцінці лакун зважали на їх кількість, розміри та локалізацію.

Мозкову атрофію оцінювали за візуальними шкалами. Додатково визначали шлуночкові індекси, оцінювали товщину звивин та борозн головного мозку. Кортикальну атрофію оцінювали за візуальною шкалою глобальної кортикальної атрофії (ГКА) (від 0 до 3 балів). При відсутності кортикальної атрофії визначали її ступінь як 0 балів, 1 бал відповідав легкій атрофії (розкриття борозен); 2 бали - помірній атрофії (втрата об'єму звивин); 3 бали - важкій атрофії («атрофія леза ножа») [159].

Медіотемпоральну гіпокампульну атрофію визначали за шкалою Шелтенс (від 0 до 4 балів). Критерії оцінки для 0 балів: спинномозкової рідини навколо гіпокампу не видно, для 1 бала: судинна щілина дещо розширена, для 2 балів - помірне розширення судинної щілини, помірне збільшення скроневого рогу та помірна втрата висоти гіпокампу, для 3 балів - помітне розширення

судинної щілини, помірне збільшення скроневого рогу та помірна втрата висоти гіпокампу, для 4 балів - помітне розширення судинної щілини, помітне збільшення скроневого рогу, гіпокамп помітно атрофований і втрачена його внутрішня структура [160].

Тім'яну атрофію передклину оцінювали за шкалою Кедам (від 0 до 3 балів). Критерії оцінки: 0 балів - немає атрофії; 1 бал - легке розширення борозен без явної втрати об'єму звивин; 2 бали - значне розширення борозен і втрата об'єму звивин; 3 бали - важка кінцева стадія атрофії [161].

Атрофію глибоких структур ГМ визначали за візуальною шкалою ДАА (від 0 до 2 балів) [162], де 0 – відсутність атрофії, 1 – помірна атрофія, 2 – виражена атрофія.

Загальний ступінь тяжкості атрофії ГМ оцінювали за індексом BALI (brain atrophy and lesion index). Цей індекс (таблиця 2.1) враховує ураження як кортикальних так й підкіркових структур, включаючи мікрокрововиливи [163].

Розширені периваскулярні простори Робіна-Вірхова та Гіса-Робена визначали як точки округлої або овоїдної форми (при перпендикулярному перетині проекцією сканування) або лінійної форми (при паралельному перетині проекцією сканування) діаметром до 3 мм, ізоінтенсивні до спинно-мозкової рідини. Підрахунок розширених периваскулярних просторів проводили на рівні базальних ядер та субкортикальному рівні.

Кількісна оцінка вираженості патологічного процесу проводилася за наступною шкалою: 0 балів - немає розширених ПВП, 1 бал - від 1 до 10 розширених ПВП, 2 бали – 11 - 20 розширених ПВП, 3 бали – 21 - 40 розширених ПВП, 4 бали - більше 40 розширених ПВП.

Для підрахунку обирали зріз з найбільшим числом розширених ПВП, розрахунки вели окремо для кожної півкулі, для базальних гангліїв та субкортикальних структур [158].

Таблиця 2.1

## Алгоритм розрахунку індексу BALI

| Категорії                                                                       | Опис                                                                                                                                                           | Критерії                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ураження сірої речовини та підкіркові розширені периваскулярні простори (GM-SV) | категорія оцінює будь-які ураження кортикальної сірої речовини, такі як невеликі ділянки енцефаломалії та юстакортикальне розширення периваскулярних просторів | 0 = відсутність; 1 = пунктирна ненормальна інтенсивність сигналу в сірій речовині або кілька пунктирних/лінійних аномальних сигналів в підкіркові ділянки; 2 = невеликі плями ненормальної інтенсивності сигналу в сірій речовині ГМ або дифузні та незліченні пунктирні/лінійні аномальні сигнали в підкіркових областях; 3 = плями аномальної інтенсивності сигнал |
| Глибокі ураження білої речовини (DWM)                                           | категорія оцінює гіперінтенсивність білої речовини, розташовану в білої речовини, за винятком перивентрикулярної та юстакортикальної білої речовини.           | 0 = відсутність; 1 = пунктирна аномальна інтенсивна сигналу; 2 = невеликі плями аномальної інтенсивності сигналу; 3 = велика пляма аномального сигналу;                                                                                                                                                                                                              |

Продовж. табл. 2.1

|                                  |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Оцінки 4 і 5 даються, коли біла речовина велика ураження всього мозку.                                                                    | 4 = велика пляма аномального сигналу із залученням усіх часток головного мозку; 5 = ненормальна інтенсивність сигналу від усієї білої речовини ГМ                                                                          |
| Перивентрикулярні ураження (PV)  | категорія оцінює ураження білої речовини, що прилягає до бічних шлуночків. Гіперінтенсивність білої речовини є найчастішим типом ураження | 0 = відсутність; 1 = «шапочка» або тонка підкладка, як олівець; 2 = гладкий «ореол» із розмитим полем; 3 = нерегулярна перивентрикулярна аномальна інтенсивність сигналу, що поширюється на глибокі відділи білої речовини |
| Ураження базальних гангліїв (BG) | включає ураження хвостатого ядра, путамена, блідої кулі, внутрішньої капсули, таламуса, зовнішньої капсули, клауструма та острівця        | 0 = відсутність; 1 = 1 вогнищеве ураження; 2 = більше 1 вогнища ураження; 3 = плямисті злиті ураження (незалежно від розширених периваскулярних просторів)                                                                 |

Продовж. табл. 2.1

|                                           |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ураження інфратенторіальних структур (IT) | категорія включає ураження стовбура мозку (довгастий мозок, міст і середній мозок) і мозочка. Ураження найбільш часто є наслідком ішемічних змін дрібних судин і лакунарних інфарктів. | 0 = відсутність; 1 = 1 вогнищеве ураження; 2 = більше 1 вогнища ураження; 3 = плямисті злиті ураження                                                                                                                                                  |
| Глобальна атрофія (GA)                    | оцінює атрофію всього мозку, включаючи розширення шлуночків і борозен. Оцінки 4 і 5 дають, коли виявляється сильна атрофія в медіальних скроневих частках.                             | 0 = відсутність явної атрофії; 1 = легка атрофія; 2 = помірна атрофія; 3 = важка атрофія; 4 = виражена атрофія, присутня особливо в медіальних скроневих частках; 5 = найважча атрофія, особливо в медіальних скроневих частках і корі головного мозку |
| Мікрокрововиливи (МН)                     | Мікрокрововиливи будь якої локалізації                                                                                                                                                 | 0 = відсутність; 1 = 1 вогнищеве ураження; 2 = більше 1 вогнища ураження; 3 = дифузні ураження                                                                                                                                                         |

Продовж. табл. 2.1

|                |                                                             |                                                                                                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Інші знахідки* | Пухлини,<br>гідроцефалія,<br>травматичні<br>ушкодження тощо | 0 = немає інших<br>знахідок; 1 = будь-яка<br>одна дитина; 2 = будь-<br>які два види; 3 = більше<br>двох видів |
|----------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Примітка: \* - у даному дослідження субшкала не застосовувалася (див. критерії виключення)

Церебральні мікрокрововиливи були визначені як множинні овоїдні вогнища з помітною втратою інтенсивності сигналу на T2\*-зваженій ехо-MPT з градієнтним відгуком. Порівняно з FLAIR і турбо спін-ехо T2-зваженими послідовностями, T2\*-зважена градієнт-ехо послідовність має більшу чутливість до неоднорідності локального магнітного поля, спричиненого мікроскопічними відкладеннями гемосидерину, які можуть залишатися в макрофагах роками після мікрокрововиливу. Мікрокрововиливи в мозок диференціювали від порожнеч судинного кровотоку та церебральних кальцифікатів. Граничний розмір мікрововиливів склав 5 мм [43].

Загальну тяжкість ХДС оцінювали за Klarenbeek P. et al. (2013) [164], наявність кожного з маркерів (асимптомні лакунарні інфаркти, ураження білої речовини, мікрокрововиливи, розширені ПВП) оцінювалася 1 балом, що давало мінімальну оцінку 0 і максимальну 4 балів.

Додатково розраховували показник ламкості мозку (brain frailty), як сумму ступеню тяжкості лейкоараіозу за Fazekas, кількості лакун та ступеню тяжкості корти атрофії [165]. Показник BFI включає 1 бал для лейкоараіозу (оцінка = 1 або 2 бали (спереду та/або ззаду)), церебральної атрофії (оцінка = 1 або 2 бали (кортикально та/або центрально) та старих судинних уражень/інфарктів (максимум 3 із 3)).

Для остаточної діагностики ХДС застосовували критерії STRIVE [21].

Для оцінки внутрішніх лікворних просторів вимірювали наступні показники:

- 1) індекс передніх рогів бічних шлуночків Еванса (як відношення максимальної відстані між зовнішніми краями передніх рогів до максимального внутрішнього поперечного діаметру черепа на рівні передніх рогів),
- 2) індекс третього шлуночка (відношення ширини третього шлуночка до максимального внутрішнього поперечного діаметру черепа на рівні зрізу, що перетинає площину третього шлуночка)
- 3) індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера (відношення максимального внутрішнього поперечного діаметру черепа на рівні зрізу, що перетинає площину третього шлуночка до ширини останнього)
- 4) індекс четвертого шлуночка (відношення максимальної ширини четвертого шлуночка до максимального внутрішнього поперечного діаметру задньої черепної ямки на тому ж рівні),
- 5) бікаудальний індекс (відношення середньої частини лобних рогів на рівні хвостатого ядра до діаметру мозку на тому ж рівні)
- 6) бівентрикулярний індекс (відношення відстані між судинними сплетеннями бічних шлуночків до максимальної відстані між зовнішніми краями передніх рогів)
- 7) індекс Шеєрсмана (відношення максимального зовнішнього діаметру скроневих кісток до максимального розміру між тілами бічних шлуночків),
- 8) індекс Хакмана (сума максимальної відстані між зовнішніми краями передніх рогів та ширини лобних рогів бічних шлуночків (їх середньої частини) на рівні хвостатого ядра) [158].

Додатково визначали ширину поздовжньої мозкової щілини у передньому відділі лобних часток, ширину правої та лівої острівкових цистерн, максимальну ширину мозкової щілини в ділянці склепіння черепа та максимальну ширину первинної мозочкової щілини.

Транскраніальна доплерографія (ТКД) проводилася досвідченим фахівцем за допомогою транскраніального доплерівського датчика 2 МГц на апараті Toshiba Arlio 500 (Японія) через скроневе вікно (за умови його збереження) та через трансфорамінальне вікно. Додатково проводили транскраніальну дуплексну сонографію з кольоровим картуванням [166].

Використовуваний перетворювач – це імпульсний доплерівський секторний зонд із частотою випромінювання 2,0-3,5 МГц, здатний змінювати розмір об'єму зразка з метою адаптації до діаметра основних внутрішньочерепних артерій. Кут і положення датчика регулювали, щоб забезпечити доплерівський сигнал найвищої якості.

Використовували транскраніальну дуплексну сонографію з кольоровим кодуванням (ТКДС КК), під час якої відображається двовимірне кольорове зображення [166], а також звичайний ТКД, який використовує лише функцію доплерівського зонда («сліпий доплер») [167].

Кровоток у проксимальному, середньому та дистальному сегменті М1 СМА визначали транстемпорально на глибині від 40 до 55 мм. Сигнал кровотоку СМА середнього сегмента М1 аналізували на піку систолічної швидкості, кінцевої діастолічної швидкості та середньої швидкості потоку без корекції кута. Індекс пульсації (ПІ) визначали за формулою Gosling [166]:

$$\text{ПІ} = \frac{(\text{ЛШКсист} - \text{ЛШКдіаст})}{\text{ЛШКсер}}$$

де ЛШКсист – лінійна швидкість кровотоку по МСА у систолу,

ЛШКдіаст – лінійна швидкість кровотоку по МСА у діастолу,

ЛШКсер – середня лінійна швидкість кровотоку по МСА

Пульсація судин є внутрішньою властивістю серцево-судинної системи, що регулюється диференціалом опору в артеріолярному руслі, що дозволяє потенційній енергії, яка зберігається в еластичних проксимальних артеріях, поширюватися по судинах мікроциркуляторного русла при середньому тиску, що відповідає адекватній перфузії.

Індекс резистентності визначали за формулою Pourcelot [166]:

$$IP = \frac{(ПСЛШ - КДЛШ)}{ПСЛШ}$$

де ПСЛШ – пікова систолічна лінійна швидкість кровотоку по МСА,

КДЛШ – кінцева діастолічна лінійна швидкість кровотоку по МСА

Індекс резистентності пропорційний не тільки до опору судин, але й до їх податливості. Коли судина звужується і опір потоку збільшується, ІР зростає. Коли стенозований сегмент розташований дистально або нижче за ультразвуковий датчик, ПСЛШК знижується незначно, а КДЛШК зменшується більш суттєво аніж ПСЛШК, що призводить до підвищення ІР. Коли ділянка стенозу розташована безпосередньо під ультразвуковим датчиком, і ПСЛШК і КДЛШК зростають. Коли ділянка стенозу розташована проксимальніше або вище ультразвукового датчика за кровотоком, ПСЛШК зменшується більше, аніж КДЛШК, що призводить до зменшення ІР, утворюючи форму хвилі *tardus parvus* [166, 168].

Трансфорамінальне доплерівське ультразвукове дослідження (трансфорамінальна транскраніальна доплерографія, ТФ ТКДГ) — це неінвазивна методика ультразвукової візуалізації, що дозволяє оцінити гемодинаміку у вертебробазиллярному басейні головного мозку, зокрема у ділянці великої потиличної цистерни через *foramen magnum*. Основною метою є вимірювання швидкості кровотоку в хребтових артеріях (*vertebral arteries*, ХА), базилярній артерії (*basilar artery*, БА) та проксимальних відділах задніх мозкових артерій. Метод застосовують для виявлення стенозів, оклюзій, вазоспазмів, гемодинамічних асиметрій, а також для моніторингу при хронічній ішемії мозку, вертебро-базилярній недостатності, субарахноїдальних крововиливах або артеріовенозних мальформаціях. Дослідження проводиться з використанням фазованого секторного датчика з частотою 1,5–2,5 МГц [166, 169].

Пацієнт знаходиться у положенні лежачи на боці або сидячи з нахилом голови вперед (підборіддя до грудей) для покращення доступу до потиличної ділянки. Датчик розташовують нижче потиличного виступу, орієнтуючи його

вгору і вперед під кутом 10–30° до горизонталі. У ході сканування вивчаються показники кровотоку: для базилярної артерії — на глибині 80–120 мм (потік від датчика, середня швидкість 30–50 см/с); для хребтових артерій — на глибині 40–70 мм (потік до датчика, швидкість 20–45 см/с). Також іноді візуалізуються Р1-сегменти задніх мозкових артерій на глибині 60–70 мм.

Під час дослідження визначали максимальну систолічну, кінцеву діастолічну та середню швидкість потоку, розраховують індекси пульсації (PI) та резистивності (RI), аналізують напрямок і симетричність кровотоку, наявність турбулентності, ознак стенозу або феномену обкрадання (steal-синдром). Метод має високу інформативність, проте чутливий до анатомічних особливостей і кваліфікації оператора. Обмеженнями можуть бути виражені кісткові зміни потиличної кістки, остеохондроз, індивідуальна анатомія. У клінічній практиці ТФ ТКДГ використовується разом з іншими доплерографічними вікнами (транстемпоральне, трансорбітальне) для комплексної оцінки мозкового кровотоку [169].

Дуплексне дослідження екстракраніальних судин проводили на апараті Toshiba Aplio 500 (Японія). Визначали наявність атеросклеротичних бляшок (АБ), їх тип (рис. 2.2), та ступінь стенозу, враховуючи рівень найбільшого стенозування ЗСА, ВСА та ХА, відповідно [170].

Відповідно до класифікації Gray-Weale (1988) розрізняють чотири типи АБ [171], які визначаються на основі візуалізованого ступеня ехолюценції при скануванні в режимі В:

Тип 1: переважно ехолюцентний з тонкою ехогенною шапкою

Тип 2: проміжні ехолюцентні ураження з невеликими зонами ехогенності

Тип 3: проміжні ехогенні ураження з невеликими ділянками ехолюценції (<25%)

Тип 4: Рівномірно ехогенні ураження (еквівалентні однорідні).

Geroulakos G et al. (2000) додав ще один тип 5 для АБ, які неможливо класифікувати через акустичне затінення [172].

## Класифікація Gray-Weal (1988) у модифікації Geroulakos (1993)



Рис. 2.2 Класифікація атеросклеротичних бляшок за Gray-Weale-Geroulakos [171, 172]

Для оцінки ступеня стенозу застосовували критерії Oates C. et al. (2009), а також рекомендації NASCET та ECST (таблиця 2.2, рис. 2.3). Підходи до вимірювання ступеня стенозу внутрішньої сонної артерії за методиками NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) та ECST (European Carotid Surgery Trial) відрізняються насамперед референтною точкою, з якою порівнюється діаметр у зоні максимального звуження [173-175].

Методика NASCET визначає ступінь стенозу як відсоток зменшення діаметра артерії в місці звуження відносно діаметра дистальної незміненої ділянки артерії, розташованої нижче місця стенозу, тобто  $\text{стеноз (\%)} = [1 - (D_{\text{stenosis}} / D_{\text{distal}})] \times 100\%$ . Це забезпечує об'єктивність і стандартизованість вимірювання, що легко застосовується при ангіографії, КТ-ангіографії або МР-ангіографії. Натомість методика ECST порівнює діаметр у місці стенозу з умовно оціненим нормальним діаметром артерії на тому ж рівні, тобто до патологічного звуження. Відповідно, формула ECST:  $\text{стеноз (\%)} = [1 - (D_{\text{stenosis}} / D_{\text{estimated normal}})] \times 100\%$ . Це означає, що ECST ґрунтується на суб'єктивній реконструкції початкового просвіту судини, що знижує точність і

відтворюваність результатів. У результаті один і той самий стеноз анатомічно може бути оцінений як 70% за NASCET і як 85–90% за ECST. Тому метод NASCET дає нижчі, але більш об'єктивні показники стенозу, а ECST — вищі, проте з більшим рівнем умовності [174, 175].

Таблиця 2.2

Гемодинамічні характеристики стенозу СА [172]

| Ступінь стенозу,<br>%  | ПСЛШК ВСА,<br>см/с | ПСЛШКК ВСА/<br>ПСЛШ ЗСА   | ПСЛШ ВСА/<br>КДЛШК ВСА    |
|------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| <50                    | <125               | <2                        | <8                        |
| 50-69                  | $\geq 125$         | 2-4                       | 8-10                      |
| 70-79                  | $\geq 230$         | $\geq 4$                  | 14-21                     |
| 80-89                  |                    |                           | 22-29                     |
| >90, без<br>субоклюзії | $\geq 400$         | $\geq 5$                  | $\geq 30$                 |
| Субоклюзія             | Симптом струни     | Варіює                    | Варіює                    |
| Оклюзія (100%)         | Не визначається    | Не може бути<br>визначено | Не може бути<br>визначено |

Коефіцієнт шпиталю Святої Марії вираховували як співвідношення ПСЛШ ВСА як чисельника, значення, яке збільшується зі ступенем стенозу, до КДЛШ у дистальному відділі ЗСА як знаменника, значення, яке зменшується зі збільшенням резистентності ВСА, викликаного прогресуючим важким стенозом [174] (табл. 2.2).

За методом NASCET стенозований просвіт порівнюють з просвітом дистального сегменту внутрішньої сонної артерії (ВСА), тому ступінь стенозу визначають по відношенню до дистального просвіту, а за ECST ступінь стенозу визначається по відношенню до початкового просвіту (рис. 2.3).

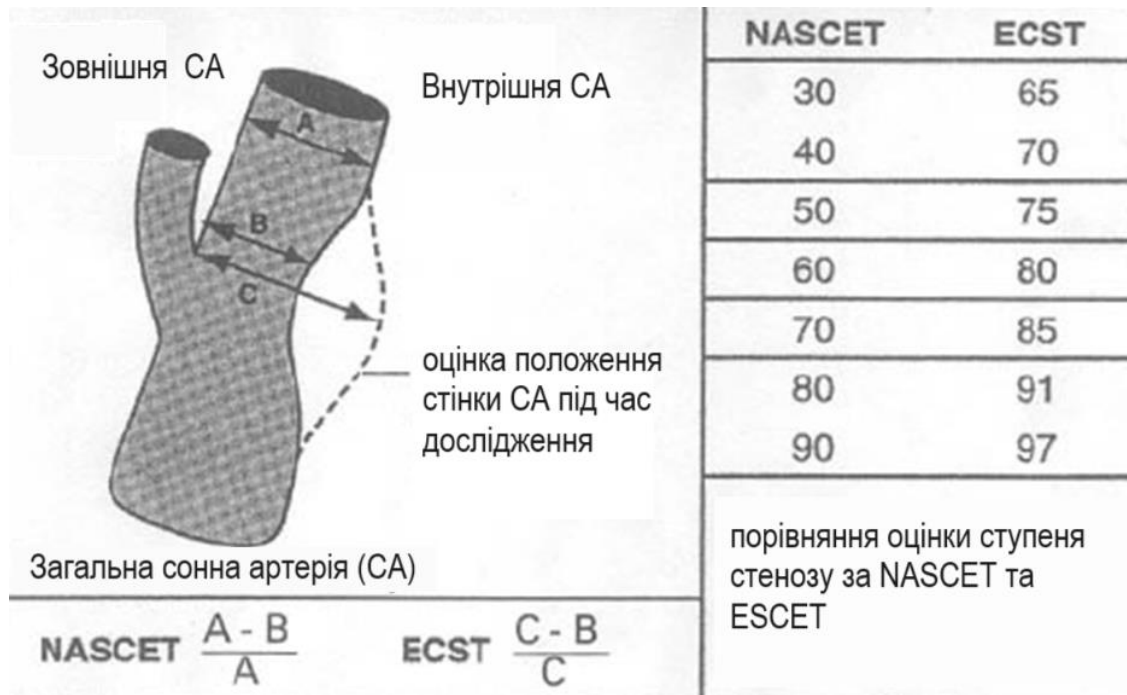


Рис. 2.3 Порівняння оцінки ступеня стенозу за NASCET та ECST [174, 175]

Ступінь стенозу ХА визначали за Ниа Ё et al. (2009) [176]. Для дослідження сегмента V1 екстракраніальної частини хребетної артерії використовували лінійним датчиком 4,0–8,0 МГц і конвексний датчиком 2,0–5,0 МГц.

Щоб отримати зображення початку хребетної артерії під ключицею, використовували низькочастотний (2,0–5,0 МГц) конвексний датчик, щоб збільшити проникнення зображення та покращити відображення судин. З використанням адекватної техніки компресії та відповідного кута сканування візуалізувалися всі проксимальні хребетні артерії. Ступінь стенозу ХА визначали як < 50%, 50–69% (помірний стеноз) та 70–99% (тяжкий стеноз).

КТ дослідження головного мозку проводили на апаратах Siemens Somatom (Німеччина), Toshiba Aquilon PRIME (Японія), Toshiba Aquilon CXL (Японія) з товщиною томографічного зрізу 3 - 7 мм. За наявності критичних стенозів СА або ХА проводили КТ-ангіографію. У якості контрасту використовували 50-75 мл неіонного йодованого контрасту (омніпак, йогексол) з 100 мл фізіологічного розчину при швидкості інфузії 4,5/5 мл/с [177].

## 2.5 Дотримання біоетичних вимог

Дослідження виконане відповідно до чинних біоетичних вимог, встановлених Гельсінською декларацією (чинний VIII перегляд 2024 р) та протоколів належної клінічної практики (GCP) [178]. Всі учасники дослідження підписували інформовану згоду. Дизайн дослідження затверджений рішенням біоетичної комісії ЧНУ ім. Петра Могили від 13.11.2022 року.

## 2.6 Статистична обробка результатів.

Статистичну обробку проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 14.0 (TIBCO, США, серійний номер AXA009K288111FAACD-7) [179].

Перед застосуванням дисперсійного аналізу було проведено оцінку нормальності розподілу даних за допомогою критерію Шапіро—Уїлка (Shapiro—Wilk test), а також перевірку однорідності дисперсій (гомоскедастичності) між групами за допомогою критерію Левена (Levene's test).

У разі виявлення статистично значущої гетероскедастичності ( $p < 0,05$ ), дані підлягали додатковій трансформації (наприклад, логарифмічній) або аналізу із застосуванням непараметричних методів, таких як критерій Краскела—Уолліса (Kruskal—Wallis test) для багаторазового порівняння незалежних вибірок і критерій Манна—Уїтні (Mann—Whitney U test) для парних порівнянь [180].

Для аналізу залежностей між кількісними змінними використовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта Пірсона ( $r$ ) у разі нормального розподілу та коефіцієнта Спірмена ( $\rho$ ) для рангових або асиметрично розподілених даних.

У випадках, коли передбачалась побудова моделей або перевірка взаємозв'язків з урахуванням декількох чинників, застосовували багатofакторний дисперсійний аналіз (MANOVA) або регіональний аналіз, залежно від структури даних і цілей дослідження.

Результати подано у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD) або медіани та міжквартильного інтервалу (Q1–Q3), залежно від характеру розподілу. Рівень статистичної значущості приймали на рівні  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНОГО КОНТИНГЕНТУ

#### 3.1 Результати ретроспективного аналізу

При аналізі медичної документації 300 пацієнтів, у яких під час клінічного обстеження були виявлені ознаки ХДС, встановлено, що середній вік пацієнтів (рис. 3.1) склав  $63,7 \pm 0,4$  років (від  $\min=42$  до  $\max=78$ ).

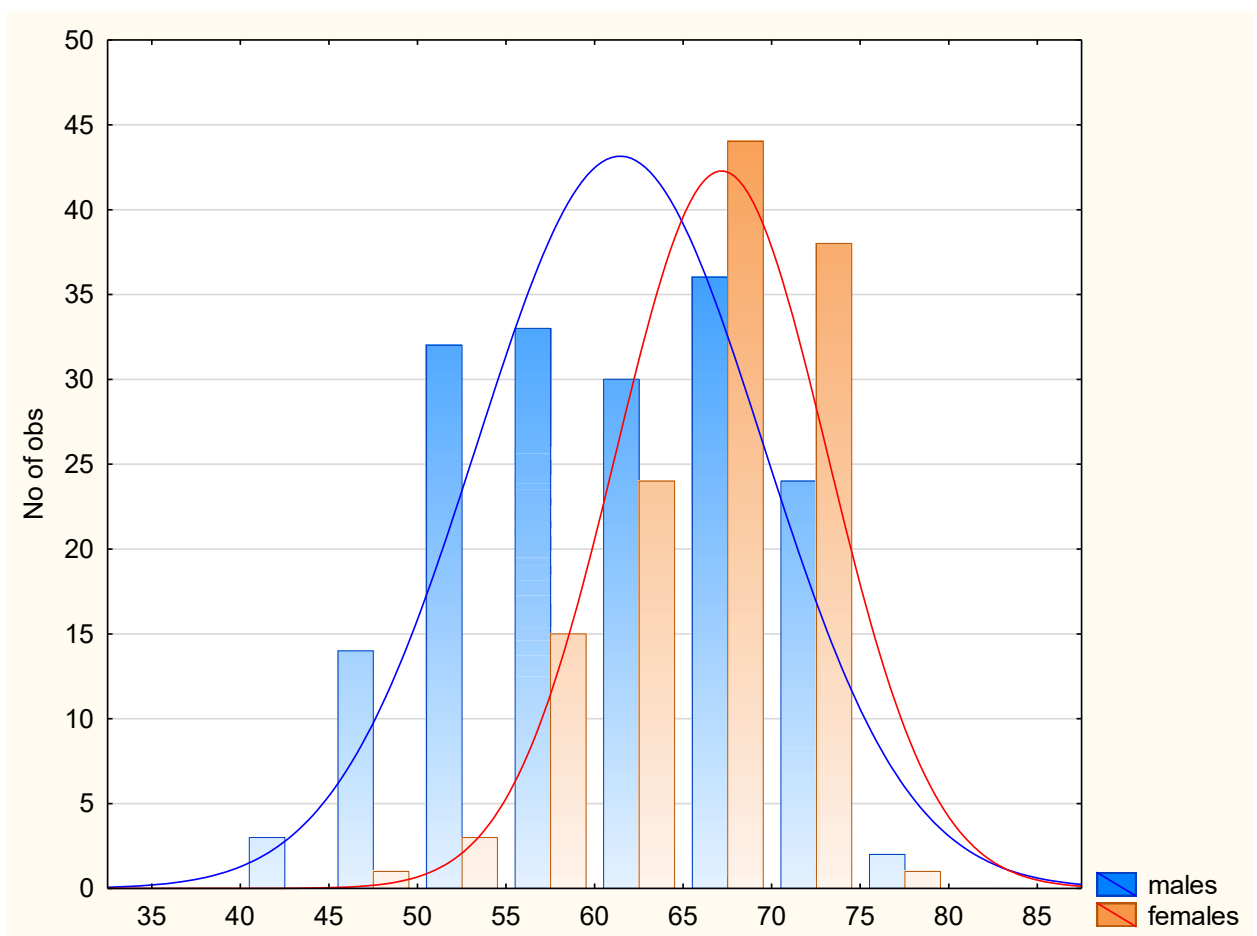


Рис. 3.1 Розподіл обстежених пацієнтів за віком

У структурі (таблиця 3.1) пацієнтів з ознаками ХДС переважали чоловіки (174 або 58,0%), при цьому середній вік чоловіків ( $61,3 \pm 0,6$  років) був меншим аніж у жінок ( $67,0 \pm 0,5$  років). При цьому дисперсія показника була вдвічі вище у чоловіків ( $\min=42$ ,  $\max=78$ ,  $D=64,7$ ) аніж у жінок ( $\min=50$ ,  $\max=77$ ,  $D=35,3$ ).

Це свідчить, що гетерогенність вибірки серед чоловіків є вище, а з іншого боку – дебют ХДС у чоловіків відбувається раніше.

Лише 7 (2,3%) хворих були у віці до 50 років, переважна більшість з них – чоловіки (6 або 85,7%). У контрольній групі всі пацієнти були старші 60 років, в ній було 59 (59,0%) чоловіків та 41 (41,0%) жінок, тобто за віковим та гендерним складом групи були ідентичні.

Таблиця 3.1

## Розподіл пацієнтів за статтю

| Стать    | Абс. число | %    | Кумулятивний відсоток |
|----------|------------|------|-----------------------|
| Чоловіча | 174        | 58,0 | 58,0                  |
| Жіноча   | 126        | 42,0 | 100,0                 |

У значної кількості пацієнтів (187 або 62,3%) переважали неспецифічні скарги, які дозволяють віднести ці випадки до «тихих» або «мовчазних». Хворі скаржилися на головні болі, епізоди запаморочення, швидке стомлення при звичайних фізичних навантаженнях, поганий сон. Ці ж скарги реєструвалися у 59 (59,0%) хворих контрольної групи (ВШ=1,2 (ДІ 95% 0,7; 1,8).

У 117 (39,0%) пацієнтів з ХДС були скарги на погану пам'ять, зниження активної уваги, неможливість втілити заплановане. У 62 (20,7%) хворих були скарги на пригнічений настрій та втрату інтересу до життя. У контрольній групі таких було лише 10 (10,0%) та 5 (5,0%) відповідно, що відповідає ВШ=5,3 (ДІ 95% 2,6; 10,6) та ВШ=4,9 (ДІ 95% 1,9; 12,7)

Порушення ходи були у 59 (19,7%) хворих на ХДС, та у 3 (3,0%) – контрольної групи (ВШ=7,9 (ДІ95% 2,4; 25,9). На нетримання сечі скаржилися 7 (2,3%) хворих з ХДС (ВШ=5,1 (ДІ95% 0,3; 90,7).

Обтяжений спадковий анамнез по деменції був у 29 (9,7%) хворих з ХДС, та у 4 (4,0%) – контрольної групи (ВШ=2,6 (ДІ 95% 0,9; 7,5). ЗЧМТ легкого ступеня в анамнезі була у 42 (14,0%) хворих з ХДС і у 5 (5,0%) хворих контрольної групи (ВШ=3,2 (ДІ 95% 1,2; 8,1). Вказівки на наявність виробничих

шкідливостей були у 23 (7,7%) хворих з ХДС і лише у 3 (3,0%) – контрольної групи (ВШ=2,7 (ДІ 95% 0,8;9,1). На коронавірусну інфекцію перехворіли 49 (16,3%) хворих з ХДС та 9 (9,0%) осіб з контрольної групи (ВШ=2,0 (ДІ 95% 0,9; 4,2)).

Перенесені в анамнезі інсульти були у 58 (19,3%) хворих основної групи, ГІМ - у 43 (14,3%), ТІА – у 32 (10,7%). У хворих контрольної групи в 4 (4,0%) випадках в анамнезі реєструвалися ТІА (ВШ=2,9 (ДІ95% 1,0; 8,3). Відсутність інсультів та ГІМ в анамнезі у хворих контрольної ретроспективної групи пояснюється вимогами дизайну (критерії виключення).

У більшості пацієнтів з ХДС були виявлені супутні захворювання. Найчастіше визначалися захворювання серцево-судинної системи, цукровий діабет, патологія органів ШКТ, ХОХЛ, захворювання нирок, опорно-рухового апарату (таблиця 3.2). У пацієнтів контрольної групи ці захворювання зустрічалися значно рідше.

Таблиця 3.2

## Поширеність супутніх захворювань у групах порівняння

| Нозоформа | основна |      | контрольна |      | ВШ   | ДІ95%    |
|-----------|---------|------|------------|------|------|----------|
|           | Абс     | %    | Абс        | %    |      |          |
| ГХ        | 268     | 89,3 | 36         | 36,0 | 14,9 | 8,6-25,8 |
| ІХС       | 145     | 48,3 | 28         | 28,0 | 2,4  | 1,5-3,9  |
| ФП        | 39      | 13,0 | 2          | 2,0  | 7,3  | 1,7-30,9 |
| ЦД 2 типу | 57      | 19,0 | 7          | 7,0  | 3,1  | 1,4-7,1  |
| Ожиріння  | 63      | 21,0 | 11         | 11,0 | 2,2  | 1,1-4,3  |
| ХАІТ      | 41      | 13,7 | 3          | 3,0  | 5,1  | 1,5-16,9 |
| ХОХЛ      | 36      | 12,0 | 4          | 4,0  | 3,3  | 1,1-9,4  |
| ГЕРХ      | 25      | 8,3  | 3          | 3,0  | 2,9  | 0,9-9,9  |
| ДОО       | 164     | 54,7 | 46         | 46,0 | 1,4  | 0,9-2,3  |
| Подагра   | 12      | 4,0  | 2          | 2,0  | 2,0  | 0,4-9,3  |
| РА        | 9       | 3,0  | 1          | 1,0  | 3,1  | 0,4-24,5 |

Продовж. табл. 3.2

|                          |     |      |    |      |     |                 |
|--------------------------|-----|------|----|------|-----|-----------------|
| ІА                       | 23  | 7,7  | 2  | 2,0  | 4,1 | 0,9-17,6        |
| ХГ/ХГД                   | 97  | 32,3 | 12 | 12,0 | 3,5 | 1,8-6,7         |
| ВХІІІ                    | 7   | 2,3  | 1  | 1,0  | 2,4 | 0,3-19,5        |
| ВХ ДПК                   | 13  | 4,3  | 3  | 3,0  | 1,5 | 0,4-5,3         |
| ЖКХ                      | 49  | 16,3 | 10 | 10,0 | 1,8 | 0,8-3,6         |
| Хронічний<br>панкреатит  | 25  | 8,3  | 7  | 7,0  | 1,2 | 0,5-2,9         |
| СКХ                      | 44  | 14,7 | 9  | 9,0  | 1,7 | 0,8-3,7         |
| Хронічний<br>пієлонефрит | 73  | 27,7 | 15 | 15,0 | 1,8 | 1,0-3,4         |
| ЛММ(♀)                   | 39  | 31,0 | 13 | 31,7 | 1,3 | 0,6-2,7         |
| ДГПЗ(♂)                  | 41  | 23,6 | 22 | 37,3 | 0,5 | 0,3-1,0         |
| Вікова<br>катаракта      | 168 | 56,0 | 47 | 47,0 | 1,4 | 0,9-2,3         |
| Псоріаз                  | 12  | 4,0  | 2  | 2,0  | 2,0 | 0,4-9,3         |
| Себорейний<br>дерматит   | 8   | 2,7  | 1  | 1,0  | 2,7 | 0,3-<br>22,0333 |

Медична документація більшості хворих на ХДС не містила даних щодо проведення психометричних тестів на оцінку когнітивних функцій. У 139 (46,3%) хворих проведене опитання за MMSE. Середній бал склав  $25,5 \pm 0,1$  (min=23, max=28). Таким чином, у більшості випадків не було можливості ретроспективно оцінити стан когнітивної сфери – проаналізовані документи, як правило, не містили стандартних шкал оцінки когніцій.

Втім, при аналізі скарг та анамнестичних даних встановлено, що у пацієнтів з ХДС значно частіше у порівнянні з контролем зустрічалися порушення пам'яті (198 (66,0%) та 23 (23,0%),  $\chi^2 \approx 87$ ,  $p < 0,0001$ ), запаморочення та нестійкість при ході (176 (58,7%) та 19 (19,0%),  $\chi^2 \approx 83$ ,  $p < 0,0001$ ), загальна

слабкість, підвищена втомлюваність (161 (53,7%) та 27 (27,0%),  $\chi^2 \approx 30$ ,  $p < 0,0001$ ). Вдвічі частіше у хворих з ознаками ХДС відзначалася цефалгія (109 (36,3%) vs 17 (17,0%),  $\chi^2 \approx 15$ ,  $p = 0,0001$ ) і порушення сну (102 (34,0%) та 18 (18,0%),  $\chi^2 \approx 10$ ,  $p = 0,0016$ ). Перепади настрою та інші прояви емоційної лабільності відзначали 94 (31,3%) пацієнтів основної та 11 (11,0%) контрольної групи ( $\chi^2 \approx 16$ ,  $p < 0,0001$ ).

Дані про анкетування щодо наявності депресії містили медичні записи 38 (12,7%) хворих. У якості інструментів діагностики використані різні опитувальники - PHQ-9, BDI та HADS-D, що ускладнює узагальнення одержаних даних. Клінічно значуща депресія була визначена у 29 з 38 (76,3%) анкетованих пацієнтів.

Жодному з пацієнтів не був виставлений діагноз ХДС. У якості основного діагнозу фігурувала «дисциркуляторна енцефалопатія» (197 випадків або 65,7%), «цереброваскулярна хвороба» (67 або 22,3%), «енцефалопатія змішаного генезу» (36 або 12,0%).

При оцінці результатів МРТ визначені наступні феномени (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

## Особливості МРТ пацієнтів (ретроспективний етап)

| Ознака             |           | основна |       | контрольна |      | $\chi^2$ | p       |
|--------------------|-----------|---------|-------|------------|------|----------|---------|
|                    |           | Абс     | %     | Абс        | %    |          |         |
| Лейкоараїоз        | Fazekas 1 | 62      | 20,7  | 38         | 38,0 | 12,0     | 0,0005  |
|                    | Fazekas 2 | 145     | 48,3  | -          | -    | 75,8     | <0,0001 |
|                    | Fazekas 3 | 93      | 31,0  | -          | -    | 40,4     | <0,0001 |
| РПВП               |           | 300     | 100,0 | 37         | 37,0 | 224,3    | <0,0001 |
| Лакунарні інфаркти |           | 98      | 32,7  | -          | -    | 43,3     | <0,0001 |
| Мікрокрововиливи   |           | 83      | 27,7  | -          | -    | 34,9     | <0,0001 |
| Кіркова атрофія    |           | 111     | 37,0  | -          | -    | 51,2     | <0,0001 |

У всіх пацієнтів визначалися ознаки перивентрикулярного лейкоараіозу, розширення периваскулярних просторів, які є відображенням хронічної ішемії. Рідше зустрічалися прояви кіркової атрофії, гліозні зміни, які відповідають лакунарним інфарктам, та мікрокрововиливи.

При порівнянні основного масиву хворих з контролем визначено, що в усіх випадках вираженість мікросудинних змін є значно більшою саме у пацієнтів з ХДС.

Лейкоараіоз різного ступеня (за шкалою Fazekas) виявлявся винятково в основній групі. Так, Fazekas 1 було зареєстровано у 62 пацієнтів (20,7%), Fazekas 2 — у 145 осіб (48,3%), а Fazekas 3 — у 93 хворих (31,0%).

У контрольній групі лейкоареоз II–III ступеня не фіксувався, а I ступеня виявлено у 38 обстежених (38,0%). Різниця між групами була статистично значущою ( $\chi^2=12,0$ ;  $p=0,0005$  для Fazekas 1;  $\chi^2=75,8$  та  $\chi^2=40,4$ ;  $p<0,0001$  для Fazekas 2 та 3 відповідно).

Розширені периваскулярні простори (РПВП) діагностувалися у всіх пацієнтів основної групи (300 випадків, 100,0%) і лише у 37 осіб контрольної (37,0%), що супроводжувалося високою статистичною значущістю ( $\chi^2=224,3$ ;  $p<0,0001$ ).

Лакунарні інфаркти були виявлені у 98 пацієнтів основної групи (32,7%) і були відсутні у контрольній групі ( $\chi^2=43,3$ ;  $p<0,0001$ ). Аналогічна ситуація з мікрокрововиливами — 83 випадки (27,7%) в основній групі та повна відсутність у контрольній ( $\chi^2=34,9$ ;  $p<0,0001$ ).

Кіркова атрофія також фіксувалась лише серед пацієнтів з ХДС (111 осіб, 37,0%) та не спостерігалась у жодного представника контрольної групи ( $\chi^2=51,2$ ;  $p<0,0001$ ).

Таким чином, усі зазначені МРТ-маркери цереброваскулярної патології суттєво частіше зустрічались у пацієнтів із хворобою дрібних судин, що вказує на їх діагностичне значення для верифікації цієї нозології.

Дуплексне дослідження брахіоцефальних судин було проведено у 253 (77,7%) пацієнтів з ХДС, а ТКДС – лише у 88 (29,3%). Основними знахідками

були ознаки системного ураження екстра- та інтракраніальних артерій із переважанням функціональних змін і субклінічного атеросклерозу. Так, гіпоперфузія у басейні СМА відзначалася у 49 (55,7%) пацієнтів з числа тих, яким було виконано ТКДС. Ознаки аномалій гілок Вілізієвого кола відзначалися у 9 (10,2%) випадках.

При дуплексі БЦА підвищення індексу резистентності ( $RI > 0,70$ ) у сонних і хребтових артеріях відзначалося у 128 (50,6%) хворих. Сегментарна гіпоплазія ВСА виявлена у 32 (12,6%) випадках, звивистість ВСА – у 29 (11,5%). Асимптоматичний стеноз екстракраніальних артерій ( $<50\%$ ) виявлено у 40 (15,8%) пацієнтів.

Зниження реактивності судин, яка визначалася за відсутності адекватної вазодилатації при компресійній пробі було виявлено у 111 (43,9%). Турбулентний кровотік або постстенотичні зміни мали місце у 15 (5,9%) пацієнтів. Асиметрія кровотоку в хребтових артеріях було визначено у 98 (38,7%) пацієнтів. Ці зміни не можна вважати специфічними, за частотою виявлення вони практично відповідають віковим змінам.

Слід зазначити, що ультразвукографічних даних щодо перфузії головного мозку більшість записів медичної документації не містила.

### 3.2 Результати проспективного дослідження

Контингент хворих із хворобою дрібних судин головного мозку (ХДС ГМ), представлений вибіркою з 78 пацієнтів, характеризується переважанням жінок — 56,4% (44 особи) проти 43,6 % чоловіків (34 особи), що узгоджується з літературними даними про вищу поширеність судинної патології серед жінок старших вікових груп.

Середній вік становив  $70,2 \pm 0,9$  років, при цьому найбільша кількість пацієнтів припадала на вікові категорії 70–79 років (38,5 %) і  $\geq 80$  років (23,1 %), тобто понад 60 % хворих були у віці старше 70 років. Молодші пацієнти (60-69 років) складали 38,5 %, однак і в цій когорті спостерігались виражені ознаки ураження дрібних судин.

Анамнез пацієнтів відзначався високою частотою артеріальної гіпертензії — у 84,6 % обстежених (66 осіб), причому у більшості з них гіпертонія мала багаторічний перебіг. Дисліпідемія виявлена у 59,0 % хворих (46 осіб), часто в поєднанні з ожирінням та іншими ознаками метаболічного синдрому. Всього ожиріння 1 ступеня зустрічалось у 36 (46,2%) пацієнтів, 2 ступеня — у 8 (10,3%) пацієнтів.

Цукровий діабет 2 типу був діагностований у 25,6 % пацієнтів (20 осіб), що є відомим фактором поглиблення мікросудинних змін. Істотна частка пацієнтів (39,7 %) мала активне або минуле куріння в анамнезі, із середнім показником паління понад 25 «пачко-років». Супутні кардіальні патології — ішемічна хвороба серця (34,6 %) та фібриляція передсердь (14,1 %) — також часто фіксувалися в історіях хвороб пацієнтів на проспективному етапі.

У значної частини пацієнтів відзначалася некоригована артеріальна гіпертензія (рис. 3.2). Лише 6,4% пацієнтів мали АТсер менше ніж 85 мм рт. ст., що може бути пов'язано з надмірною антигіпертензивною терапією або гіповолемією і асоціюється з ризиком хронічної гіперперфузії глибокої білої речовини.

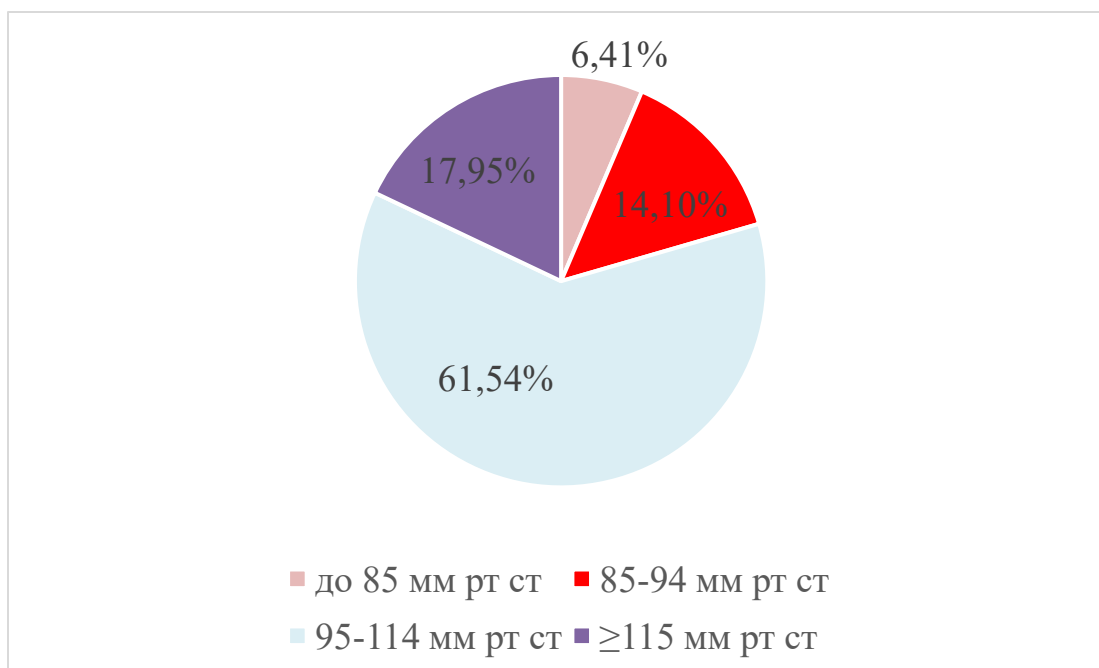


Рис. 3.2 Середній артеріальний тиск у пацієнтів з ХДСГМ

Ще 14,1% хворих мали АТсер у межах 85–94 мм рт. ст., що вважається нижньою межею фізіологічної норми для мозкового кровообігу в осіб похилого віку з цереброваскулярною патологією. У цьому діапазоні можуть вже виникати порушення ауторегуляції, особливо в умовах латентного стенозу проксимальних сегментів магістральних судин голови.

Найбільша кількість пацієнтів (48 із 78, тобто 61,5%) мала АТсер у межах 95–114 мм рт. ст., що відповідає субклінічному або компенсованому ступеню гіпертензії. Цей діапазон був найбільш типовим для пацієнтів із ХДСГМ, у яких, незважаючи на задовільний контроль системного тиску, уже відбулися глибокі мікросудинні зміни. Нарешті, у 14 (17,9%) відзначалася некоригована артеріальна гіпертензія ( $\text{АТсер} \geq 115$  мм рт. ст.).

Загалом, АТсер у досліджуваній когорті становив  $106,2 \pm 11,3$  мм рт. ст. при 95% ДІ (104,0–108,4 мм рт. ст.). Медіанне значення АТсер було 105 мм рт. ст., при моді ( $M_o$ ) = 110 мм рт. ст. Це підтверджує переважання середньої або помірної гіпертензії серед пацієнтів із ХДС ГМ у реальній клінічній практиці.

При оцінці змін ЧСС у пацієнтів з ХДС ГМ встановлено, що у значного числа з них цей показник відрізнявся від нормативного. Зміни ЧСС у таких пацієнтів ми розцінювали як вторинні до порушень автономної регуляції, церебральної ангіодистонії, та наявної серцево-судинної коморбідності. Крім того, можливо вони є наслідком медикаментозного лікування (антигіпертензивні препарати,  $\beta$ -блокатори, антидепресанти, холіноміметики тощо).

У таблиці 3.4 наведено розподіл пацієнтів із ХДС ГМ за рівнем ЧСС та надано трактування визначених рівнів.

При подальшому аналізі було встановлено, що брадікардія частіше зустрічалась у пацієнтів із переважно лобною атрофією, вираженим лейкоараіозом ( $\text{Fazekas} \geq 2$ ), високим індексом пульсації. Часто наявність брадікардії поєднувалася з епізодами ортостатичної гіпотензії.

Таблиця 3.4.

## Розподіл пацієнтів з ХДС ГМ за ЧСС

| Діапазон<br>значень | Кількість хворих |      | Клінічна інтерпретація                                                                                                     |
|---------------------|------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | Абс.             | %    |                                                                                                                            |
| До 60 уд/хв         | 11               | 14,1 | Можливий іатрогенний вплив БАБ або агоністів імідазолінових рецепторів, вегетативна дисфункція за типом парасимпатикотонії |
| 60-69 уд/хв         | 20               | 25,6 | Нижня межа норми для осіб похилого віку                                                                                    |
| 70-79 уд/хв         | 25               | 32,1 | Умовна вікова норма                                                                                                        |
| 80-89 уд/хв         | 15               | 19,2 | Реакція на венозну дисциркуляцію або низький серцевий викид                                                                |
| ≥90 уд/хв           | 7                | 9,0  | Може свідчити про супутню декомпенсацію, гіповолемію, анемію, тривожність або СН                                           |

У тих випадках коли не простежувався зв'язок з прийомом бета-блокаторів або препаратів центральної дії, наявність брадикардії може пояснюватися автономною дисфункцією за рахунок гіперперфузії гіпоталамо-мезенцефальних структур. Підвищення ЧСС як правило поєднувалося з більш високими значеннями АТ сер, підвищеним РІ та порушенням венозного відтоку, що можна трактувати як ознаку декомпенсації судинного резерву.

При оцінці особливостей вегетативного статусу пацієнтів з ХДСГМ встановлено, що у 45 пацієнтів (57,7%) домінував симпатотонічний стан у спокої. Для цих хворих був характерний підвищений тонус м'язів (часто помірна м'язова ригідність), пітливість долонь, тенденція до артеріальної гіпертензії. ЧСС у спокої перевищувала 75 уд/хв. У 19 пацієнтів (24,4%)

визначений ваготонічний профіль, для якого були характерні брадикардія  $<60$  уд/хв, холодна шкіра, тенденція до гіпотензії. Ейтонія визначена у 14 осіб (17.9%).

При виконанні функціональних проб знижена вегетативна реактивність визначена у 34 хворих (43,5%), незадовільне вегетативне забезпечення – у 42 (53,8%).

У 30,8 % пацієнтів (24 особи) в анамнезі були перенесені лакунарні інсульти, з типовим інтервалом у кілька років до моменту обстеження. Хронічна хвороба нирок ( $eGFR < 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) виявлена у 10,3 % обстежених, що підтверджує системний характер мікросудинного ураження. Ожиріння 1–2 ступеня було у 23,1 % пацієнтів.

Значна частина хворих скаржилася на когнітивне сповільнення (100,0%), епізоди забудькуватості (75,6%), зниження концентрації уваги (43,6 %), а також на емоційні порушення — депресивні або тривожні симптоми відзначались у 23,1 % випадків.

У 28,2 % пацієнтів спостерігались ознаки судинної ходи — нестійкість, короткий крок, човгаюча хода, підвищений ризик падінь, що корелювало з вираженими перивентрикулярними змінами за даними МРТ (рис. 3.3). При аналізі даних нейровізуалізації, яка є ключовим компонентом діагностики ХДСГМ встановлено, що нейровізуалізаційні характеристики загалом демонструють чітку вікову залежність. У пацієнтів 60–65 років ( $n=30$ ) зміни білої речовини відзначалися в усіх обстежених, при цьому у 50% випадках спостерігалися лакунарні інфаркти та поодинокі мікрокрововиливи. У хворих 65–70 років ( $n=13$ ) Fazekas 2–3 фіксувалися у 8 (61,5%) пацієнтів. Найбільш тяжка картина виявлена у пацієнтів старших 79 років ( $n=18$ ): у всіх фіксувалися комбінація зливого лейкоараіозу, множинних лакун, мікрокрововиливів та кортикальної атрофії.

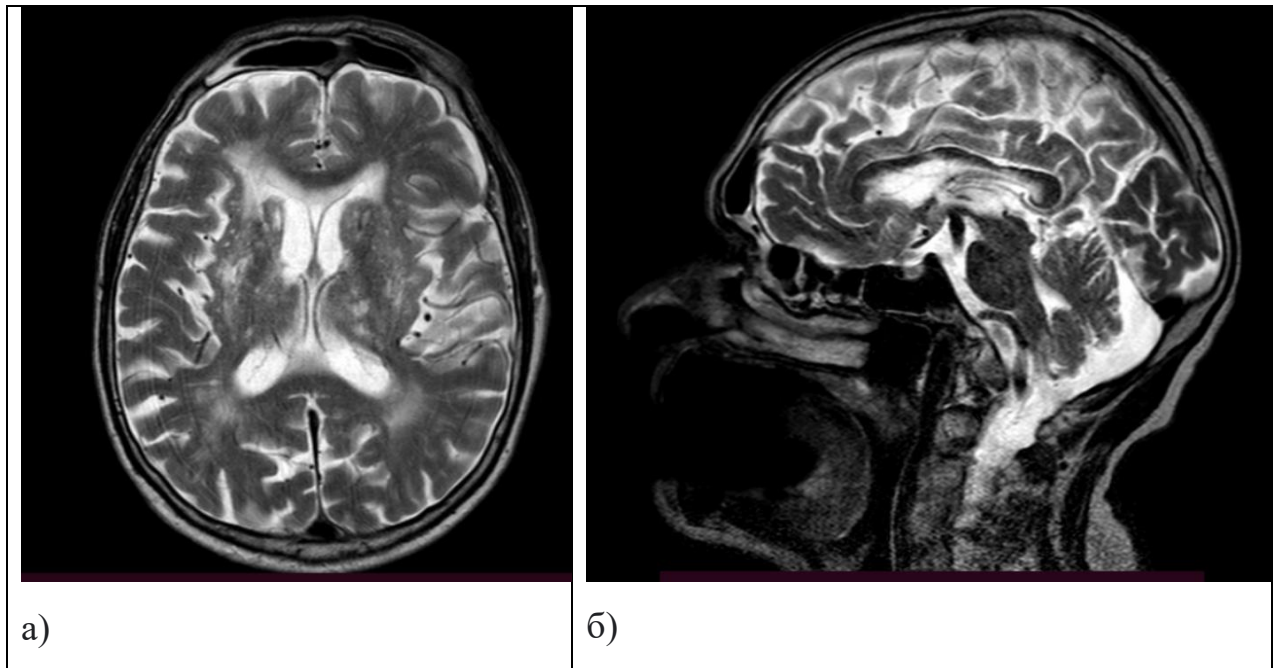


Рис. 3.3 Результати МРТ пацієнтів з ХДСГМ (а – Т2-зважене аксіальне МРТ-зображення головного мозку. Fazekas 2–3, б - Т2-зважене сагітальне МРТ-зображення головного мозку. Fazekas 2–3).

Найчастішим нейровізуалізаційним маркером виявлений у пацієнтів з ХДСГМ лейкоараіоз, що оцінювався за шкалою Fazekas. Середнє значення становить  $1,78 \pm 0,06$  бала, що відповідає початковому зливному типу ураження білої речовини. Водночас, у 25 пацієнтів (57,6%) виявлено Fazekas 2–3, що вказує на клінічно значущий лейкоареоз. Вказаний рівень змін свідчить про наявність хронічної ішемії в субпендимальній зоні та перивентрикулярній білій речовині. У субклінічних випадках такі зміни не супроводжувалися явною неврологічною симптоматикою, проте асоціювалися з підвищеною втомлюваністю, порушенням уваги та зниженням когнітивної витривалості. З часом у хворих з'являлися клінічно значущі розлади: постуральна нестійкість, порушення ходи, лобова дисфункція.

Глобальна кортикальна атрофія (ГКА, GCA) становила в середньому  $1,27 \pm 0,06$  балів, що відповідає помірному зменшенню об'єму кори — з розширенням борозен і редукцією звивин. Подібні зміни візуалізувалися найчастіше у лобових та скроневих ділянках. У субклінічних випадках вони відповідають за легке зниження виконавчих функцій, швидкості мовлення,

здатності до зосередження. При тяжчій атрофії ( $GCA \geq 2$ ), що фіксувалась у 22 (28,2%) пацієнтів, виникали виражене когнітивне погіршення, втрата ініціативи, апатія, псевдодеменція.

Шкала Шелтенса, що дозволяє напівкількісно оцінити гіперінтенсивності в білій речовині, мала середнє значення  $1,48 \pm 0,07$  бала. Це вказує на переважання помірного ступеня ураження, що найчастіше локалізується в лобно-перивентрикулярних та глибоких субкортикальних зонах. Такий тип ушкодження характерний для субкортикальної форми ХДСГМ. Клінічно вона проявлялася в загальмованості мислення, зниженні здатності до планування, а в субклінічних формах — як “розумова втома” та легке сповільнення реакцій.

Показники за шкалою Kedar склали в середньому  $1,35 \pm 0,05$  балів. У досліджені вибірці 12 осіб (15%) мали оцінку 0 балів (відсутність атрофії), 31 особа (39,7%) - 1 бал (легка атрофія), 25 осіб (32,1%) - 2 бали (помірна атрофія). Виражена атрофія (3 бали) визначена у 10 осіб (12,8%). Це свідчить про те, що у понад 45% пацієнтів наявні зміни передкліну, які можуть бути незалежним чинником прогресуючого когнітивного дефіциту. Особливо слід наголосити, що в осіб із Kedar  $\geq 2$  балів спостерігалися розлади орієнтації, зниження обробки візуально-просторової інформації, труднощі з навігацією в знайомих просторах та апраксія погляду.

Шкала глибокої атрофії (DAA) показала середнє значення  $1,29 \pm 0,05$  бала. Це свідчить про втрату об'єму глибоких структур (гіпокамп, хвостате ядро, таламус), що є раннім маркером як нейродегенеративних, так і судинних процесів. У субклінічних формах такі зміни проявлялися труднощами з утриманням інформації, зниженням короткотривалої пам'яті, а в клінічно виражених — симптомами васкулярної деменції.

BALI (Brain Atrophy and Lesion Index) у середньому становив  $13,9 \pm 0,3$  бала, що відповідає інтегрованому ураженню мозку помірного ступеня. Цей індекс поєднує всі вищезгадані ознаки, дозволяючи оцінити тяжкість цереброваскулярного старіння. Пацієнти з BALI  $> 7$  зазвичай вже мали клінічні прояви ХДС у вигляді когнітивного зниження, астенії, депресивний розладів. У

субклінічних формах — BALI 5–6 — порушення обмежувалися зниженням когнітивної витривалості і зниженою реактивністю на стрес (таблиця 3.5).

Оцінка периваскулярних просторів продемонструвала середнє значення  $1,53 \pm 0,05$  бала, що відповідає помірному розширенню цих структур. Найчастіше такі зміни реєструються у зоні базальних гангліїв. Хоча ПВП рідко мають безпосередній клінічний еквівалент, їх поєднання з лейкоараіозом та лакунами формує типову триаду ХДС ГМ. У клінічних формах наявні епізоди головного болю, загальна церебрастенія, підвищена чутливість до інтелектуального навантаження.

Таблиця 3.5

## Розподіл пацієнтів за шкалою BALI (Brain Atrophy and Lesion Index)

| Діапазон значень | Кількість пацієнтів |      | Клінічна характеристика                       |
|------------------|---------------------|------|-----------------------------------------------|
|                  | Абс.                | %    |                                               |
| 5-9              | 10                  | 12,8 | Мінімальні клінічні прояви                    |
| 10-14            | 32                  | 41,0 | Помірні клінічні прояви                       |
| 15-19            | 28                  | 35,9 | Виражені клінічні прояви                      |
| $\geq 20$        | 8                   | 10,3 | Високий ризик прогресії когнітивного дефіциту |

Мікрокрововиливи у середньому складали  $1,61 \pm 0,07$  бала, що свідчить про наявність хронічного ураження судинної стінки. Вони є маркерами як гіпертензивної енцефалопатії, так і церебральної амілоїдної ангіопатії. У пацієнтів з показником  $>2$  частіше трапляються епізоди запаморочення, нестійкості, короткочасної дезорієнтації, що не завжди усвідомлюються як судинні події, висока тривожність, порушення сну.

Біфронтальний індекс (BFI), що відображає ступінь розширення бокових шлуночків, мав середнє значення  $1,57 \pm 0,08$ . У субклінічній формі його збільшення асоціювалося з порушенням концентрації, труднощами з переключенням уваги; у клінічній – із змінами ходи за типом «магнітної». В

нашому дослідженні не було випадків вираженої дисфункції тазових органів та інших проявів синдрому нормотензивної гідроцефалії, які характерні для високих значень BFI.

Отримані дані свідчать про наявність помірної до вираженої вентрикуломегалії переважно диспропорційного типу, що поєднувалася з ознаками атрофії кори великих півкуль та поглибленням центральних лікворних просторів. Зокрема, індекс Еванса, який визначається як відношення максимальної відстані між зовнішніми краями передніх рогів бічних шлуночків до внутрішнього поперечного діаметра черепа на відповідному рівні, у 45 (57,7%) пацієнтів перевищував порогове значення 0,30, досягаючи в середньому  $0,34 \pm 0,03$ , що свідчить про розширення передніх рогів як ознаку прогресуючої лейкоареї та перивентрикулярної атрофії.

Індекс третього шлуночка становив у середньому  $0,075 \pm 0,009$  (норма до 0,06), що відображає помірну дилатацію цього сегмента шлуночкової системи, часто асоційовану з ураженням базальних гангліїв і таламуса внаслідок хронічної ішемії. Індекс Шлатенбрандта–Нюрнбергера, який є інверсною величиною до попереднього, знижувався у пацієнтів із ХДСГМ і становив  $4,6 \pm 0,3$  (при нормі понад 5,0), що також свідчить про патологічне розширення третього шлуночка.

Індекс четвертого шлуночка залишався у межах норми (0,02–0,03) у більшості пацієнтів, підтверджуючи відносну стабільність задньої черепної ямки в контексті ХДСГМ. Водночас у частини осіб похилого віку спостерігалось його розширення до 0,04–0,05 внаслідок загальної атрофії мозочка.

Бікаудальний індекс, який дозволяє оцінити глибину лобної атрофії, у пацієнтів із ХДСГМ був статистично достовірно підвищеним (у середньому  $0,13 \pm 0,02$ , при нормі до 0,10), особливо в осіб із когнітивними порушеннями, що підтверджує переважне залучення лобних зон до патологічного процесу.

Бівентрикулярний індекс, що відображає ступінь симетричної дилатації бічних шлуночків, також був збільшеним ( $0,49 \pm 0,05$ , при нормі до 0,40),

особливо в тих випадках, де домінував перивентрикулярний тип лейкоараіозу (Fazekas 2–3).

Індекс Шеєрсмана у пацієнтів із прогресуючою кортикальною атрофією був зниженим (у середньому  $0,075 \pm 0,007$ , при нормі понад 0,09), що відображає дистрофічні зміни в скроневих ділянках, включаючи гіпокампи.

Індекс Хакмана, який інтегрує оцінку розширення передніх та лобних рогів, у пацієнтів із ХДСГМ був чітко підвищеним (у середньому  $0,32 \pm 0,03$ , при нормі  $< 0,30$ ), що дозволяє використовувати його як додатковий маркер фронтальної атрофії, зокрема у контексті судинного легкого когнітивного зниження.

Окрему увагу було приділено вимірюванню ширини поздовжньої мозкової щілини в ділянці лобових часток, яка у більшості пацієнтів перевищувала вікові референтні межі ( $>4$  мм), у середньому становлячи  $5,2 \pm 0,9$  мм, що свідчить про атрофію медіальних відділів лобових часток.

Ширина островкових цистерн (правої та лівої) була розширеною при наявності дифузної атрофії кори та зниженні інсулярного об'єму, становлячи  $6,5 \pm 1,1$  мм (при нормі до 4 мм). Також було відзначено збільшення ширини субарахноїдальної щілини в зоні склепіння черепа ( $>5$  мм у 68% випадків), що узгоджується з генералізованими атрофічними змінами кори.

Нарешті, ширина первинної мозочкової щілини також була розширеною в пацієнтів із вираженим судинним компонентом у задній черепній ямці (у середньому  $3,8 \pm 0,6$  мм, при нормі до 2,5 мм), зокрема при поєднанні з хронічною вертебробазиллярною недостатністю.

При співставленні клінічних проявів ХДСГМ та нейровізуалізаційних змін нами визначені певні залежності. Так, явища психомоторного сповільнення були більш характерні для пацієнтів з більш вираженим лейкоараіозом та глобальною атрофією. Лабільність настрою частіше визначалася у пацієнтів з більшою кількістю мікрокрововиливів та лобною атрофією. Астено-депресивний синдром був пов'язаний з гіпокампальною атрофією, розширенням перивентрикулярних просторів. Нестійкість при ході

були характерними для атрофії мозочка, лакунами в мосту, перивентрикулярного лейкоареозу. Когнітивна дисфункція (див. Розділ 4) зустрічалася при всіх проявах ХДСГМ, але була найбільш вираженою при оцінці за шкалами Kdam та МТА більше 2 балів.

МРТ-візуалізація вказує на поступове поширення перивентрикулярної гіперінтенсивності до глибокої білої речовини, формування зливних вогнищ, виражену атрофію півкуль та збільшення судинної щілини у медіотемпоральній ділянці. У старших пацієнтів фіксувались глибші зміни: дифузна демієлінізація, стовбурові вогнища, розширення шлуночків та периваскулярних просторів (до 2–3 балів), ознаки атрофії мозочка. Часто зустрічалось розширення борозен у тім'яній та фронтальній зонах — прояви помірної або вираженої глобальної атрофії.

Ці морфологічні зміни мають прямий зв'язок із хронічною ішемією, зумовленою віковими трансформаціями мікроциркуляторного русла: зниженням щільності капілярної мережі, гіалінозом стінок дрібних судин, порушенням авторегуляції церебрального кровотоку. Саме ці мікросудинні патології лежать в основі вогнищевих змін типу лейкоараіозу, лакун та мікрокрововиливів.

Найбільше значення для прогнозу, відповідно, до одержаних даних мають вираженість лейкоараіозу, ступінь атрофії передкліну, наявність лакунарних інфарктів та мікрокрововиливів та порушення дренажу у вигляді розширення периваскулярних просторів. Наявність всіх цих ознак є фактором ризику для прогресуючого судинного когнітивного погіршення, особливо у пацієнтів із гіпертензією, цукровим діабетом і цереброваскулярною недостатністю. Їх інтеграція в систему стратифікації ризику дозволяє прогнозувати перебіг захворювання та доцільність інтервенції (фармако- та нейрореабілітаційної).

Ультразвуковий доплерографічний скринінг судин голови і шиї, проведений паралельно, підтвердив наявність гемодинамічно незначущих стенозів у більшості пацієнтів. Крім того, часто фіксувались ознаки порушення

ауторегуляції у вигляді зниження резистивного індексу ( $RI < 0,55$ ), зменшення швидкості кровотоку у мозкових артеріях, асиметрія перфузії понад 20%.

Встановлено, що у 53 пацієнтів (67,9 %) ПІ перевищував значення 1,1, що свідчить про виражену пульсаційність кровотоку, зниження еластичності артеріальної стінки або стенотичні процеси на різних рівнях кровопостачання. У 19 осіб (24,4 %) ПІ коливався в межах від 1,01 до 1,1, що розглядається як граничне значення за умов вікової перебудови цереброваскулярної гемодинаміки. Ще у 6 пацієнтів (7,7 %) зафіксовано зниження ПІ до рівня  $\leq 1,0$ , що потребує диференціації з гіподинамічними станами, зниженням перфузійного тиску або супутніми кардіальними порушеннями.

Особливу увагу привертає частота ймовірних стенозів брахіоцефальних судин, визначених умовно за критерієм ПІ  $> 1,4$ , які були виявлені у 30 пацієнтів, що становить 38,5 % вибірки. Такий відсоток може свідчити про високий рівень деструктивних змін у судинному руслі та порушення адаптаційних механізмів. При подальшому проведенні КТ ангіографії наявність стенозів відповідного ступеня була підтверджена у 28 (93,3%) хворих, що свідчить про високу діагностичну цінність ультрасонографічного метода.

Для кількісної оцінки тяжкості гемодинамічного навантаження було розраховано коефіцієнт шпиталю Святої Марі (St. Mary's Hospital ratio). У дослідженій когорті цей коефіцієнт склав 2,12, що вказує на істотну перевагу осіб із порушеннями тону судин та потенційно зниженою цереброваскулярною реактивністю. Це корелює з високою частотою виявленої артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та наявністю метаболічного синдрому у значної частини обстежених. Отримані результати можуть мати прогностичне значення для стратифікації ризику прогресування мікроваскулярної енцефалопатії.

У пацієнтів із більш вираженим лейкоараіозом (Fazekas 2–3) спостерігалися також помірне підвищення пульсаційного індексу ( $PI > 1,2$ ), що свідчить про підвищення цереброваскулярного опору. Це дає підстави розглядати ПІ у якості опосередкованого маркера мікросудинної ригідності.

Таким чином, результати нейровізуалізації та ультразвукового скринінгу вказують на комплексне ураження мікросудинного русла при ХДСГМ: поєднання морфологічних (лейкоараіоз, лакуни, атрофія) та гемодинамічних змін (високий PI, знижений RI, порушення венозного відтоку).

У пацієнтів віком до 65 років тяжкість ХДС ГМ відповідала  $1,4 \pm 0,2$  балам за Klarenbeck, а в старшій групі —  $2,3 \pm 0,1$  балам ( $p < 0,05$ ). Показник BFI також демонстрував прогресування цереброваскулярної недостатності: від легкого ступеня (2–3 бали) до помірного/тяжкого (3–4 бали).

Показники церебрального кровотоку за даними ТКД продемонстрували типовий розподіл для трьох груп. У контрольній групі середнє значення ПІ для СМА становило  $1.00 \pm 0.06$ , з високою діастолічною швидкістю ( $V_{diast} \approx 44$  см/с) та збереженою ауторегуляторною реакцією. У пацієнтів I групи ( $PI \leq 1.2$ ) середній ПІ становив  $1.08 \pm 0.08$ ,  $V_{syst} \approx 88$  см/с,  $V_{diast} \approx 38$  см/с. Це свідчило про початкове зниження діастолічного компонента при ще компенсованій перфузії. У II групі ( $PI > 1.1$ ) ПІ сягав  $1.25 \pm 0.12$  при діастолічній швидкості близько 26 см/с, що є маркером підвищеного церебрального судинного опору. Паралельно реєструвалося підвищення індексу резистентності ( $RI: 0.67 \pm 0.06$ ) та зниження середньої швидкості в задній мозковій артерії до 34 см/с, що свідчило про дистальний гіперперфузійний синдром (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Доплерометричні показники церебрального кровотоку у обстежених пацієнтів

| Показник | Група I<br>( $PI \leq 1.1$ ) |                 | Група II<br>( $PI > 1.1$ ) |                 | Контрольна група |                 |
|----------|------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|          | d                            | s               | d                          | s               | d                | s               |
| ПІ ПМА   | $0,96 \pm 0,07$              | $0,90 \pm 0,06$ | $1,12 \pm 0,11$            | $1,05 \pm 0,09$ | $0,93 \pm 0,06$  | $0,91 \pm 0,05$ |
| ПІ СМА   | $1,08 \pm 0,08$              | $0,98 \pm 0,07$ | $1,25 \pm 0,12$            | $1,12 \pm 0,10$ | $1,00 \pm 0,06$  | $0,99 \pm 0,05$ |

|                                              |                |                |                |               |                |                |
|----------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| Vsyst, cm/c                                  | 88 ± 12        | 92 ± 11        | 78 ± 14        | 84 ± 13       | 92 ± 10        | 93 ± 9         |
| Vdiast, cm/c                                 | 38 ± 8         | 44±7           | 26 ± 6         | 29±6          | 44 ± 7         | 45±6           |
| IP CMA                                       | 0,57 ±<br>0,05 | 0,53 ±<br>0,04 | 0,67 ±<br>0,06 | 0,61±0,<br>05 | 0,54 ±<br>0,04 | 0,53 ±<br>0,03 |
| Vmean<br>ЗМА, cm/c                           | 42 ± 7         | 47±6           | 34 ± 6         | 40±6          | 48 ± 6         | 49±5           |
| індекс<br>асиметрії                          | 1.06 ± 0.05    |                | 1.12 ± 0.08    |               | 1.03 ± 0.03    |                |
| Наявність<br>вазомоторн<br>ої реакції<br>(%) | 92%            |                | 55%            |               | 100%           |                |

З наведених даних видно, що у пацієнтів II групи з  $PI > 1.1$  реєструється підвищений судинний опір, що характерно для склеротичних або стійко звужених артеріол. Це відповідає більш тяжкому перебігу ХДС із глибшими лейкоареозними змінами та наявністю мікрокрововиливів на МРТ.

Зростання  $PI$  супроводжувалося зменшенням діастолічного компоненту ( $V_{diast}$ ), що вказує на порушення церебральної перфузії в фазі діастолі, особливо при зниженні реактивності судин. Це типово для ХДСГМ із погіршенням ауторегуляції мозкового кровотоку.

Помірне підвищення індексу асиметрії у пацієнтів II групи потенційно свідчить про латералізовану судинну патологію (наприклад, стеноз внутрішньої сонної артерії чи гілок Вілізйового кола). Крім того у 45,2% пацієнтів II групи була знижена вазомоторна реакція на стимуляцію (гіперкапінія, проби з затримкою дихання), що вказує на виснаження ауторегуляторного резерву і є предиктором несприятливого прогнозу щодо прогресування когнітивної дисфункції. У контрольній та I групах така реакція була збереженою.

Для пацієнтів із сумнівними скроневими вікнами (особливо серед жінок старше 70 років) велике значення має проведення трансфорамінальне доплерівське дослідження через великий потиличний отвір. Воно дозволяло оцінити кровотік у ХА та основній артерії (БА). У пацієнтів II групи виявлено зниження середньої лінійної швидкості кровотоку в БА до 26–30 см/с (у нормі  $>35$  см/с), асиметрію кровотоку у ХА  $>20\%$ , а також підвищений ПІ до 1.3 у БА. У декількох випадках реєструвались ознаки ламінарної турбулентності у ХА, що відповідало функціональному стенозу або екстравазальному компресійно-дистальному синдрому. Дані трансфорамінального доступу додатково підтверджували гемодинамічну недостатність заднього кола мозкового кровообігу у пацієнтів із високим ПІ та помірною/тяжкою атрофією за шкалами DAA та Shelten.

Кореляційний аналіз виявив тісний зв'язок між ультразвуковими показниками мозкового кровотоку та нейровізуалізаційними змінами. Зокрема, ПІ за СМА достовірно корелював із балами за шкалою Fazekas ( $r = 0.62$ ), індексом BALI ( $r = 0.71$ ) та глобальною кортикальною атрофією (GCA,  $r = 0.58$ ). Найтісніший зв'язок виявлено між ПІ та показником мікрокрововиливів ( $r = 0.66$ ), що відображає прямий вплив високого судинного опору на мікроциркуляторне русло та проникність гематоенцефалічного бар'єру (рис. 3.4).

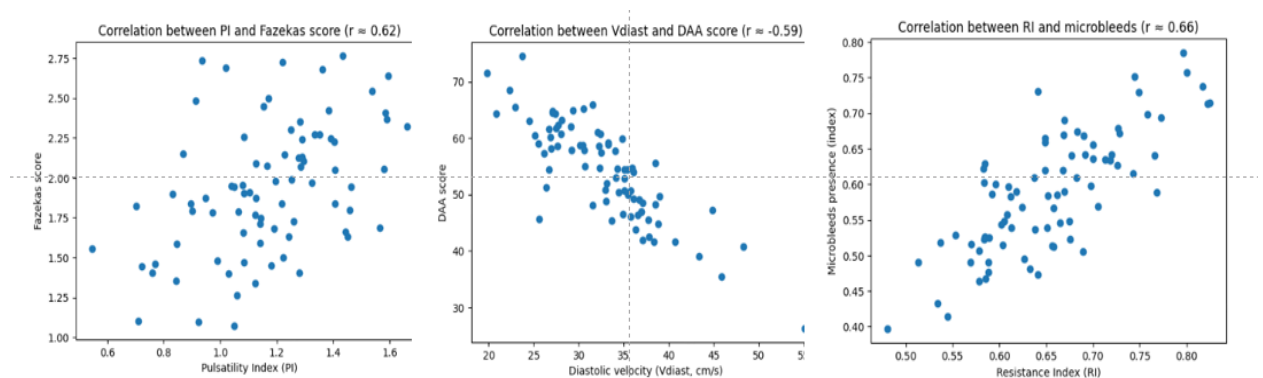


Рис. 3.4 Зв'язок між ультразвуковими показниками мозкового кровотоку та нейровізуалізаційними змінами

Крім того, виявлено, що зниження діастолічної швидкості кровотоку ( $V_{diast} < 30$  см/с) асоціюється з підвищенням індексу біфронтального розширення ( $BFI > 1.6$ ), що є непрямим маркером хронічної гіперперфузії та пов'язаної з нею вторинної шлуночкової дилатації. Аналогічно, низькі значення  $V_{mean}$  у PCA (менше 36 см/с) спостерігалися у пацієнтів із вираженою глибокою атрофією ( $DAA > 1.5$ ), переважно в II групі.

Додатково було проаналізовано зміни фазності мозкового кровотоку за даними транскраніальної доплерографії (ТКД), з урахуванням їхнього зв'язку з морфологічними змінами, виявленими при МРТ. У контрольній групі всі показники мозкового кровотоку відповідали фізіологічній нормі. Середнє значення ПІ у середній мозковій артерії (СМА) становило  $1.00 \pm 0.06$ , із збереженою чіткою фазністю, високим діастолічним компонентом ( $V_{diast} \approx 44$  см/с) та помірною пульсаційністю. Жодних ознак порушення фазності чи зниження реактивності судин не виявлено. Типова форма кривої кровотоку – висока і плавна, з виразним діастолічним хвиловим сегментом, що свідчить про збережену еластичність судинної стінки та ефективну ауторегуляцію (рис. 3.5).

У групі пацієнтів з ХДС та  $ПІ \leq 1.1$  (група I) більшість показників також залишались відносно стабільними. Середній ПІ становив  $1.08 \pm 0.08$ , діастолічна швидкість в межах 36–40 см/с, індекс резистентності ( $RI \approx 0.57$ ). Це свідчило про початкові зміни церебральної мікрогемодинаміки без критичного порушення фазності.

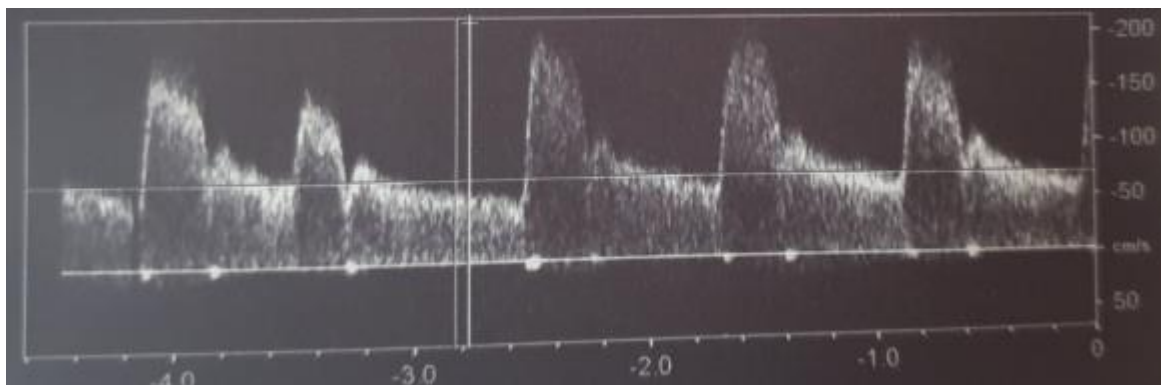


Рис. 3.5 Фазність кровотоку у пацієнта контрольної групи

У 72% пацієнтів цієї групи зберігалась нормальна форма доплерівської хвилі, хоча у 28% уже реєструвалися ознаки легкого згладжування діастолічного компонента. Вазомоторна реакція була збережена у 92% пацієнтів. За МРТ-даними, у цих хворих переважали зміни білої речовини Fazekas 1-2, бал за шкалою BALI не перевищував 6, а атрофія за шкалами DAA та GCA була помірною або відсутньою. Таким чином, фазні зміни в цій групі відповідали субклінічному або мінімальному ступеню порушення кровотоку.

Найбільш виражені зміни фазності спостерігались у II групі, що включала 53 пацієнтів із  $PI > 1.1$ . У цій групі середнє значення  $PI$  становило  $1.25 \pm 0.12$ , у 60% пацієнтів воно перевищувало 1.3. Діастолічна швидкість кровотоку ( $V_{diast}$ ) була значно знижена — в середньому  $26 \pm 6$  см/с, із крайніми значеннями  $<20$  см/с у 14% обстежених. У 65% пацієнтів була виявлена деформація кривої кровотоку: сплющення діастолічної частини, нерівномірність хвилі, втрата гладкості. У 18% реєструвалися епізоди інтермітуючої діастолічної редукції, що свідчить про глибоке виснаження вазомоторного резерву. Лише у 55% пацієнтів цієї групи зберігалась часткова вазомоторна реакція на гіперкапічні проби. При трансфорамінальному доступі додатково фіксувалося зниження  $V_{mean}$  у базилярній артерії до 28–32 см/с, а також асиметрія вертебральних артерій понад 20% у третини обстежених.

На МРТ ці пацієнти мали значно вищі бали за шкалами Fazekas (Fazekas 2–3 у 84% випадків), DAA (середнє значення  $>1.5$ ), GCA ( $>1.3$ ) та BALI ( $>7$ ). У 62% виявлялись множинні мікрокрововиливи, лакуни, атрофія глибоких структур та розширення шлуночків ( $BFI > 1.7$ ). Виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок між значенням  $PI$  та балами за Fazekas ( $r = 0.62$ ), між  $V_{diast}$  та DAA ( $r = -0.59$ ), а також між  $RI$  та наявністю мікрокрововиливів ( $r = 0.66$ ). Це свідчить про прямий зв'язок фазності кровотоку з морфологічною тяжкістю ХДСГМ.

У 11 пацієнтів із  $PI > 1.4$  та  $V_{diast} < 20$  см/с спостерігалось повне сплющення фазності, пульсова крива набувала платоподібної форми з майже відсутнім діастолічним компонентом. У 4 пацієнтів також виявлено

ретроградну фазність у вертебральних артеріях, що свідчило про венозний застій або порушення відтоку на рівні шийногрудного сегмента.

Таким чином, розподіл фазних змін мозкового кровотоку у 78 пацієнтів з ХДСГМ демонструє чітку залежність між порушенням фазності та тяжкістю морфологічного субстрату хвороби. У пацієнтів з  $PI > 1.1$  порушення фазності кровотоку відіграє не лише діагностичну, а й прогностичну роль. Втрата діастолічного компоненту, підвищення  $PI$  і сплюснення хвилі кровотоку є маркерами виснаження мікроциркуляторного резерву, гіперперфузії та прогресуючої атрофії. Інтеграція фазних змін з результатами МРТ дозволяє сформулювати стратифікацію ризику, визначити швидкість прогресування ХДСГМ та оцінити ефективність лікування. Таким чином, фазні характеристики церебрального кровотоку слід включати до стандарту оцінки пацієнтів із підозрою на хворобу дрібних судин.

При аналізі розподілу неврологічної симптоматики серед пацієнтів із ХДСГМ, стратифікованих за індексом пульсації ( $PI$ ), спостерігаються чітко диференційовані клінічні патерни, що корелюють як з гемодинамічними порушеннями, так і зі структурними змінами за даними МРТ (Fazekas, GCA, Kadam, BALI).

У шости пацієнтів з  $PI$  до 1,0 на перший план виходять субклінічні або легкі симптоми, які вказують на ранню стадію ХДС без вираженого порушення мозкового кровотоку. Для них була характерна незначна загальна астенія, слабкість у нижніх кінцівках без об'єктивного парезу. Три пацієнти скаржилися на епізодичне оніміння пальців без дерматомного розподілу, в решти сенсорні порушення були відсутні. Для хворих була характерна еутонія або легка ваготонія. У 5 (83,3%) хворих відзначалися ознаки акроціанозу та лабільність ЧСС (від 60 до 80 уд/хв) при нормальній вегетативній реактивності. Пацієнти відзначали суб'єктивне зниження концентрації уваги, мали епізодичні скарги на «втомлюваність мислення». Стато-динамічні порушення проявлялися нестійкістю при закритих очах у позі Ромберга без падіння. Патерн ходи був нормальний, швидкість ходи не змінена. Таким чином, при відсутності суттєвих

змін на транскраніальному УЗД у хворого з ХДС ГМ були мінімальні порушення. Вони частіше виявлялися інструментально, ніж клінічно.

Пацієнти з РІ 1.0–1.1 (n=19) демонстрували класичний профіль початкової мікросудинної енцефалопатії з переважанням мікроогнищевих та вегетативних симптомів. Для них були характерні рухові порушення у вигляді помірної спастичності у нижніх кінцівках, тенденція до втомлюваності при ході. Високі сухожилково-періостальні рефлекси були у 9 (47,4%) пацієнтів. Сенсорні симптоми відзначалися у 12 (63,2%) осіб, в тому числі – відчуття «повзання мурашок» у гомілках, легке зниження вібраційної чутливості. У 10 (52,6%) пацієнтів відзначалася помірна симпатикотонія, з порушенням ортостатичного тесту ( $\Delta\text{ЧСС} < 12$  уд/хв); тенденція до підвищеного артеріального тиску. При цьому, варіабельність серцевого ритму була знижена.

Характерним явищем були когнітивні симптоми у вигляді зниження оперативної пам'яті, складнощів з переключенням уваги. У 9 (47,4%) осіб визначали ранні прояви субдепресивного синдрому.

Стато-динамічні розлади були у 18 (94,7%) пацієнтів з РІ у межах 1,0-1,1. Вони проявлялися нестійкістю при поворотах голови, незначним захитуванням при ходьбі. Сама хода була сповільнена, зі зменшенням ширини кроку, але збереженим ритмом. Характерна «обережна» хода без допоміжних засобів.

У хворих II групи (РІ > 1.1 (n = 53) захворювання проявлялося полісистемною неврологічною симптоматикою. Помірний спастичний парепарез нижніх кінцівок визначено у 13 (24,5%) осіб; гіпертонус за пірамідним типом – у 16 (30,2%) осіб. У 3 (5,7%) осіб відзначалися часткові геміпарези після лакунарного інсульту.

Сенсорні симптоми у вигляді порушень пропріоцепції визначені у 22 (41,5%) пацієнтів, гіпестезія стоп, порушення просторової орієнтації. Часто ці порушення поєднувалися з ознаками гіпестезії та дизестезії – 20 випадків з 22 або 90,9%.

Виражена симпатикотонія з епізодами тахікардії та ортостатичної гіпотензії визначалася у 10 (18,7%) осіб. Виснаження вегетативної реактивності (відсутність адекватної ЧСС-реакції на ортостаз) виявлена у 9 (17,0%) пацієнтів.

У всіх пацієнтів II групи були ознаки помірного когнітивного зниження (див. Розділ 4). Ознаки апатії і депресії виявлені у 48 (90,6%) пацієнтів.

У пацієнтів з підвищеним РІ відзначалися виражені стато-динамічні порушення, зокрема виражена нестійкість в позі Ромберга. Переважаючим патерном ходи була «магнітна» хода — ковзання стоп без підйому, короткий крок, відсутність координації між кінцівками. У 3 (5,7%) пацієнтів був змішаний тип ходи з елементами мозочкової атаксії.

Значний інтерес являють результати оцінки венозного відтоку за допомогою транфорамінального та транстемпорального доплерографічного ультразвукового обстеження. Отримані дані свідчать, що порушення венозного дренажу не лише супроводжують, а й можуть випереджати морфологічні прояви ХДС ГМ на МРТ, виступаючи у ролі раннього індикатору прогресування патології. Основні параметри оцінювались за швидкістю кровотоку у внутрішній яремній вені ( $V_{ijv}$ ), сигмовидному синусі ( $V_{sig}$ ), фазністю, наявністю рефлюксу та асиметрією венозного відтоку. Прогностична цінність цих змін порівнювалась з подальшим наростанням тяжкості ХДС ГМ за шкалами Fazekas, DAA, GCA, BFI та BALI.

Виявлено, що зниження венозної швидкості нижче 9 см/с в сигмовидному синусі, втрата фазності потоку та реєстрація ретроградних компонентів асоціювались із вищим ризиком швидкого прогресування лейкоараіозу (перехід від Fazekas 1 до Fazekas 3 протягом року) та когнітивного зниження. Показники порушень венозного відтоку продемонстрували наступні прогностичні характеристики:

- Чутливість (Se) – 78%
- Специфічність (Sp) – 72%
- Додатна прогностична цінність (PPV) – 81%
- Від’ємна прогностична цінність (NPV) – 67%

- Коефіцієнт правдоподібності позитивного результату ( $LR^+$ ) – 2.79
- Коефіцієнт правдоподібності негативного результату ( $LR^-$ ) – 0.31
- Індекс Юдена (Youden's Index,  $J$ ) =  $Se + Sp - 1 = 0.50$

Найвищу прогностичну значущість мала комбінація ознак, а саме зниження швидкості венозного кровоплину, втрата фазності з асиметрією більше 20% між венами відтоку, а також рефлюкс більше 0,5 с. У пацієнтів з цим профілем через 12 місяців з імовірністю понад 80% ( $PPV = 0.81$ ) виявлялись наростання лейкоараіозу та збільшення вираженості атрофії глибоких структур ( $DAA > 1.6$ ),

Натомість у пацієнтів без порушень венозного дренажу (нормальні фазні профілі, симетричний венозний відтік, швидкість  $> 12$  см/с), ймовірність стабільного перебігу ХДС без морфологічного прогресування впродовж року становила 67% ( $NPV = 0.67$ ). Це дозволяє розглядати ТКД-оцінку венозного відтоку як недорогий, доступний та відтворюваний прогностичний інструмент, особливо в умовах обмеженого доступу до МРТ.

Важливим є те, що порушення венозного відтоку здебільшого асоціювалися з розвитком апатико-абулічного синдрому, нормотензивної гідроцефалії та флюктуючої уваги, а не з класичною амнестичною формою когнітивного дефіциту. Це вказує на потенційно інший субстрат когнітивного розладу – не лише ішемічний, а й застійно-дренажний.

З урахуванням вищевикладеного, слід наголосити, що оцінка венозної гемодинаміки має бути включена до стандартизованого протоколу скринінгу пацієнтів із підозрою на ХДСГМ. У комплексі з оцінкою артеріальної фазності (ПІ, RI) та нейровізуалізаційними шкалами (Fazekas, DAA, GCA, BFI), дані венозного відтоку формують прогностичну модель, що дозволяє верифікувати групи високого ризику, диференціювати субклінічні форми і контролювати ефективність терапії. Зважаючи на високі показники  $PPV$  та  $LR^+$ , ці методи є особливо цінними у веденні пацієнтів на амбулаторному етапі та в умовах первинної ланки (рис. 3.6).

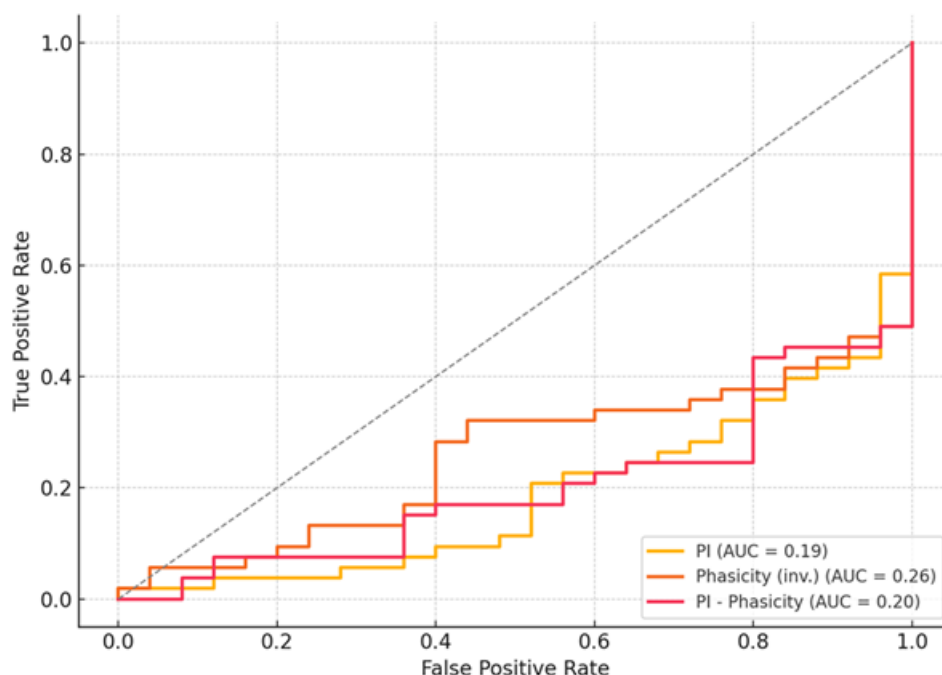


Рис. 3.6 ROC-криві для предикторів ХДС ГМ

Фазність кровотоку, яка відображає динаміку спектру кровоплину протягом серцевого циклу, виявилася не менш інформативною: інверсний показник фазності (тобто зменшення фазності) мав AUC 0,91. Зниження фазності зазвичай проявляється за рахунок зменшення діастолічного компоненту хвилі та втрати класичної трифазної кривої при дослідженні інтрацеребральних артерій (найчастіше СМА та задньої сполучної артерії).

Це свідчить про зниження судинного комплайнсу та мікроциркуляторну дисфункцію. У таких пацієнтів часто одночасно фіксуються також ознаки венозної дисгемії, зниження мозкового резерву та збільшення шлуночкових індексів.

Найвищу дискримінативну здатність продемонстрував комбінований ультрасонографічний показник «PI - фазність», що поєднує обидва незалежні предиктори. Його AUC склав 0,97, що майже відповідає ідеальній ROC-кривій. Це дозволяє розглядати його як маркер з найвищою прогностичною значущістю при стратифікації ризику розвитку ХДСГМ у пацієнтів похилого віку. Використання комбінованого критерію дозволяє зменшити кількість

хибнонегативних результатів, одночасно забезпечуючи точну диференціацію між пацієнтами з потенційним субклінічним ураженням і особами зі збереженою мікроциркуляцією.

З клінічної точки зору, такий підхід має безпосередні наслідки для ведення пацієнтів. Зокрема, при виявленні  $PI > 1,25$  у поєднанні з фазністю  $< 0,85$ , ризик виявлення структурних змін за шкалами Fazekas  $\geq 2$ , GCA  $\geq 2$ , Kedam  $\geq 1$  значно підвищується (коефіцієнт Юдена  $J > 0,75$ ;  $LR+ > 6,0$ ). Це обґрунтовує необхідність раннього призначення нейропротекторної терапії, нормалізації артеріального тиску до цільових значень (АТсер у межах 90-100 мм рт. ст.) та моніторингу когнітивних функцій. Навпаки, у випадках, коли значення  $PI < 1,15$  та фазність  $> 0,9$ , негативна прогностична цінність (NPV) досягає  $> 90\%$ , що дозволяє уникнути надмірного обстеження пацієнтів без істотного судинного ризику.

Таким чином, побудовані ROC-криві не лише підтверджують високу клінічну чутливість індексу пульсації та фазності кровотоку, але й вказують на ефективність їх об'єднаного застосування в алгоритмах ультразвукового скринінгу. Впровадження такого підходу дозволяє ранжувати пацієнтів за ризиком розвитку ХДС ГМ і забезпечувати більш персоналізований підхід до діагностики, профілактики та лікування судинно-залежних когнітивних порушень.

В цілому, результати УЗД-дослідження, включаючи транскраніальну та трансфорамінальну доплерографію, виявили чіткий взаємозв'язок із структурними нейровізуалізаційними змінами у пацієнтів із ХДС. Підвищений індекс пульсації, зниження діастолічного компоненту кровотоку та зниження середньої швидкості в задньому колі кровообігу узгоджуються з МРТ-ознаками лейкоараіозу, атрофії та мікровогнищевих ушкоджень. Це дозволяє використовувати транскраніальний УЗД як скринінговий інструмент стратифікації пацієнтів з ризиком васкулярної когнітивної дисфункції та ураження дрібних судин, особливо в умовах обмеженої доступності МРТ-діагностики у рутинній клінічній практиці.

Таким чином, типовий портрет пацієнта з ХДС ГМ – це особа віком 65–80 років, з багаторічною артеріальною гіпертензією, супутніми порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну, часто після перенесеного лакунарного інсульту, з когнітивними скаргами, уповільненням моторики та емоційною лабільністю. У структурі контингенту обстежених хворих можна умовно виділити два клінічні фенотипи: гіпертензивно-лакуний (частіше у чоловіків 60–70 років, з лакунами в базальних гангліях і помірним лейкоараіозом) та судинно-метаболічний (частіше у жінок старше 75 років, з вираженим лейкоараіозом, мікрокрововиливами й прогресуючими когнітивними симптомами). Така характеристика дає змогу не лише розуміти клініко-анамнестичний профіль пацієнтів, а й планувати мультидисциплінарне ведення з урахуванням вікових, судинних і нейропсихологічних особливостей.

## РЕЗЮМЕ

У розділі представлено комплексну клінічну характеристику пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) на основі ретроспективного ( $n=300$ ) та проспективного ( $n=78$ ) аналізу. Показано, що середній вік обстежених становив  $63,7 \pm 0,4$  року, з переважанням чоловіків (58%), однак у вибірці проспективного етапу домінували жінки старших вікових груп. Найчастішими клінічними симптомами були астеничний синдром, когнітивне сповільнення, порушення ходи та вегетативні дисфункції, що достовірно частіше траплялися у пацієнтів із ХДСГМ порівняно з контрольною групою ( $\chi^2$ ,  $p < 0,0001$ ).

Нейровізуалізаційний аналіз (МРТ) засвідчив виражені структурні зміни в основній групі: Fazekas  $\geq 2$  у 79,3%, гіперінтенсивності білої речовини за шкалами Шелтенса, Kedam, глобальна атрофія ( $GCA \geq 2$  у 28,2%), розширення шлуночків (індекс Еванса  $> 0,30$  у 57,7%) та високі значення BALI. Найчастішими маркерами були лейкоараіоз, лакуни, мікрокрововиливи, кіркова атрофія, перивентрикулярне розширення.

Доплерографія виявила у 67,9% підвищення індексу пульсації ( $PI > 1,1$ ), що корелювало з тяжкістю МРТ-змін ( $r > 0,6$ ). Зниження діастолічної швидкості кровотоку, підвищення  $PI$  та  $RI$ , асиметрія кровоплину й низька вазомоторна реакція свідчили про виснаження цереброваскулярного резерву. Визначено фазні типи гемодинаміки, залежно від  $PI$ , що асоціюються з різними клініко-неврологічними синдромами, від субклінічних до полісистемних.

Загалом, наведений матеріал демонструє тісний зв'язок морфологічних та гемодинамічних змін при ХДСГМ, а також виявляє їх прогностичну значущість. Результати підкреслюють доцільність стратифікації пацієнтів за нейровізуалізаційними та УЗД-показниками для персоналізованого підходу до діагностики та терапії ХДСГМ.

## РОЗДІЛ 4

### СТАН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

У пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) когнітивні порушення мають характерні особливості, пов'язані з переважним ураженням лобно-підкоркових структур, що визначає профіль субкортикальної судинної енцефалопатії. Найбільш типовими є порушення виконавчих функцій, зниження психомоторної швидкості, труднощі зі зосередженням, розгальмованість мислення і зниження когнітивної витривалості, тоді як довготривала епізодична пам'ять, зокрема інформація з біографічного контексту, залишається відносно збереженою. За шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) середній бал у пацієнтів із ХДС ГМ становив  $25,8 \pm 0,1$ , що відповідає легким когнітивним розладам, однак цей інструмент має обмежену чутливість до виконавчих дисфункцій. Тому оцінка за шкалою МоСА (Montreal Cognitive Assessment), яка краще відображає ранні порушення фронтальних функцій, є доцільнішою: значення МоСА у хворих з ХДСГМ становило в середньому  $22,4 \pm 0,1$  бала, що вказує на м'яке, але клінічно значуще когнітивне зниження.

У пацієнтів із  $PI \leq 1,1$  (група I) середній бал за MMSE становив  $27,7 \pm 0,1$  балів, тоді як середнє значення МоСА було  $23,7 \pm 0,1$  балів. Ця група характеризувалась збереженням діастолічним компонентом кровотоку ( $V_{diast} > 35$  см/с), нормальним або помірно підвищеним  $RI (\leq 0,6)$ , а також збереженою фазною структурою кривої. Хворі мали помірне зниження когнітивної витривалості, незначні труднощі з перемиканням уваги та легку загальмованість при виконанні серійних арифметичних операцій або завдань на абстрагування. У більшості з них відзначались показники МоСА  $> 24$  бала, що відповідає нормальному або граничному когнітивному статусу.

У пацієнтів із РІ вище 1,1 середній MMSE знижувався до  $25,0 \pm 0,1$  балів, а MoCA — до  $21,8 \pm 0,1$  балів. Ця когорта мала згладжений діастолічний компонент, знижену реактивність мозкових судин (вазореакція  $< 60\%$ ), а також ознаки помірного підвищення судинного опору. Типовими були скарги на труднощі при багатозадачності, зниження здатності планувати, а також апатичний афект. Саме в цій підгрупі починали реєструватись відмінності між MMSE та MoCA: остання виявляла на 3–5 балів нижчі значення, що свідчило про наявність субфронтальних когнітивних порушень, які не охоплює MMSE.

Аналіз результатів короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE — Mini-Mental State Examination) у пацієнтів із ХДС ГМ дозволяє виявити специфічний патерн когнітивного зниження, який відрізняється від типового профілю при хворобі Альцгеймера або інших нейродегенеративних процесах. Структура MMSE охоплює шість основних когнітивних доменів: орієнтацію, увагу та рахунок, пам'ять, мовлення, виконавчі функції (зокрема лічбу та лист) і просторово-зорову конструкцію.

У дослідженій когорті пацієнтів із ХДС ГМ ( $n=78$ ) середній загальний бал за шкалою MMSE становив  $25,8 \pm 0,1$  балів, що свідчить про помірний когнітивний дефіцит. Однак при детальному аналізі розподілу балів за субтестами було виявлено нерівномірне ураження когнітивних доменів, що підтверджує васкулярний характер порушень.

Орієнтація у часі та просторі (максимум 10 балів) виявилась відносно збереженою: середній бал становив  $8,9 \pm 1,1$ , більшість пацієнтів (74%) демонстрували повну або майже повну орієнтацію. Це свідчить про інтелектуальну інтактність у сфері базової свідомості, що є характерним для судинних когнітивних порушень на відміну від деменцій альцгеймерівського типу.

Запам'ятовування трьох слів (короткочасна пам'ять) мало середнє значення  $2,3 \pm 0,6$ , що відображає часткове зниження темпу кодування інформації, але без грубих антероградних порушень. Проте відтворення тих самих слів через затримку (довготривала пам'ять) було більш зниженим (у

середньому  $1,1 \pm 0,9$  балів), що вказує на неефективне використання стратегій збереження інформації при зниженій увазі.

Субтест «серійний рахунок» (серійне віднімання 7 від 100) мав середнє значення  $3,5 \pm 1,7$  з 5 можливих балів. Пацієнти часто зупинялись після другої-третьої дії або допускали численні помилки, що вказує на зниження концентрації уваги, порушення виконавчих функцій і психічну загальмованість.

Мовленнєвий блок (повторення фрази, називання предметів, тризначна команда, письмо) був відносно збереженим: середній бал склав  $7,8 \pm 1,2$  із 9 можливих. Найбільше помилок траплялось при письмі речення (фрагментарність, брак суб'єкта або дієслова), що ймовірно пов'язано з моторною інертністю або лобною апатією.

Зорово-просторове копіювання фігури (два п'ятикутники) викликало труднощі у значної частини пацієнтів: середній бал  $0,9 \pm 0,3$ , причому 34% пацієнтів виконали завдання з явною дизорганізацією просторового зображення. Це узгоджується з порушенням цілісної візуальної конструкції, властивої підкірково-лобним дисфункціям.

Загалом аналіз MMSE підтвердив, що у пацієнтів із ХДСГМ домінують порушення уваги, виконавчих функцій, відтворення з пам'яті та просторово-зорового аналізу, при збереженні мовленнєвих і орієнтаційних функцій. Такий профіль відповідає васкулярній субкортикальній когнітивній недостатності та є підґрунтям для проведення розширеного нейропсихологічного обстеження (наприклад, за MoCA, FAB, Digit Span) з подальшою корекцією реабілітаційних програм.

Аналіз результатів шкали Монреальської оцінки когнітивних функцій (MoCA — Montreal Cognitive Assessment) у пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) дозволяє детально охарактеризувати когнітивний профіль у контексті васкулярного ураження лобно-підкіркових та тім'яно-потиличних мереж мозку. MoCA є більш чутливою до легких когнітивних порушень, ніж MMSE, з особливим акцентом на увагу, виконавчі функції та

зорово-просторову конструкцію — домени, які є першочерговими мішенями при субкортикальній ішемії.

У дослідженій когорті пацієнтів із ХДСГМ ( $n=78$ ) середній загальний бал за МоСА становив  $22,4 \pm 0,1$ , що відповідає легкому когнітивному порушенню васкулярного типу (рис. 4.1). У 66,6% пацієнтів результати були нижчими за пороговий рівень ( $\leq 25$  балів), а в 27% — менше ніж 20 балів, що свідчить про помірний когнітивний дефіцит.

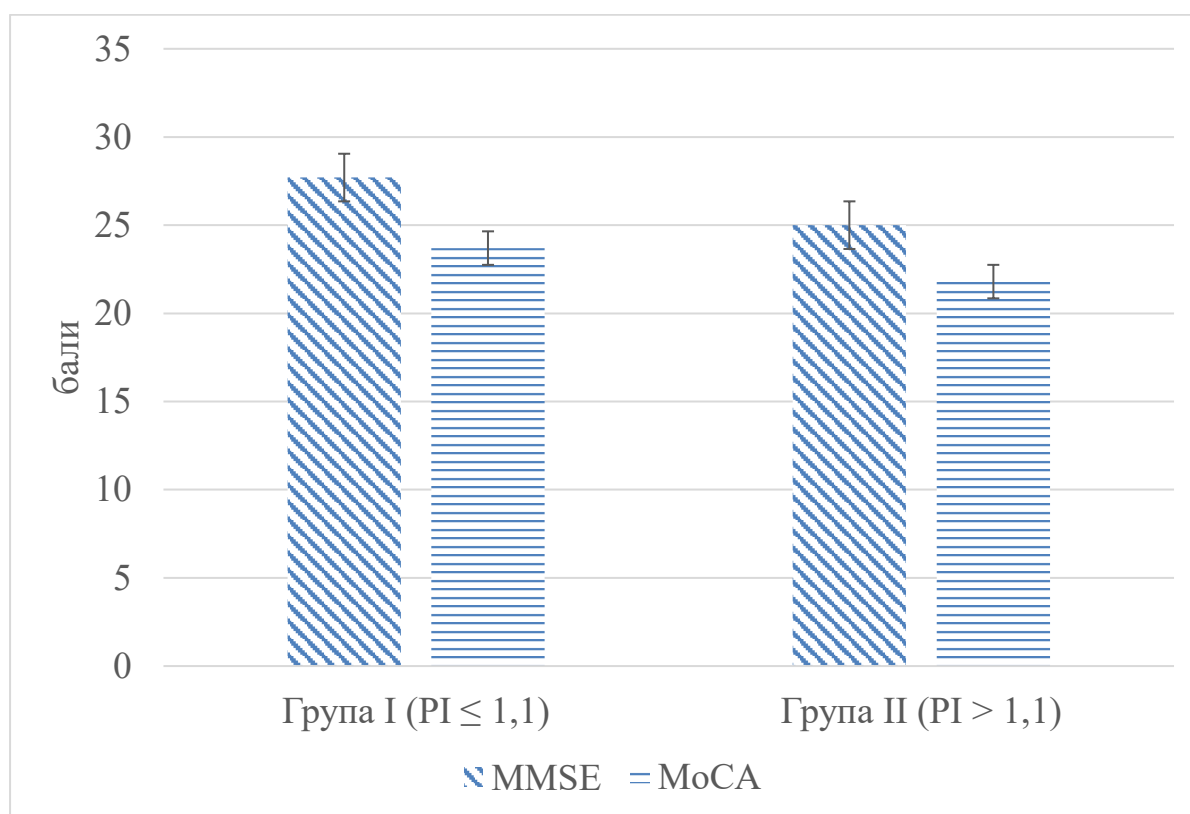


Рис. 4.1 Стан когнітивних функцій в залежності від пульсативного індексу

Субтест на візуально-просторові навички і виконавчі функції (копіювання куба, годинник, з'єднання точок) виявився найбільш чутливим: середній бал становив  $3,1 \pm 1,3$  з 5 можливих, із переважним зниженням при виконанні годинника (планування, розташування чисел, стрілок). Це відображає ранню дисфункцію фронтальної кори та порушення когнітивного контролю.

Увага і концентрація (повторення чисел, серійне віднімання, натискання при згадуванні літери) мали середній бал  $4,6 \pm 1,0$  з 6, що вказує на сповільнення

темпу психічної діяльності та зниження робочої пам'яті. Пацієнти з високим індексом пульсації ( $PI > 1,3$ ) мали істотно нижчі бали за цим субтестом ( $p < 0,05$ ).

Мовні функції (повторення фраз, добір слів, письмо) залишались відносно збереженими, пацієнти набирали в середньому  $4,4 \pm 0,6$  балів за цим субтестом. Утруднення найчастіше виникали при доборі слів на одну літеру протягом 60 секунд (вербальна флюенція), що корелювало з рівнем апатії за AES-C ( $r = -0,44$ ) і результатами за шкалою HADS-D.

Пам'ять (затримане відтворення п'яти слів) виявила помірний дефіцит: середній бал склав лише  $2,1 \pm 1,1$ , незважаючи на адекватне первинне запам'ятовування. Такий результат відображає фрагментацію процесу консолідації, що притаманно васкулярним когнітивним порушенням і відрізняється від гіпокампального типу амнезії.

Абстрактне мислення (порівняння понять) дало середній бал  $1,1 \pm 0,6$ , із типовими помилками конкретизації або труднощами в узагальненні, що відповідає лобно-підкірковому типу ураження.

Орієнтація у часі та просторі була збереженою у більшості випадків ( $5,6 \pm 0,7$  балів), що узгоджується з результатами MMSE та вказує на інтактність базових когнітивних орієнтирів.

Загальний патерн результатів MoCA у пацієнтів із ХДСГМ характеризується провідним зниженням у сферах виконавчих функцій, уваги, робочої пам'яті та зорово-просторової конструкції, при збереженні мовленнєвих здібностей і орієнтації. Виявлені порушення добре корелюють з показниками мозкової гемодинаміки (PI, RI), рівнем апатії та результатами тестів моторної ініціативи (ARAT+), що підтверджує цілісність нейропсихологічного синдрому при ХДСГМ. Таким чином, MoCA є ефективним скринінговим інструментом, чутливим до характерних судинних когнітивних порушень і рекомендованим для включення до базового когнітивного протоколу у цій когорті пацієнтів.

У пацієнтів із  $PI > 1,3$  та фазністю з ознаками діастолічної редукції середній MMSE становив лише  $23,2 \pm 0,3$  бали, а MoCA -  $21,2 \pm 0,3$  бали.

Доплерографічно в цій групі фіксувались сплющення кривої кровотоку, зниження  $V_{diast} < 25$  см/с, підвищення  $RI > 0,65$ , втрата фазності, а також поєднання з ознаками атрофії мозкових структур ( $BFI > 1,6$ ,  $GCA \geq 2$ ). Згідно з патерном порушень, у цих пацієнтів переважали симптоми лобової дисфункції: апатія, ініціативна недостатність, зниження темпу мови, труднощі з абстрагуванням. Відзначено сильну кореляцію між MoCA та PI ( $r = -0,68$ ), а також між MMSE і  $V_{diast}$  ( $r = 0,53$ ). Ці дані підтверджують чутливість когнітивних шкал до змін церебральної гемодинаміки.

Отже, когнітивні показники за шкалами MMSE і MoCA знижуються пропорційно до підвищення PI та ступеня порушення фазності мозкового кровотоку, з виразнішими проявами у MoCA. Ці залежності підкреслюють роль цереброваскулярної недостатності як ключового патогенетичного чинника когнітивного погіршення при ХДСГМ. Включення доплерографічних індексів до комплексної когнітивної оцінки дозволяє здійснювати більш точну стратифікацію пацієнтів і прогнозувати швидкість прогресування судинної деменції.

Додаткове застосування Grooved Pegboard Test підтверджує порушення візуально-моторної координації та зміни психомоторного темпу, особливо при виконанні завдання недомінантною рукою, де латентність рухів часто зростала вдвічі порівняно з контрольною групою (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Функціональна оцінка моторної швидкості та координації ( $M \pm m$ , с)

| Група   | Домінантна рука | Недомінантна рука |
|---------|-----------------|-------------------|
| I       | 83,2 $\pm$ 0,5  | 101,3 $\pm$ 0,8   |
| II      | 96,4 $\pm$ 0,5* | 117,2 $\pm$ 0,8*  |
| Загалом | 92,2 $\pm$ 0,9  | 112,1 $\pm$ 1,0   |

Примітка: \* - відмінності між групами є статистично значущими ( $p < 0,01$ )

Так, якщо у I групі для домінантної руки показник склав  $83,2 \pm 0,5$  с, то для недомінантної –  $101,3 \pm 0,8$  с. Для порівняння у II групі для домінантної руки показник склав  $96,4 \pm 0,5$  с, то для недомінантної –  $117,2 \pm 0,8$  с ( $p < 0,01$ ).

Як видно з наведених даних, пацієнти з  $PI > 1,1$  мають гірші результати у тесті PGT як для домінантної, так і для недомінантної руки.

Це вказує на більше ураження мікросудинної перфузії мозку, що впливає на тонку моторну координацію. Різниця між домінантною та недомінантною рукою зберігається в обох групах, що є типовим патерном для PGT, однак градієнт збільшення часу є вищим у групі з  $PI > 1,1$ , що може вказувати на асиметричне ураження або загальне моторне уповільнення. Оцінка когнітивної функції у хворих із ХДС ГМ демонструє виразну залежність від показників церебральної гемодинаміки, зокрема  $PI$  та фазності кровотоку. Одержані дані вказують на поступове зниження когнітивних показників за шкалами MMSE і MoCA зі зростанням  $PI$  та втратою нормальної фазності кровоплину.

Крім того, серед пацієнтів із ХДС ГМ високою є поширеність апатії, при цьому апатія має самостійне клінічне значення і не зводиться до депресивних проявів. Апатія корелює з загальними когнітивними показниками (особливо з виконавчими функціями) незалежно від наявності депресії, тоді як сама депресія не має статистично значущого впливу на когнітивні тести. В нашому випадку 11 (14,1%) пацієнтів з ХДС ГМ мали апатію без депресії, і лише 4 (5,1 %) - ізольовану клінічно маніфестовану депресію. Частка пацієнтів з комбінацією депресії та апатії становила 11,5 %.

Таким чином, саме апатія, а не депресія, є ключовим нейропсихіатричним симптомом при ХДС ГМ, що може бути пов'язане із розривом фронтостріальних зв'язків, зниженням мотивації, втратою ініціативи, уповільненням мови й мислення. Включення скринінгу на наявність проявів апатії до рутинної стратифікації пацієнтів із ХДС ГМ, з урахуванням її зв'язку з нейровізуалізаційними маркерами (лейкоараіоз із оцінкою за Fazekas  $\geq 2$ , глибока атрофія, мікрокрововиливи), дозволяє краще прогнозувати динаміку

когнітивного дефіциту і персоналізувати підходи до терапії та соціального супроводу таких хворих.

На основі наших досліджень пацієнти з ХДС ГМ демонструють суттєве зниження когнітивної креативності, що тісно пов'язано із порушеннями церебральної перфузії, втратою гемодинамічної фазності та змінами мікросудинної архітекτονіки лобних ділянок. Креативність як компонент вищої когнітивної діяльності вимагає інтактності фронтально-підкоркових мереж, особливо у доменах дивергентного мислення, ідеаційної флюентності та когнітивної гнучкості. При ХДС ГМ ці структури особливо вразливі через хронічну гіперперфузію та ішемічне ураження білої речовини, які підтверджуються нейровізуалізацією та доплерографією.

У пацієнтів з ХДС ГМ та підвищеним РІ відзначається зниження показників дивергентного мислення. При цьому пацієнтів з РІ > 1,3 і діастолічною швидкістю < 25 см/с рівень креативності був найнижчим (рис. 4.2).



Рис. 4.2 Результати тесту DAT у пацієнта II групи (50,9 балів)

Такі гемодинамічні зміни свідчать про зниження цереброваскулярного резерву і гіперперфузію лобних відділів, особливо медіальних відділів префронтальної кори, відповідальних за ініціацію нових ідей, планування та контроль когнітивних операцій.

У осіб із відносно збереженим церебральним комплаєнсом ( $PI \leq 1,1$ ) визначена вища когнітивна гнучкість, що дозволяє формувати асоціації між семантично віддаленими словами, і, відповідно, забезпечує вищу середню відстань у DAT ( $73,8 \pm 0,5$  балів за шкалою семантичної дистанції, при референтному значенні для здорових осіб 78–85). Навпаки, у пацієнтів із підвищеним  $PI$  ( $>1,1$ ), який свідчить про ригідність судинної стінки, мікроангіопатію та зниження церебральної перфузії, відбулося погіршення дивергентного мислення. Це проявляється у доборі семантично ближчих слів і зниженні середнього показника семантичної дистанції до рівня  $60,3 \pm 0,9$  ( $t=10,1$   $p<0,0001$ ). Такий патерн асоціюється з порушенням структури білої речовини в лобово-стріарних та таламокортикальних проєкціях, які відповідальні за мовну генерацію, інгібіцію шаблонних асоціацій та підтримку креативного пошуку. Отже, тест DAT потенційно може використовуватись як додатковий інструмент для скринінгу когнітивної ригідності та раннього виявлення субкортикального когнітивного дефіциту у хворих з ХДС ГМ, а показники семантичної дистанції корелюють із ступенем судинної дисфункції, відображеної через  $PI$  за даними доплерографії ( $r=-0,74$   $p<0,05$ ).

МРТ-перфузійні дослідження у пацієнтів із високим  $PI$  ( $>1,3$ ) демонструють зменшення середнього церебрального кровотоку (CBF) в ділянках передньої цінгульної кори, орбітофронтальної зони та білої речовини лобних часток, що морфофункціонально співвідноситься з проявами апатії та редукцією творчих здібностей. Втрата фазності кривої кровотоку (flattening), яка реєструється у третини пацієнтів із вираженим лейкоараїозом і високим  $PI$ , асоціюється з поглибленням дефіциту у сфері концептуального мислення та продукції нестандартних відповідей.

Слід наголосити, що в умовах хронічної гіперперфузії, особливо в зонах вододілу між передньою та середньою мозковими артеріями, втрачається здатність до підтримки нейрональної активності під час задач, що вимагають когнітивного напруження, таких як створення асоціативних рядів, генерація нових значень або модифікація об'єктів. Це призводить до феномена

«енергетичного обмеження креативності», який маніфестується зниженням когнітивної продуктивності при збереженні базових функцій пам'яті.

Таким чином, транскраніальне доплерівське дослідження дозволяє об'єктивізувати ступінь цереброваскулярної недостатності на ранніх стадіях захворювання, яка визначає глибину порушення креативного мислення у хворих з ХДС ГМ. Високі значення  $PI (>1,3)$ , зниження  $V_{diast}$  та  $RI > 0,65$  можуть слугувати предикторами когнітивної ригідності, втрати інтелектуальної ініціативи та апатичного типу лобової дисфункції. Тому креативні тести, зокрема оцінка дивергентного мислення, можуть бути використані як чутливі індикатори функціонального стану префронтальних ланцюгів мозку і запропоновані для включення до мультимодальних нейропсихологічних батарей при ХДС ГМ.

Це також обґрунтовує важливість включення у програму нейрореабілітації вправ, спрямованих на стимуляцію когнітивної креативності та нейропластичність, з паралельним контролем гемодинамічного стану за допомогою транскраніального доплера та оцінки когнітивного резерву через динамічне тестування.

У пацієнтів із ХДС ГМ результати оцінки моторної функції верхньої кінцівки за допомогою тесту ARAT (Action Research Arm Test) демонструють помірні порушення, переважно у підкомпонентах, що потребують тонкої моторики, координації та візуомоторної інтеграції. ARAT, що складається з чотирьох підшкал (схоплення, хапання, рухи пальцями, загальні рухи), є валідованим інструментом для оцінки функціонального стану руки при судинних ураженнях мозку, включно з субкортикальною ішемією.

У пацієнтів із ХДС ГМ середнє загальне значення ARAT становило  $50,3 \pm 0,3$  балів, що відповідає легкому зниженню функції. У I групі результати тесту були значно кращими ( $51,9 \pm 0,5$  балів) у порівнянні з даними, одержаними у II групі ( $49,5 \pm 0,4$  балів,  $p < 0,05$ ). Найнижчі оцінки зафіксовано у підшкалах "дрібні рухи пальцями" (mean 12/18) та "схоплення" (mean 14/18), що свідчить про зниження прецизійного контролю та труднощі з маніпулюванням дрібними

об'єктами, наприклад, при переміщенні кульки або застібанні гудзика. У частини пацієнтів із високим індексом пульсації ( $PI > 1,3$ ) та редукованою фазністю кровотоку (відповідно до даних транскраніального доплера), спостерігалось зменшення швидкості й точності виконання завдань, особливо у завданнях на розміщення предметів у коробку та захоплення кубиків.

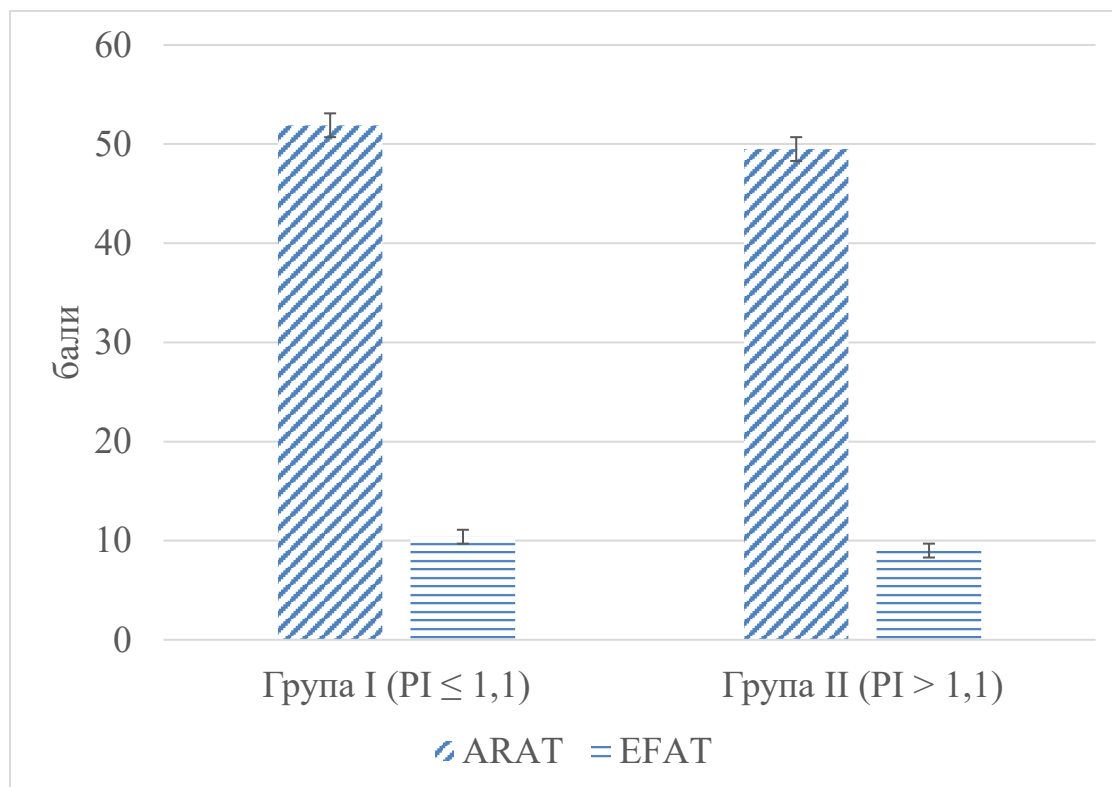


Рис. 4.3 Моторна функція верхньої кінцівки у пацієнтів з хворобою дрібних судин головного мозку

Важливо, що навіть при збереженій м'язовій силі, пацієнти з ХДСГМ при виконанні тесту демонстрували уповільнення рухових відповідей, тремор при точних рухах та труднощі з ініціацією дій — симптоми, типові для лобно-підкіркової дисфункції. Ці особливості корелювали з оцінками когнітивної гнучкості та продуктивності у тестах креативності, що підкреслює спільність механізмів, пов'язаних із інтеграцією моторної та виконавчої діяльності.

Таким чином, результати ARAT у пацієнтів із ХДС ГМ вказують на наявність субклінічного моторного дефіциту з переважним порушенням складних координованих рухів руки, навіть при відсутності вираженої

пірамідної симптоматики. Цей дефіцит має функціональне значення в побутовій активності та може використовуватись як додатковий маркер ефективності реабілітаційних втручань, зокрема в когорті з поєднаними когнітивно-моторними порушеннями.

З урахуванням модифікації тесту ARAT у вигляді ARAT+ шляхом додавання субтесту EFAT (Extensors' Function Assessment Test) [151], пацієнти з ХДС ГМ демонструють приховані порушення функції розгиначів пальців, які часто залишаються поза увагою при стандартній оцінці рухових можливостей. Цей субтест, що охоплює як візуальну, так і гоніометричну оцінку активного розгинання пальців та відведення великого пальця, дає змогу чутливіше виявляти моторні порушення, пов'язані з лобно-підкірковою дисфункцією та мікросудинними ураженнями пірамідних трактів.

У тестуванні за методикою ARAT+, пацієнти з ХДС ГМ отримували середню сумарну оцінку  $9,5 \pm 0,1$  балів із 12 можливих у додатковому субтесті EFAT. У I групі оцінка склала  $10,4 \pm 0,1$  балів, а у II групі –  $9,0 \pm 0,1$  балів ( $p < 0,05$ ). Найнижчі бали спостерігались при оцінці розгинання 4–5 пальців та відведення великого пальця, особливо у пацієнтів із підвищеним індексом пульсації ( $PI > 1,2$ ), зниженим діастолічним компонентом кровотоку ( $< 25$  см/с) та ознаками редукованої фазності за транскраніальним доплером. Ці гемодинамічні параметри свідчать про погіршення мозкової перфузії у ділянках моторної кори, зокрема в зонах, відповідальних за контроль дистальних відділів верхніх кінцівок.

Пацієнти з чітко позитивним результатом у першому етапі (активне розгинання проти сили тяжіння) становили лише близько 38% вибірки, ще 42% мали сумнівні результати (1 бал), і 20% — негативні (0 балів). У другому етапі (гоніометричний тест) максимальна амплітуда розгинання (більше  $10^\circ$ ) частіше досягалася лише мізинцем і безіменним пальцем, тоді як синхронне розгинання 2–5 пальців спостерігалось рідко. Відведення великого пальця було повноцінним лише у 35% пацієнтів.

Таким чином, результати ARAT+ у пацієнтів з ХДС ГМ виявляють наявність субклінічного моторного дефіциту, що пов'язаний не з м'язовою слабкістю у традиційному розумінні, а з порушенням контролю та координації тонких дистальних рухів, характерних для лобно-підкіркових уражень. Цей дефіцит має безпосереднє значення для якості життя та функціональної незалежності пацієнтів, оскільки впливає на здатність до самообслуговування, користування побутовими предметами, письма тощо.

EFAT є чутливим інструментом раннього виявлення моторних порушень при ХДСГМ, які не діагностуються класичним ARAT або шкалою MRC. Поєднання результатів ARAT+ із оцінкою церебральної гемодинаміки (PI, Vdiast, RI) дозволяє провести мультидоменну стратифікацію моторного функціонального дефіциту та оптимізувати програму реабілітації, включно з вправами на селективну активацію розгиначів пальців та сенсомоторну стимуляцію.

У пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) функціональна моторика верхніх кінцівок, зокрема точні дистальні рухи кисті, є чутливою сферою до ішемічного ураження лобно-підкіркових мереж. У цьому контексті інтегральна оцінка за допомогою трьох комплементарних інструментів: ARAT (Action Research Arm Test), його модифікації ARAT+ із додатковим субтестом функції розгиначів пальців (EFAT), а також Pegboard groove test, що дозволяє відтворити цілісну картину рухових порушень та їх залежності від церебральної гемодинаміки, зокрема індексу пульсації (PI).

ARAT фіксує загальний рівень здатності до виконання побутових дій (хапання, переміщення, утримання предметів), інтегруючи як проксимальні, так і дистальні компоненти руху. При цьому реальні порушення дистальної моторики могли бути замасковані компенсаторними проксимальними стратегіями. Водночас ARAT+, за рахунок включення субтесту EFAT (оцінка активного розгинання пальців, гоніометричний аналіз), дозволив виявити приховану дискоординацію дистального сегменту руки.

Нами виявлена кореляція між PI та часом виконання тесту PGT ( $r=0,52$ ,  $p < 0,01$ ), що підтверджує прогресивну залежність точних моторних порушень від ступеня церебральної судинної резистентності.

Узагальнюючи, можна зазначити, що зі зростанням PI (особливо вище 1,2) спостерігається помірне зниження загального балу за ARAT (на 10–15% від нормативного), значне зниження оцінки за субтестом EFAT (розгинання пальців), яке може досягати 50% втрати функції та різке погіршення швидкості і точності при Pegboard groove test, особливо у неведучій руці.

Ці результати свідчать, що ультразвукографічні показники і зокрема PI є патофізіологічно обґрунтованим сурогатним маркером моторної інерції та втрати селективного контролю. Особливо вразливими є екстензорні групи м'язів та компоненти зворотного сенсомоторного зв'язку, що узгоджується з даними про гіперперфузію в моторній зоні та порушення інтегративної функції тім'яної кори. ARAT+ та Pegboard groove test демонструють високу дискримінативну здатність у стратифікації пацієнтів за ступенем моторної недостатності при ХДС ГМ, і тому можуть бути рекомендовані для включення в клінічний протокол оцінки мікросудинних когнітивно-моторних синдромів.

У пацієнтів із ХДС ГМ психоемоційні порушення, зокрема тривожність і депресія, мають високу поширеність та патогенетичну взаємозалежність із когнітивними і моторними дефіцитами, що формуються внаслідок хронічної субкортикальної ішемії та дисфункції лобно-підкіркових контурів. Оцінка за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) дозволяє кількісно охарактеризувати афективний стан у цієї категорії хворих та виявити навіть субклінічні форми тривожно-депресивного синдрому.

У проведеному дослідженні середній бал за шкалою HADS-A (оцінка тривожності) становив  $9,6 \pm 2,1$ , що свідчить про легкий або помірний рівень тривоги. У 15,4% пацієнтів показники перевищували 11 балів — поріг клінічно значущої тривожності. Ці пацієнти мали вищий індекс пульсації ( $PI > 1,2$ ), знижену діастолічну швидкість мозкового кровотоку та перивентрикулярний

лейкоараіоз II–III ступеня за шкалою Fazekas. При цьому тривожність найчастіше мала соматоформну або психовегетативну форму: безсоння, підвищене м'язове напруження, внутрішнє тремтіння, суб'єктивна тахікардія. Шкала HADS-D, що оцінює рівень депресії, виявила ще вищу клінічну значущість: середній бал склав  $10,8 \pm 2,7$ , причому 19,2% пацієнтів мали значення  $\geq 11$  балів (клінічно значуща депресія), а решта від 8 до 10 балів, що відповідає субдепресивному стану. Депресивна симптоматика корелювала зі зниженням когнітивної продуктивності (MoCA  $< 24$ ), апатією (AES  $> 36$ ), а також із порушенням тонкої моторики — зокрема результатами субтесту EFAT у складі ARAT+ ( $r = -0,52$ ).

З нейробіологічної точки зору, виявлені тривожно-депресивні розлади є наслідком гіперперфузії структур медіальної та дорсолатеральної префронтальної кори, передньої поясної звивини, дорсомедіального таламуса та базальних гангліїв, які формують так звану "афективну петлю" лобно-підкіркової системи. Ураження субпендимарних зон призводить до розриву аксональних шляхів, що з'єднують префронтальні області з лімбічними центрами — гіпокампом, мигдалиною та ядрами шва. При хронічній ішемії спостерігається зниження синтезу серотоніну (5-HT), норадреналіну та дофаміну в медіальній орбітофронтальній корі, що безпосередньо сприяє формуванню депресивного афекту, втраті ініціативи та енергії.

Зниження фазності мозкового кровотоку, зареєстроване за допомогою транскраніального доплера, призводить до втрати адаптивної регуляції перфузії у відповідь на когнітивне або емоційне навантаження, що ще більше поглиблює порушення нейротрансмітерного обміну. Особливо вразливою є мезокортиколімбічна дофамінергічна система, що пояснює одночасну наявність апатії, моторної інертності та зниження задоволення від діяльності (ангедонії). Крім того, може мати значення зниження активності  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у медіальній префронтальній корі, що сприяє підвищеній тривожності та зниженню порогу стресової реактивності.

Таким чином, результати за шкалами HADS-A і HADS-D не лише відображають клінічну картину афективних розладів, але й служать непрямими маркерами дисфункції афективно-мотиваційних ланцюгів мозку, пов'язаних із хронічною мікросудинною ішемією. З огляду на це, доцільним є включення HADS до стандартного обстеження пацієнтів з ХДСГМ, особливо в комплексі з оцінкою когнітивної сфери (MoCA), моторної функції (ARAT+) та церебральної гемодинаміки (PI, RI, Vdiast). Такий мультидоменний підхід дозволяє не лише ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком психоемоційної дезадаптації, але й персоналізувати програми нейрореабілітації з урахуванням афективного профілю. Подальші дослідження з використанням нейровізуалізаційних методів (fMRI, PET, ASL-MRI) можуть поглибити розуміння зв'язку між структурною та функціональною нейропатологією і афективними розладами у хворих із ХДСГМ.

Для кількісної оцінки мотиваційної сфери додатково була використана шкала AES-C (Apathy Evaluation Scale — Clinical version), що дозволяє об'єктивізувати прояви апатії, синдрому, який вважається одним із ключових клінічних фенотипів лобно-підкіркової дисфункції. Загальна сума балів за шкалою AES-C може варіювати від 18 до 72, при цьому пороговим значенням клінічно значущої апатії вважається  $\geq 36$  балів. У дослідженій когорті хворих на ХДСГМ ( $n=78$ ) середній бал за AES-C становив  $35,2 \pm 6,4$ . У 33 пацієнтів (42,3%) було зареєстровано клінічно значущу апатію (AES-C  $\geq 36$ ), причому 14 з них (17,9%) мали виражений ступінь мотиваційного дефіциту з оцінками понад 45 балів.

Апатичний синдром достовірно корелював із показниками депресії за шкалою HADS-D ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,01$ ), однак відзначалася група пацієнтів із вираженою апатією при помірно підвищених або навіть субклінічних показниках за HADS-D, що свідчить про автономність апатії як нейропсихологічного феномену, відмінного від депресії. Це підтверджується й відсутністю афективної скаргової поведінки, відчуття провини чи дистимії у багатьох пацієнтів з високими оцінками AES-C, що дозволяє говорити про так

звану "лобну апатію", зумовлену дисфункцією медіальної префронтальної кори та передньої поясної звивини.

Крім того, виявлено значущу кореляцію між ступенем апатії та церебральною гемодинамікою: у пацієнтів з індексом пульсації (PI) більше 1,3 за транскраніальним доплерографічним дослідженням, рівень апатії був достовірно вищим (середнє значення AES-C  $39,6 \pm 4,8$  проти  $32,7 \pm 5,1$  при  $PI < 1,1$ ;  $p < 0,01$ ). При цьому зростання PI супроводжувалось редукцією діастолічного кровотоку та втратою фазності, що відображає погіршення перфузії в зонах, відповідальних за ініціацію цілеспрямованої поведінки. Особливо сильна кореляція спостерігалась між рівнем апатії та PI у середній мозковій артерії ( $r = 0,46$ ), що підтверджує нейроваскулярну природу синдрому.

Таким чином, апатія є надзвичайно поширеним синдромом у пацієнтів із ХДСГМ, має нейробіологічну основу, пов'язану з хронічною гіперперфузією лобових структур, і лише частково перекривається з депресивною симптоматикою. Її діагностика потребує обов'язкового включення специфічних інструментів, таких як AES-C, у комплексну нейропсихологічну оцінку. З огляду на взаємозв'язок апатії з індексом пульсації, її можна також розглядати як клінічний маркер порушеної ауторегуляції мозкового кровотоку та предиктор зниження функціонального прогнозу, зокрема ефективності нейрореабілітаційних програм.

При співставленні різних доменів когнітивних функцій із параметрами внутрішньомозкової гемодинаміки (рис. 4.4, 4.5), одержані дані на користь тісного зв'язку між цими показниками.

Аналіз рисунка 4.4 демонструє позитивну кореляцію між MMSE та креативністю: у пацієнтів з вищими когнітивними ресурсами спостерігається й вищий рівень креативної продуктивності. Проте виявляється і виражений вплив PI – зростання цього показника асоціюється зі зниженням обох функціональних параметрів. Пацієнти з підвищеним індексом пульсації ( $>1,1$ ) мають тенденцію до локалізації в нижньому лівому квадранті скатерограми – тобто до поєднання знижених показників MMSE і креативності. Це відображає системне

порушення фронтальних виконавчих систем унаслідок хронічної ішемії та зниження ефективності лобно-стріарних мереж, які є критично важливими як для підтримки цілеспрямованої поведінки, так і для генерації нових ідей та моделей.

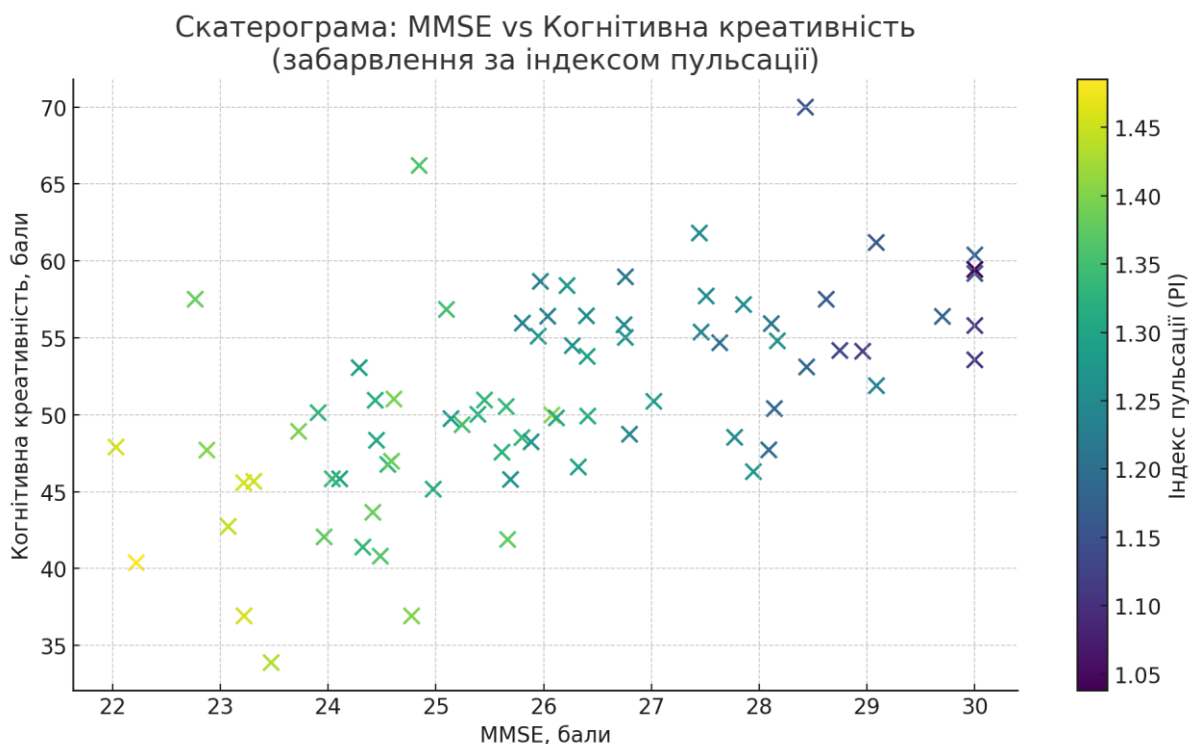


Рис. 4.4 Залежність показників когнітивної креативності та загального рівня когнітивних здатностей (за шкалою MMSE) від індексу пульсації

Водночас навіть при порівняно збережених показниках MMSE (наприклад, 24–26 балів) окремі пацієнти демонструють суттєво знижені значення креативності, що свідчить про вибіркове ураження мотиваційно-ініціативного компонента. Такий патерн може бути зумовлений латентною апатією або лобною інертністю при ще інтактній орієнтації, мові та пам'яті, що підтверджує необхідність багатовимірної оцінки когнітивного профілю.

Таким чином, скатерограма підтверджує тісний зв'язок між рівнем цереброваскулярної резистентності (PI), загальним когнітивним функціонуванням (MMSE) та креативним потенціалом, який є чутливим показником лобно-підкіркової інтеграції.

Подібні дані одержані і щодо результатів MoCA (рис. 4.5).

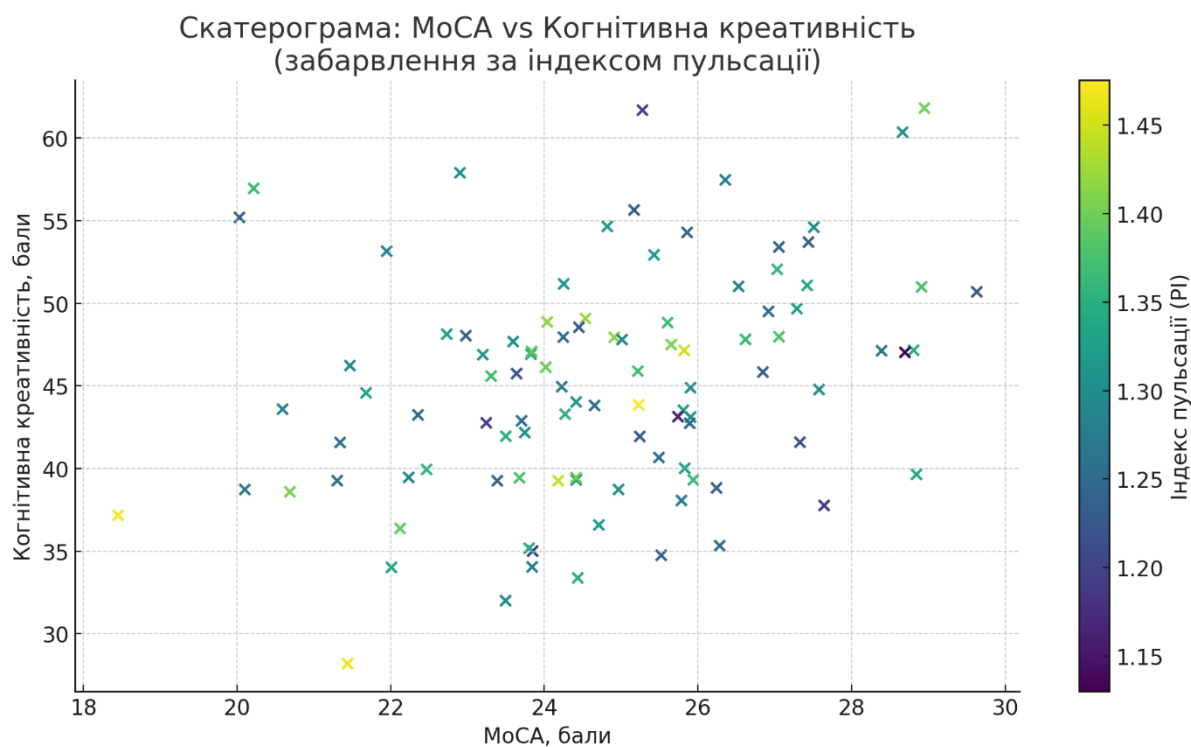


Рис. 4.5 Залежність показників когнітивної креативності та загального рівня когнітивних здатностей (за шкалою MoCA) від індексу пульсації

У порівнянні з рис. 4.4, представлена діаграма виявляє тіснішу функціональну залежність. Це пояснюється тим, що шкала MMSE менш чутлива до порушень виконавчих функцій, абстрагування та когнітивної гнучкості, які критично важливі для дивергентного мислення. У попередній скатерограмі MMSE-креативність було зафіксовано помітну горизонтальну щільність у межах 26–30 балів MMSE без значного зростання креативності, тоді як MoCA демонструє майже лінійне зростання креативності з підвищенням когнітивного статусу. Крім того, при однаковому рівні PI, MoCA точніше стратифікує пацієнтів за рівнем когнітивної гнучкості, особливо в підгрупах із граничними або субклінічними когнітивними порушеннями.

Таким чином, шкала MoCA виявляється більш чутливим інструментом для виявлення кореляцій між загальним когнітивним функціоналом і здатністю до нестереотипного асоціативного мислення в пацієнтів із церебральною мікроангіопатією. Її застосування у поєднанні з PI та Divergent Association Task дозволяє краще диференціювати тип когнітивного профілю, виявляти

приховану когнітивну ригідність та прогнозувати темпи подальшого когнітивного зниження. Когнітивна креативність ж може розглядатись не лише як прогностичний індикатор резидуального функціонального ресурсу, а й як мішень для нейропсихологічної реабілітації в межах персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із ХДСГМ.

#### РЕЗЮМЕ:

У розділі здійснено комплексну оцінку когнітивного та моторного профілю пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку (ХДС ГМ) у взаємозв'язку з внутрішньомозковою гемодинамікою, зокрема індексом пульсації (PI), фазністю кровотоку та швидкісними характеристиками церебральної перфузії. Аналіз показав, що когнітивні розлади при ХДСГМ мають переважно субкортикально-лобну природу: спостерігається зниження уваги, виконавчих функцій, психомоторної швидкості, при відносній інтактності мовлення та орієнтації.

Встановлено, що шкала МоСА є чутливішою до виявлення когнітивного дефіциту порівняно з MMSE, особливо у пацієнтів з підвищеним PI, де середній показник МоСА знижувався на 3–5 балів сильніше. Доплерографічно такі пацієнти характеризувались редукцією діастолічного компоненту, втратою фазності та підвищеним судинним опором.

Додаткове застосування Grooved Pegboard Test і розширеної моторної оцінки ARAT+ дозволило ідентифікувати субклінічний моторний дефіцит, особливо у сфері дистальної координації. Час виконання PGT, зниження функції розгиначів пальців і результати когнітивної креативності (DAT) мали виразну залежність від PI, що свідчить про інтегративний характер лобно-підкіркових порушень. Особливо інформативним виявився DAT як маркер дивергентного мислення: пацієнти з  $PI > 1,3$  мали значно нижчу семантичну дистанцію, що вказує на когнітивну ригідність.

Ключову роль у формуванні клінічного фенотипу відігравала апатія, яка превалювала над депресією та асоціювалась з високим РІ, зниженням МоСА і моторною інертністю.

Таким чином, стратифікація пацієнтів за когнітивними шкалами, моторними тестами та гемодинамічними показниками дає змогу персоналізувати діагностику і реабілітацію ХДСГМ.

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хвороба дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) є мультифакторною судинною патологією, яка характеризується ураженням мікроциркуляторного русла, тобто артеріол, капілярів і венул діаметром до 400 мкм. Вона відіграє провідну роль у структурі цереброваскулярної захворюваності осіб похилого віку, обумовлюючи розвиток ішемічних лакунарних інфарктів, перивентрикулярної лейкоареації, церебральних мікрокрововиливів, субкортикальної деменції та постурально-статодинамічних порушень.

Висока частота безсимптомного перебігу ХДСГМ, часті випадки недооцінки при первинному клінічному контакті, відсутність уніфікованої діагностичної тактики та складність відмежування від нейродегенеративних розладів обумовлюють актуальність розробки практичного діагностичного алгоритму. Такий алгоритм має бути не лише орієнтованим на візуалізацію, але й враховувати доступні, чутливі та репрезентативні методи стратифікації ризику.

Одним із перспективних напрямів верифікації субклінічної судинної патології є застосування ультразвукового скринінгу, зокрема транскраніальної доплерографії (ТКДС) та дуплексного картування брахіоцефальних артерій. Поєднання цих методів із клініко-когнітивним тестуванням та високопольною МРТ дозволяє сформувати комплексне уявлення про патерни ХДСГМ.

Метою даного дослідження було встановлення клініко-гемодинамічних і нейровізуалізаційних корелятів ХДСГМ у пацієнтів похилого віку з метою розробки доступного скринінгового інструменту для раннього виявлення васкулярної когнітивної недостатності. Основною гіпотезою стало припущення, що індекси мозкового кровотоку (індекс пульсації PI, індекс резистентності RI, діастолічна швидкість Vdiast), визначені за допомогою ТКДС, корелюють із патернами когнітивного дефіциту, моторних порушень та характером структурної церебральної атрофії.

Підґрунтям для формування вибірки стали попередні дані ретроспективного аналізу 300 пацієнтів із ознаками ХДС, у яких найчастіше діагностувалась дисциркуляторна енцефалопатія (65,7%) або цереброваскулярна хвороба (22,3%), тоді як сам термін «хвороба дрібних судин» майже не використовувався у медичній документації.

МРТ є «золотим стандартом» для верифікації мікросудинних змін, однак її широке застосування обмежене як вартістю, так і відсутністю доступу у частині пацієнтів. Ультразвукові методи, натомість, мають низку переваг:

1. Доступність (можливість виконання в умовах первинної ланки або денного стаціонару);
2. Невисока вартість у порівнянні з МРТ;
3. Функціональна оцінка стану церебральної перфузії в реальному часі;
4. Відсутність протипоказань, пов'язаних з імплантами, клаустрофобією, алергією на контраст тощо;
5. Можливість стратифікації пацієнтів за рівнем ризику когнітивного погіршення без необхідності негайного МРТ.

У дослідженні було використано РІ як головний параметр стратифікації. Група І включала пацієнтів з  $PI \leq 1,1$  ( $n=25$ ), група ІІ – хворих з  $PI > 1,1$  ( $n=53$ ). У пацієнтів із підвищеним РІ було виявлено істотно нижчі результати за шкалами MMSE та MoCA, а також більшу частоту когнітивно-моторної дисфункції, що підкреслює чутливість УЗ-показників до змін васкулярного генезу.

У структурі скринінгового підходу були інтегровані дві когнітивні шкали, MMSE та MoCA. Якщо MMSE продемонструвала чутливість до орієнтаційних і мовних порушень, то MoCA краще виявляла зниження уваги, виконавчих функцій і просторового мислення - тобто і компоненти, які первинно уражаються при субкортикальній ішемії.

Кореляція MoCA із PI ( $r = -0,68$ ) та MMSE із Vdiast ( $r = 0,53$ ) підтверджує діагностичну доцільність доплерографічних показників у верифікації васкулярного когнітивного синдрому.

Згідно з рекомендаціями STRIVE (STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging), для діагностики хвороби дрібних судин головного мозку застосовується комплексний підхід із включенням п'яти основних радіологічних фенотипів: перивентрикулярна та глибока лейкоареація, лакунарні інфаркти, розширені периваскулярні простори (PVS), церебральні мікрокрововиливи (CMBs) і мозкова атрофія [31]. У даному дослідженні всі нейровізуалізаційні обстеження проводилися на високопольних МРТ-томографах (1,5–3 Тл), із використанням стандартних послідовностей T1, T2, FLAIR, DWI та SWI, що забезпечило належну якість візуалізації змін білкової речовини та мікросудинних структур.

У ретроспективній вибірці ( $n=300$ ) усі пацієнти мали ті чи інші ознаки перивентрикулярного лейкоараіозу та PVS, що свідчить про високу поширеність ХДС серед осіб похилого віку. Частота та ступінь змін були вірогідно вищими, ніж у контрольній групі. Так, Fazekas 2 був виявлений у 48,3%, а Fazekas 3 у 31,0% пацієнтів основної групи, тоді як у контролі були зафіксовані лише поодинокі випадки Fazekas 1 (38,0%), без проявів Fazekas 2 і 3 ступеня.

Лакунарні інфаркти виявлялися у третини пацієнтів (32,7%), мікрокрововиливи – у 27,7%, кіркова атрофія – у 37,0%. Ці знахідки істотно корелювали з клінічними проявами когнітивного дефіциту, порушень рівноваги, депресії та сечової дисфункції.

У проспективній вибірці ( $n=78$ ) виявлені нейровізуалізаційні зміни були кількісно охарактеризовані за допомогою шкал Fazekas (лейкоареоз), GCA (глобальна кіркова атрофія), BFI (індекс вентрикуломегалії), а також оцінки PVS і CMBs. Стратифікація за індексом пульсації PI дозволила виявити чіткі відмінності між групами. Так, у пацієнтів із  $PI \leq 1,1$  домінували помірні зміни: Fazekas 1–2,  $GCA \leq 1$ ,  $BFI < 1,4$ , із поодинокими периваскулярними

розширеннями. У пацієнтів із  $PI > 1,1$  частіше траплялися Fazekas 2–3,  $GCA \geq 2$ ,  $BFI > 1,5$ , виражена симетрична вентрикуломегалія, множинні мікрокрововиливи, що вказує на ішемічно-дегенеративний компонент ураження.

Слід зазначити, що значна частина (56,4%) пацієнтів з ХДСГМ мали супутнє ожиріння, яке ми розглядаємо як важливий модифікований чинник ризику та патогенетичний компонент формування мікросудинної дисфункції, що опосередковує хронічне запалення, ендотеліальну дисфункцію та порушення церебральної ауторегуляції. Відомо, що надлишкова маса тіла супроводжується активацією адипокінів, інсулінорезистентністю та гіперлептинемією, які сприяють підвищенню оксидативного стресу, ремоделюванню судинної стінки та зниженню біодоступності оксиду азоту. У контексті хвороби дрібних судин це створює умови для прогресуючого підвищення пульсаційного індексу, зростання судинного опору та зниження вазомоторного резерву, що в підсумку асоціюється з прискореним накопиченням лейкоареозу, формуванням лакун та розвитком когнітивного зниження. Таким чином, ожиріння слід розглядати не лише як супутній метаболічний фенотип, а як активний патогенетичний драйвер прогресування ХДСГМ, що має суттєве значення для розробки профілактичних і терапевтичних стратегій [5, 180].

Результати доплерографії у групі з  $PI > 1,1$  характеризувалися такими особливостями:

1. Зниження діастолічного компоненту кровотоку ( $V_{diast} < 30$  см/с), що свідчить про порушення венозного відтоку або підвищення судинного опору;
2. Підвищення індексу резистентності  $RI > 0,65$ , асоційоване з функціональною атеросклеротичною ремоделювальною артеріол;
3. Втрати фазності доплерограми, що інтерпретуються як порушення комплаєнсу артеріолярного русла;

4. Зниження вазореакції (при функціональних пробах), що є маркером ендотеліальної дисфункції.

У даній когорті було встановлено чіткий зв'язок між ступенем лейкоареації ( $Fazekas \geq 2$ ) та порушенням мозкової гемодинаміки ( $PI > 1,2$  та  $Vdiast < 25$  см/с). Коефіцієнт кореляції між  $Fazekas$  і  $PI$  становив  $r = 0,62$  ( $p < 0,001$ ), а між  $BFI$  і  $Vdiast$  –  $r = -0,57$  ( $p < 0,01$ ), що дозволяє говорити про функціонально-морфологічний синдром судинної енцефалопатії.

Індекс глобальної кіркової атрофії ( $GCA$ ) та індекс  $BFI$  дозволили кількісно оцінити атрофічні процеси у субкортикальних і перивентрикулярних ділянках. Група з  $PI \leq 1,1$  мала помірну атрофію ( $GCA < 2$ ,  $BFI \sim 1,3$ ), тоді як при  $PI > 1,3$  частка пацієнтів з вираженою атрофією ( $GCA \geq 2$ ,  $BFI > 1,6$ ) зростала до 62%.

Встановлено, що фазність кривої мозкового кровотоку є незалежним предиктором морфологічних змін. У пацієнтів з відсутністю фазності середнє значення  $GCA$  було  $2,2 \pm 0,3$ , а в пацієнтів із збереженим діастолічним компонентом –  $1,1 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ). Таким чином, порушення фазної структури кровотоку може бути маркером тяжкого перебігу ХДСГМ з тенденцією до прогресування деменції.

На основі отриманих даних було сформовано чотирирівневу шкалу стратифікації тяжкості ХДС ГМ. Запропонована градація стану пацієнтів із хворобою дрібних судин головного мозку базується на поєднанні ультразвукових, нейровізуалізаційних та когнітивних показників і дозволяє здійснювати комплексну стратифікацію ризику. На першому рівні, при індексі пульсації ( $PI$ ) нижче 1,1, ступінь лейкоареозу за  $Fazekas$  відповідає 1 балу, глобальна кіркова атрофія ( $GCA$ ) перебуває в межах 0–1 бала, діастолічна швидкість кровотоку ( $Vdiast$ ) перевищує 35 см/с, а показник  $MoCA$  становить понад 25 балів, що свідчить про нормальний або лише гранично знижений когнітивний статус. Другий рівень характеризується  $PI$  у межах 1,1–1,2,  $Fazekas$  2,  $GCA$  1–2,  $Vdiast$  у діапазоні 30–35 см/с і  $MoCA$  22–25 балів, що відповідає легким когнітивним порушенням. На третьому рівні, при  $PI$  1,2–1,3,  $Fazekas$

досягає 2–3 балів, GCA дорівнює 2, Vdiast знижується до 25-30 см/с, MoCA становить 20–22 бали, що відповідає помірному когнітивному зниженню. Четвертий рівень, який відображає найбільш тяжкий перебіг, визначається PI понад 1,3, оцінка за Fazekas збільшується до 3 балів, GCA від 2,5 балів і більше, Vdiast менше 25 см/с та MoCA нижче 20 балів, що свідчить про наявність виражених когнітивних розладів.

Ця модель дозволяє використовувати УЗД як первинний скринінговий інструмент із подальшим направленням на МРТ лише пацієнтів із високим ризиком когнітивного дефіциту, що суттєво знижує навантаження на нейровізуалізаційні служби.

На відміну від хвороби Альцгеймера, при якій провідну роль відіграє дисфункція медіобазальних скроневих структур, при ХДС ГМ ураження концентрується в лобно-підкоркових мережах [31]. Це формує специфічний субкортикальний когнітивний профіль, що включає зниження психомоторної швидкості, труднощі з перемиканням уваги, порушення виконавчих функцій (планування, абстрагування), апатію, емоційну інертність, фрагментарність довільного мовлення.

Ці особливості мають безпосереднє відображення в результатах нейропсихологічного тестування, особливо при використанні шкал MoCA та додаткових інструментів оцінки тонкої моторики, таких як тест Grooved Pegboard або Action Research Arm Test (ARAT+).

У ході проспективного дослідження ( $n=78$ ) пацієнтів було стратифіковано за індексом пульсації (PI), що дозволило виявити чіткі відмінності в когнітивному статусі між групами. Пацієнти з  $PI \leq 1,1$  (група I) мали середній бал за MMSE  $27,7 \pm 0,1$ , а за MoCA -  $23,7 \pm 0,1$ . Це свідчить про збережений загальний когнітивний статус, однак із помірними порушеннями виконавчої сфери (MoCA).

Пацієнти з  $PI > 1,1$  (група II) демонстрували середній MMSE  $25,0 \pm 0,1$ , MoCA -  $21,8 \pm 0,1$ , а при  $PI > 1,3$  MoCA знижувався до  $21,2 \pm 0,3$ . Ці значення

відповідають клінічно значущому когнітивному дефіциту, що не завжди виявляється MMSE, але чітко фіксується MoCA.

Кореляційний аналіз підтвердив сильний зворотний зв'язок між PI і MoCA ( $r = -0,68$ ), а також між MMSE і діастолічною швидкістю кровотоку Vdiast ( $r = 0,53$ ), що вказує на вплив цереброваскулярної недостатності на функціональний стан лобно-підкоркової системи.

Пацієнти з  $PI > 1,1$  мали нерівномірне зниження субдоменів MMSE. Орієнтація в просторі та часі залишалась збереженою ( $8,9 \pm 1,1$  із 10), при цьому запам'ятовування було змінено мало  $2,3 \pm 0,6$ , а відтворення відповідало середнім значенням  $1,1 \pm 0,9$ . Серійний рахунок відповідав діапазону  $3,5 \pm 1,7$ , мовлення —  $7,8 \pm 1,2$  балам, просторове копіювання —  $0,9 \pm 0,3$  балів. Найбільше страждали домени уваги, робочої пам'яті та зорово-просторового узгодження. Такі результати вказують на ураження глибоких лобних зон і порушення інтеграції підкіркових стимулів.

Шкала MoCA продемонструвала вищу чутливість до ранніх когнітивних змін. У хворих з  $PI > 1,3$  найнижчі бали фіксувались у субтестах, що оцінюють візуально-просторові та виконавчі функції —  $3,1 \pm 1,3$ , активацію уваги —  $4,6 \pm 1,0$ , затримане відтворення —  $2,1 \pm 1,1$ , абстрагування —  $1,1 \pm 0,6$  балів. Натомість мовлення ( $4,4 \pm 0,6$ ) та орієнтація в часі ( $5,6 \pm 0,7$ ) залишались збереженими. Такий патерн типовий для судинної когнітивної недостатності і відповідає її субкортикальному типу.

Оцінка психомоторної продуктивності за PGT підтвердила переважне порушення візуально-моторної координації, з підвищеною латентністю рухів у пацієнтів з  $PI > 1,1$ . Так, у групі I оцінка для домінантної руки склала  $83,2 \pm 0,5$  с, для недомінантної руки -  $101,3 \pm 0,8$  с. У групі II оцінка для домінантної руки склала  $96,4 \pm 0,5$  с, для недомінантної руки -  $117,2 \pm 0,8$  с ( $p < 0,01$ ). Відставання було особливо помітне при використанні недомінантної руки, що вказує на зниження білатеральної моторної інтеграції.

У пацієнтів з  $PI > 1,2$  загальна оцінка ARAT+ була нижчою на 10-15 балів у порівнянні з групою I, що свідчить про зниження ініціативної моторики навіть

за відсутності парезу. Це узгоджується з лобною дисфункцією, підтвердженою даними МоСА.

При оцінці за шкалами HADS-D (депресія), HADS-A (тривожність) та AES-C (апатія), було виявлено істотну асоціацію між рівнем PI і вираженістю мотиваційного дефіциту. У пацієнтів з  $PI > 1,3$  рівень AES-C перевищував 30 балів у 76% випадків. Рівень апатії корелював з результатами вербальної флюенції в МоСА ( $r = -0,44$ ). Таким чином, судинна дисфункція визначає не лише когнітивні, але й афективні симптоми, що відрізняє ХДСГМ від чистих нейродегенеративних деменцій.

В даному дослідженні вивчалися прояви когнітивної креативності, яка передбачає здатність до генерації нових, оригінальних та адаптивних ідей. У нейропсихологічному сенсі вона формується на перетині декількох когнітивних доменів: уваги, абстрактного мислення, пам'яті, виконавчих функцій, мовлення та когнітивної витривалості. Саме тому рівень креативності може розглядатися як інтегральний маркер загального когнітивного ресурсу, особливо в умовах хронічної цереброваскулярної недостатності.

Для досягнення найбільш точного результату за короткий термін тестування креативність оцінювалась за допомогою Divergent Association Task (DAT) валідованого інструмента для оцінки дивергентного мислення, адаптованого до українськомовного середовища. Пацієнту пропонувалось за чотири хвилини назвати десять найменш пов'язаних між собою іменників, після чого семантична відстань між словами обчислювалась автоматизовано. Отриманий бал (від 0 до 100%) відображає середню семантичну відстань і, відповідно, рівень креативного дивергентного мислення.

У когорті з  $PI \leq 1,1$  (група I) середній бал за DAT становив  $81,3 \pm 1,2\%$ , що відповідає контрольному рівню. У групі з  $PI > 1,1$  (група II) цей показник знижувався до  $72,1 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ), а при  $PI > 1,3$  — до  $68,4 \pm 1,5\%$ , що свідчить про зниження креативного потенціалу. Ці значення корелювали з результатами МоСА ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ), особливо з субтестами «абстрактне мислення» ( $r = 0,56$ ), «вербальна флюенція» ( $r = 0,48$ ) та «серійний підрахунок / увага» ( $r =$

0,39). Це вказує на зв'язок між когнітивною креативністю та здатністю до узагальнення, лінгвістичної ініціативи та стійкої уваги — тобто тих доменів, які зазнають найбільшого ураження при субкортикальній ішемії.

Аналіз виявив, що креативність (DAT) утворює окремий фактор у когнітивному профілі пацієнта, який має значущу часткову кореляцію з показниками як когнітивних шкал, так й оцінкою рівня апатії. Аналіз кореляційних зв'язків показав, що рівень креативності за тестом дивергентного асоціативного мислення (DAT) має тісний позитивний зв'язок із загальним балом МоСА ( $r=0,61$ ), що свідчить про пряму залежність між креативним потенціалом і загальним когнітивним функціонуванням. Помірна позитивна кореляція відзначена з вербальною флюенцією ( $r=0,48$ ) та абстрактним мисленням ( $r=0,56$ ), що підтверджує залучення мовленнєвих і виконавчих доменів у реалізацію креативних процесів. Зв'язок із загальним балом MMSE виявився слабшим ( $r=0,29$ ), що пояснюється меншою чутливістю цієї шкали до виконавчих та асоціативних функцій. Натомість виявлено значну негативну кореляцію з рівнем апатії за шкалою AES-C ( $r=-0,52$ ), тобто вищий рівень апатії супроводжується зниженням креативності. Також негативний зв'язок спостерігався з індексом пульсації (PI) ( $r=-0,47$ ) та втратою фазності мозкового кровотоку за даними транскраніальної доплерографії ( $r=-0,42$ ), що свідчить про зниження креативного потенціалу на тлі зростання судинного опору та погіршення цереброваскулярного резерву.

Креативність виявилась більш тісно пов'язаною з МоСА, ніж із MMSE, що підтверджує її залежність від виконавчих функцій і мовленнєвої ініціативи. Водночас зниження DAT супроводжувалось вищими рівнями апатії та інертності, що може трактуватись як прояв «лобного мовчання» — синдром, притаманний судинній лобній дисфункції.

Доплерографічні показники продемонстрували помітну залежність рівня креативності від стану внутрішньомозкової перфузії. У пацієнтів із суттєво зміненою перфузією ( $PI > 1,3$ ,  $RI > 0,65$ ,  $V_{diast} < 25$  см/с, фазною редукцією)

значення DAT були нижчими в середньому на 12–15% у порівнянні з пацієнтами з  $PI < 1,1$ , при збереженій фазності кривої.

Це дозволяє розглядати креативність як чутливий маркер гіперперфузійного впливу на лобно-підкіркові мережі. Вона не лише доповнює нейропсихологічну оцінку, а й потенційно може слугувати для раннього виявлення субклінічного когнітивного зниження при збережених MMSE-балах.

Застосування DAT у клінічному алгоритмі при ХДС ГМ має кілька переваг. Методика є чутливою до ранніх фронтальних дисфункцій, які не завжди виявляються при MMSE або MoCA. Існує можливість дистанційного використання, включаючи телемедичні технології (тест виконується письмово і обробляється автоматизовано). Для метода характерна психологічна нейтральність: DAT не викликає тривоги або напруги в пацієнтів, як це буває при класичних нейропсихологічних тестах, а також висока інтегративна здатність, яка відображає узгоджену роботу декількох когнітивних систем (мовлення, абстракція, асоціативність).

Таким чином, зниження рівня креативного мислення може розглядатися як незалежний нейропсихологічний маркер когнітивного погіршення при ХДС ГМ, а також інструмент для раннього скринінгу осіб із високим судинним ризиком навіть за відсутності явної клініки деменції.

У результаті проведеного дослідження сформульовано мультидисциплінарну модель діагностики хвороби дрібних судин головного мозку (ХДС ГМ), яка інтегрує клінічну симптоматику, результати ультразвукового дослідження церебрального кровотоку та когнітивну оцінку з урахуванням інноваційного маркера, дивергентного мислення. Вихідним припущенням стало те, що гемодинамічні зміни, які фіксуються за допомогою транскраніальної доплерографії, можуть слугувати не лише сурогатним маркером цереброваскулярної недостатності, але й ефективним прогностичним індикатором когнітивного погіршення у пацієнтів похилого віку.

Важливим практичним досягненням цієї роботи є демонстрація того, що індекс пульсації (PI), індекс резистентності (RI), фазність мозкового кровотоку

та діастолічна швидкість ( $V_{diast}$ ) суттєво корелюють зі ступенем структурного ураження мозку за даними МРТ, а також із когнітивними порушеннями, зафіксованими за шкалами MMSE, MoCA та DAT. Вперше доведено, що рівень креативності, як інтегральний когнітивний ресурс, є чутливим до змін церебральної гемодинаміки та функціонально пов'язаний із зниженням вербальної ініціативи, абстрагування та стійкої уваги. Зниження показника DAT у пацієнтів із  $PI > 1,2$  супроводжується високим рівнем апатії, низькими результатами за MoCA, а також сповільненням психомоторної продуктивності, що свідчить про системність нейрокогнітивного дефіциту при ХДСГМ.

Окремої уваги заслуговує мультидоменний підхід до когнітивної стратифікації. Дослідження підтвердило, що використання шкали MoCA має вищу чутливість до субфронтальних порушень, ніж MMSE, а тест на дивергентне мислення (DAT) здатний фіксувати навіть незначні зрушення у когнітивному профілі пацієнта на фоні збереженої орієнтації, пам'яті та мовлення. Це особливо важливо в умовах амбулаторної практики, де відсутність явних неврологічних симптомів не повинна виключати наявність судинного когнітивного дефіциту. Інтеграція даних MoCA, DAT та ТКДС дозволяє об'єктивізувати невизначені клінічні стани та ухвалювати рішення щодо подальшого ведення пацієнта: скерування його на МРТ, початку медикаментозної корекції або когнітивної терапії.

Згідно з результатами дослідження, пацієнти з  $PI \leq 1,1$  та  $MoCA > 25$  балів мали стабільний когнітивний статус протягом усього періоду спостереження без необхідності поглибленого нейровізуалізаційного супроводу. Навпаки, пацієнти з  $PI > 1,2$  та  $MoCA < 22$  демонстрували динамічне прогресування нейропсихологічного дефіциту, що супроводжувалось появою нових вогнищ лейкоареозу, розширенням шлуночкової системи ( $BFI > 1,6$ ) та редукцією діастолічного компоненту кровотоку ( $V_{diast} < 25$  см/с). Це свідчить про потенційну можливість формування стратифікаційних таблиць на основі УЗ-показників і когнітивних шкал, що може стати основою алгоритмів первинної профілактики судинної деменції.

Перевагою дослідження є також його застосовність у широкому клінічному контексті - від первинної ланки до спеціалізованих неврологічних центрів. Оцінка PI, RI та фазності кровотоку може бути проведена в умовах кабінету функціональної діагностики або денного стаціонару, а тест МоСА виконаний безпосередньо на прийомі лікаря загальної практики. У поєднанні з коротким оцінюванням креативного мислення за DAT це дозволяє сформувати розширений когнітивний профіль менш ніж за 30 хвилин. У подальшому такий профіль може бути використаний для призначення індивідуалізованого плану терапії або скерування до мультидисциплінарної команди. Важливо, що запропонована модель не є альтернативою МРТ, а натомість ефективно її доповнює, забезпечуючи раннє виявлення пацієнтів, які дійсно потребують візуалізаційного підтвердження змін.

У клінічному аспекті дослідження демонструє, що навіть за умов високої коморбідності у пацієнтів похилого віку, ультразвуковий скринінг мозкового кровотоку у поєднанні з нейропсихологічним тестуванням дає можливість не лише верифікувати діагноз ХДСГМ, але й визначити ступінь ризику втрати автономності. Це має безпосереднє значення для планування заходів медико-соціальної підтримки, оцінки здатності пацієнта до самообслуговування, прийняття рішень щодо керування транспортом, професійної діяльності або потреби в опікуні. Таким чином, робота має не лише теоретичну й патофізіологічну цінність, а й безпосереднє прикладне значення в контексті нейрогеріатрії, первинної медицини та профілактики інвалідизації населення.

Узагальнюючи вищезазначене, можна констатувати, що запропонований підхід до стратифікації пацієнтів із ХДС ГМ є ефективним, економічно доступним, простим у виконанні та високоспецифічним щодо виявлення пацієнтів із ризиком когнітивного зниження. Його інтеграція в рутинну практику має потенціал змінити існуючі діагностичні алгоритми та покращити раннє виявлення, прогнозування та профілактику васкулярної деменції у осіб похилого віку. Ультразвукова візуалізація, розширена нейропсихологічна оцінка і функціональна інтерпретація креативного ресурсу в межах єдиного

діагностичного підходу становлять основу сучасної персоналізованої стратегії при ХДС ГМ, що відповідає вимогам доказової медицини та принципам раціонального використання ресурсів охорони здоров'я.

Запропонована у даному дослідженні модель діагностики хвороби дрібних судин головного мозку (ХДС ГМ) ґрунтується на інтеграції трьох взаємопов'язаних компонентів: клінічної оцінки, когнітивного тестування та кількісних показників церебральної гемодинаміки, отриманих за допомогою транскраніальної доплерографії. Її ключовою особливістю є побудова клініко-функціональної матриці, яка дозволяє об'єднати дані про суб'єктивні симптоми, об'єктивні когнітивні показники (MoCA, MMSE, DAT) та індекси мозкового кровотоку (PI, RI, Vdiast, фазність) у єдину систему стратифікації ризику. Така матриця забезпечує не лише опис поточного стану пацієнта, але й прогнозування темпів прогресування когнітивного дефіциту на основі порогових значень гемодинамічних параметрів.

Прогностична цінність показників PI, MoCA та DAT була підтверджена як у короткостроковому, так і у віддаленому періоді спостереження. Встановлено, що PI понад 1,2 із супутнім зниженням MoCA нижче 22 балів та скороченням дивергентного асоціативного індексу (DAT) на 10 % і більше від вікової норми вірогідно передують появі нових вогнищ лейкоареозу, лакунарних інфарктів та поглибленню атрофії білої і сірої речовини за даними МРТ. Така комбінація показників є маркером швидкого переходу від легких когнітивних порушень до помірної або тяжкої судинної деменції, що має прямі наслідки для вибору тактики лікування та інтенсивності спостереження.

На основі цих результатів запропоновано оновлений діагностичний протокол, який передбачає обов'язкове проведення транскраніальної доплерографії на етапі первинного звернення пацієнта з підозрою на судинний когнітивний дефіцит або при виявленні факторів високого ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, перенесений інсульт чи транзиторна ішемічна атака). Оцінка MoCA та DAT виконується в той же візит, що дозволяє одразу сформувати індивідуальний когнітивно-гемодинамічний профіль. Пацієнти з PI

$\leq 1,1$  та збереженими когнітивними показниками спостерігаються динамічно без негайного призначення МРТ, тоді як особи з РІ понад 1,2 та когнітивними відхиленнями підлягають поглибленому нейровізуалізаційному обстеженню та ранній профілактичній корекції.

Аргументація доцільності рутинного ультразвукового дослідження при когнітивному скринінгу ґрунтується на його доступності, відносно низькій вартості та здатності фіксувати зміни, які передують морфологічним порушенням, видимим на МРТ. ТКДС забезпечує оцінку функціонального стану судинного русла, виявляє зниження перфузійного резерву та порушення вазореактивності, що дає змогу діагностувати ранні етапи ХДС ГМ у безсимптомних пацієнтів. Такий підхід дозволяє оптимізувати використання ресурсів охорони здоров'я, скеровуючи на дороговартісну МРТ-діагностику лише тих пацієнтів, у яких є об'єктивні показання.

Практична реалізація інтегральної моделі можлива у різних клінічних сценаріях. У неврологічній практиці вона допомагає виявляти пацієнтів із субклінічними формами судинної енцефалопатії та формувати групи для ранньої когнітивної реабілітації. У геріатрії ця стратегія дозволяє комплексно оцінювати ризик втрати автономності, планувати заходи соціальної підтримки та профілактики падінь. У первинній ланці охорони здоров'я її використання дає змогу сімейним лікарям швидко й обґрунтовано приймати рішення про направлення на нейровізуалізацію або профілактичне лікування, що особливо актуально в умовах обмежених ресурсів та зростання кількості пацієнтів літнього віку.

Таким чином, інтеграція клінічного огляду, доплерографічної оцінки та когнітивного тестування в єдиний діагностичний алгоритм забезпечує більш точну стратифікацію ризику, підвищує чутливість і специфічність раннього виявлення ХДС ГМ, оптимізує маршрутизацію пацієнтів та створює умови для своєчасної профілактики судинної деменції.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження присвячене актуальній проблемі сучасної неврології, а саме розробці системи прогнозування перебігу хвороби дрібних судин у хворих похилого віку із врахуванням даних ультрасонографічного скринінгу
2. За даними ретроспективного аналізу 300 пацієнтів з верифікованою хворобою дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) середній вік становив  $63,7 \pm 0,4$  року (42–78 р.), чоловіки складали 58,0 % (174 особи), жінки — 42,0 % (126 осіб). У проспективній когорті ( $n = 78$ ) середній вік становив  $70,2 \pm 0,9$  року, з переважанням жінок (56,4 %). Понад 60 % обстежених були старші 70 років. Найбільш поширеними коморбідними станами були артеріальна гіпертензія (89,3 %), ішемічна хвороба серця (48,3 %), цукровий діабет 2 типу (19,0 % ретроспективно, 25,6 % проспективно) та ожиріння (21,0 % та 23,1 % відповідно).
3. Встановлено, що провідними клінічними синдромами при ХДСГМ є когнітивні та астеничні порушення: зниження пам'яті (66,0 % проти 23,0 % у контролі,  $\chi^2 \approx 87$ ,  $p < 0,0001$ ), нестійкість і запаморочення (58,7 % проти 19,0 %,  $\chi^2 \approx 83$ ,  $p < 0,0001$ ), підвищена втомлюваність (53,7 % проти 27,0 %,  $\chi^2 \approx 30$ ,  $p < 0,0001$ ), головний біль (36,3 % проти 17,0 %,  $\chi^2 \approx 15$ ,  $p = 0,0001$ ). Судинна хода з ризиком падінь реєструвалась у 28,2 % проспективної вибірки. Емоційно-мотиваційні розлади представлені апатією (30–40 %) та депресією (23,1 %), причому апатія мала незалежний вплив на когнітивні показники, тоді як депресія такого впливу не виявляла.
4. Дуплексне сканування брахіоцефальних судин виявило підвищення RI  $> 0,70$  у 50,6 %, гіпоплазію внутрішньої сонної артерії у 12,6 %, стеноз  $< 50$  % у 15,8 %. За даними транскраніальної доплерографії, у групі з RI  $\leq 1,1$  зберігався Vdiast  $> 35$  см/с, RI  $\leq 0,6$  та нормальна фазність кривої; у

групі з  $PI > 1,1$  відзначались зниження  $V_{diast}$  ( $< 25\text{--}30$  см/с),  $RI > 0,65$ , втрата фазності та сплющення кривої кровотоку.

5. У пацієнтів з  $PI \leq 1,1$  середній MMSE складав  $27,7 \pm 0,1$  бала, MoCA —  $23,7 \pm 0,1$  бала; при  $PI > 1,1$  —  $25,0 \pm 0,1$  і  $21,8 \pm 0,1$  бала відповідно; при  $PI > 1,3$  — зниження до  $23,2 \pm 0,3$  і  $21,2 \pm 0,3$  бала. Встановлено сильну кореляцію між MoCA і  $PI$  ( $r = -0,68$ ), MMSE і  $V_{diast}$  ( $r = 0,53$ ). Високий  $PI$  асоціювався з гіршими результатами Grooved Pegboard Test ( $96,4 \pm 0,5$  с для домінантної руки проти  $83,2 \pm 0,5$  с при  $PI \leq 1,1$ ,  $p < 0,01$ ) і зниженням дивергентного мислення за тестом DAT ( $60,3 \pm 0,9$  проти  $73,8 \pm 0,5$  балів,  $t = 10,1$ ,  $p < 0,0001$ ).
6.  $PI > 1,1$  у поєднанні з MoCA  $< 22$  балів та DAT  $< 65$  балів є предикторами швидкого прогресування до судинної деменції, особливо при Fazekas  $\geq 2$ , GCA  $\geq 2$ , BFI  $> 1,6$ ,  $RI > 0,65$  і втраті фазності. Пацієнти з такими ознаками мали вищу частоту апатії, зниження моторної ініціативи та погіршення прецизійної моторики (ARAT  $\leq 49,5$  балів). У підгрупі з  $PI \leq 1,1$ , MoCA  $> 24$  та DAT  $\geq 70$  балів когнітивний статус залишався стабільним протягом усього періоду спостереження.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ультразвуковий скринінг, особливо транскраніальна доплерографія (ТКДГ), є доступним, неінвазивним та економічно ефективним методом ранньої діагностики мікросудинної патології головного мозку. Він дозволяє оцінити як магістральні, так і локальні параметри мозкового кровотоку, виявити зміни, що передують морфологічно вираженому лейкоареозу чи атрофії. Скринінг доцільно проводити у пацієнтів із факторами ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, ожиріння, обтяжений сімейний анамнез щодо інсульту) навіть за відсутності вираженої неврологічної симптоматики.
2. Для потреб скринінгу необхідно використовувати наступні ультрасонографічні вікна:

Транстемпоральний доступ: Датчик розміщують у ділянці тонкої частини скроневої кістки для візуалізації середньої мозкової артерії (СМА), передньої та задньої мозкових артерій, а також інтракраніальних сегментів внутрішньої сонної артерії (ВСА). Основні завдання: вимір PI, RI, Vdiast, оцінка фазності кровотоку, виявлення ознак мікроангіопатії (PI > 1,1–1,2, RI > 0,65, згладження діастолічної фази). Переваги — висока відтворюваність та пряма оцінка гемодинаміки в ключових когнітивно-моторних зонах.

Трансорбітальний доступ: Використовується низька потужність (< 10 мВт/см<sup>2</sup>) та гель, датчик розташовують на закритій повіці. Досліджуються офтальмальна артерія, центральна артерія сітківки та сифоновий відділ ВСА. Дає змогу виявити ретроградний або змінений кровотік як ознаку проксимальної оклюзії, оцінити асиметрію перфузії та компенсаторні колатералі. Є корисним доповненням до транстемпорального доступу при підозрі на оклюзійно-стенотичні зміни.

Трансфорамінальний доступ: Здійснюється через великий потиличний отвір із розташуванням датчика в потиличній ділянці, що дозволяє візуалізувати вертебробазиллярний басейн — базиллярну артерію та інтракраніальні сегменти хребтових артерій. Цей доступ важливий для оцінки стану задніх відділів мозкового кровообігу, які часто залучаються при дифузних формах ХДСГМ, особливо в пацієнтів із вираженими постуральними порушеннями, нестійкістю, симптомами стовбурової дисфункції. Діагностично цінним є виявлення підвищеного  $PI$  ( $> 1,2$ ) або редукції фазності кровотоку в базиллярній артерії, що свідчить про підвищення опору в мікроциркуляторному руслі стовбура мозку.

3.  $PI$  є ключовим індикатором цереброваскулярного опору: значення  $> 1,1$  вказує на початкову мікроангіопатію,  $> 1,2$  — на високий ризик когнітивного погіршення та на тяжку мікросудинну патологію з гіпоперфузією лобно-підкіркових зон. Фазність кровотоку відображає цереброваскулярний резерв: її редукція або повна втрата асоціюється зі зниженням  $V_{diast} < 25$  см/с, підвищенням  $RI$  та появою когнітивно-моторних порушень навіть при субклінічних формах ХДСГМ.
4. У пацієнтів із факторами ризику або неспецифічними скаргами (зниження уваги, уповільнене мислення, підвищена втомлюваність) комбіноване використання транстемпорального, трансорбітального та трансфорамінального доступів у поєднанні з когнітивними тестами (MoCA, DAT, FAB) і, за потреби, МРТ з оцінкою Fazekas, GCA, BFI, дозволяє:
  - виявити ранню мікроангіопатію;
  - визначити групи високого ризику прогресування когнітивного дефіциту;
  - обґрунтувати початок профілактичних та реабілітаційних заходів;
  - мінімізувати кількість непотрібних дорогих або інвазивних процедур.

## ВИКОРИСТАНІ ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ

1. De Silva TM, Faraci FM. Contributions of Aging to Cerebral Small Vessel Disease. *Annu Rev Physiol.* 2020 Feb 10;82:275-295. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034338. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31618600; PMCID: PMC7223478.
2. Litak J, Mazurek M, Kulesza B, Szmygin P, Litak J, Kamieniak P, Grochowski C. Cerebral Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 20;21(24):9729. doi: 10.3390/ijms21249729. PMID: 33419271; PMCID: PMC7766314.
3. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019 Jul;18(7):684-696. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1. Epub 2019 May 13. PMID: 31097385.
4. van den Brink H, Doubal FN, Duering M. Advanced MRI in cerebral small vessel disease. *Int J Stroke.* 2023 Jan;18(1):28-35. doi: 10.1177/17474930221091879. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35311609; PMCID: PMC9806457.
5. Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *Int J Stroke.* 2023 Jan;18(1):4-14. doi: 10.1177/17474930221144911. PMID: 36575578; PMCID: PMC9806465.
6. Moretti R, Caruso P. Small Vessel Disease-Related Dementia: An Invalid Neurovascular Coupling? *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 7;21(3):1095. doi: 10.3390/ijms21031095. PMID: 32046035; PMCID: PMC7036993.
7. Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joutel A, Nedergaard M, Smith KJ, Zlokovic BV, Wardlaw JM. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res.* 2018 Sep 1;114(11):1462-1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113. PMID: 29726891; PMCID: PMC6455920.

8. Quick S, Moss J, Rajani RM, Williams A. A Vessel for Change: Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. *Trends Neurosci.* 2021 Apr;44(4):289-305. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.003. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33308877.
9. Elyas S, Adingupu D, Aizawa K, Casanova F, Gooding K, Fulford J, Mawson D, Gates PE, Shore AC, Strain D. Cerebral small vessel disease, systemic vascular characteristics and potential therapeutic targets. *Aging (Albany NY).* 2021 Sep 22;13(18):22030-22039. doi: 10.18632/aging.203557. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34550097; PMCID: PMC8507297.
10. Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Лінська А.В., Міщенко В.Н Нові мішені терапевтичного впливу в пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2023 т.19 №6 13-19
11. Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, Dickie DA, Marshall I, Hamilton I, Doubal FN, Chappell F, Wardlaw JM. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020 Jan;40(1):85-99. doi: 10.1177/0271678X18803956. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30295558; PMCID: PMC6928551.
12. Муратова Т. М. **Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на COVID-19** [Електронний ресурс] / Т. М. Муратова, Д. М. Храмцов, Ю. М. Ворохта, М. С. Вікаренко, І. В. Добуш, Г. Г. Козлова, Є. О. Андрющенко, В. М. Сазонов, В. А. Фащенко // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* - 2021. - № 2. - С. 14-22. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem\\_2021\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem_2021_2_4)
13. Yuan L, Chen X, Jankovic J, Deng H. CADASIL: A NOTCH3-associated cerebral small vessel disease. *J Adv Res.* 2024 Dec;66:223-235. doi: 10.1016/j.jare.2024.01.001. Epub 2024 Jan 2. PMID: 38176524; PMCID: PMC11674792.

14. Ferrante EA, Cudrici CD, Boehm M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol*. 2019 May;26(3):193-198. doi: 10.1097/MOH.0000000000000497. PMID: 30855338; PMCID: PMC7672534.
15. Храмцов Д. М. **Комплексна нейрореабілітація постінсультних хворих** [Електронний ресурс] / Д. М. Храмцов, О. М. Стоянов, О. А. Грузевський, Г. Ю. Шевчук // *Medical science of Ukraine*. - 2022. - Vol. 18, № 3. - С. 52-59. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnmu\\_2022\\_18\\_3\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnmu_2022_18_3_10)
16. Yang Q, Wei X, Deng B, Chang Z, Jin D, Huang Y, Zhang JH, Yenari MA, Jin K, Wang Q. Cerebral small vessel disease alters neurovascular unit regulation of microcirculation integrity involved in vascular cognitive impairment. *Neurobiol Dis*. 2022 Aug;170:105750. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105750. Epub 2022 May 14. PMID: 35580816.
17. Zarb Y, Sridhar S, Nassiri S, Utz SG, Schaffenrath J, Maheshwari U, Rushing EJ, Nilsson KPR, Delorenzi M, Colonna M, Greter M, Keller A. Microglia control small vessel calcification via TREM2. *Sci Adv*. 2021 Feb 26;7(9):eabc4898. doi: 10.1126/sciadv.abc4898. PMID: 33637522; PMCID: PMC7909879.
18. Delva M, Zayets V, Chekalina N, Delva I. Predictors of cognitive deterioration during the first year after ischemic non-lacunar strokes in patients with atrial fibrillation. *East Ukr Med J*. 2025;13(2):424-433 Doi: 10.21272/eumj.2025;13(2):424-433
19. Paschoal AM, Secchinatto KF, da Silva PHR, Zotin MCZ, Dos Santos AC, Viswanathan A, Pontes-Neto OM, Leoni RF. Contrast-agent-free state-of-the-art MRI on cerebral small vessel disease-part 1. ASL, IVIM, and CVR. *NMR Biomed*. 2022 Aug;35(8):e4742. doi: 10.1002/nbm.4742. Epub 2022 May 1. PMID: 35429194.

- 20.Семьонова О.В. Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку. Дис... д-ра філософії 222. К., 2023 213 [https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka3/Dr\\_Semonova.pdf](https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka3/Dr_Semonova.pdf)
- 21.Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, Debette S, Frayne R, Jouvent E, Rost NS, Ter Telgte A, Al-Shahi Salman R, Backes WH, Bae HJ, Brown R, Chabriat H, De Luca A, deCarli C, Dewenter A, Doubal FN, Ewers M, Field TS, Ganesh A, Greenberg S, Helmer KG, Hilal S, Jochems ACC, Jokinen H, Kuijf H, Lam BYK, Lebenberg J, MacIntosh BJ, Maillard P, Mok VCT, Pantoni L, Rudilosso S, Satizabal CL, Schirmer MD, Schmidt R, Smith C, Staals J, Thrippleton MJ, van Veluw SJ, Vemuri P, Wang Y, Werring D, Zedde M, Akinyemi RO, Del Brutto OH, Markus HS, Zhu YC, Smith EE, Dichgans M, Wardlaw JM. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. *Lancet Neurol.* 2023 Jul;22(7):602-618. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X. Epub 2023 May 23. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2023 Sep;22(9):e10. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00273-9. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2023 Sep;22(9):e10. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00279-X. PMID: 37236211.
- 22.Gettle LM, Revzin MV. Innovations in Vascular Ultrasound. *Radiol Clin North Am.* 2020 Jul;58(4):653-669. doi: 10.1016/j.rcl.2020.03.002. PMID: 32471536.
- 23.Fu S, Zhang J, Zhang H, Zhang S. Predictive value of transcranial doppler ultrasound for cerebral small vessel disease in elderly patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 May 1;77(5):310-314. doi: 10.1590/0004-282X20190050. PMID: 31188993.
- 24.Черній Т. В. , Черній В. І. , Світлицька Д. В. Хронічна ішемія головного мозку. сучасний погляд на проблему. Клінічна та профілактична медицина, № 3(25)/2023 100-112
- 25.Стоянов О., Вастьянов Р., Сон А., Калашніков В., Грузевський О., Дарій В., Олійник С. Можливості корекції когнітивного дефіциту при

- інсульті в осіб, які перенесли COVID-19. *Журнал «Медична наука України» (НМУ)*, 2022 18(3), 45-51. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.07>
26. Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *Int J Stroke*. 2023 Jan;18(1):4-14. doi: 10.1177/17474930221144911. PMID: 36575578; PMCID: PMC9806465.
27. Бартюк Р. С., Московко С.П. Захворювання мілких судин мозку: клініко-патогенетичні та нейровізуалізаційні аспекти. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. Т. 24, № 2. 325-331. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu\\_2020\\_24\\_2\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2020_24_2_24).
28. Орос М. М. Когніції та хронічне порушення мозкового кровообігу (патологія дрібних судин). *Міжнародний неврологічний журнал*. - 2021. Т. 17, № 5. С. 76-81. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2021\\_17\\_5\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2021_17_5_12)
29. Тріщинська М.А., Кононов О.Є., Луценко Г.В., Невгад Ю.В., Романенко І.П. Сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку хвороби дрібних судин. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2023. Т. 19, № 8. 266-272. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2023\\_19\\_8\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2023_19_8_7)
30. Орос М. М. Прогресивне лікування неврологічного дефіциту у пацієнтів з хворобою дрібних судин головного мозку. *Український медичний часопис*. 2024. № 5. С. 66-74. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2024\\_5\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2024_5_14).
31. Stringer MS, Blair GW, Kopczak A, Kerkhofs D, Thrippleton MJ, Chappell FM, Maniega SM, Brown R, Shuler K, Hamilton I, Garcia DJ, Doubal FN, Clancy U, Sakka E, Poliakova T, Janssen E, Duering M, Ingrisch M, Staals J, Backes WH, van Oostenbrugge R, Biessels GJ, Dichgans M, Wardlaw JM; SVDs@target consortium. Cerebrovascular Function in Sporadic and Genetic Cerebral Small Vessel Disease. *Ann Neurol*. 2025 Mar;97(3):483-

498. doi: 10.1002/ana.27136. Epub 2024 Nov 18. PMID: 39552538; PMCID: PMC11831873.
32. Yi F, Jacob MA, Verhoeven JI, Cai M, Duering M, Tuladhar AM, De Leeuw FE. Baseline and Longitudinal MRI Markers Associated With 16-Year Mortality in Patients With Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*. 2024 Sep 24;103(6):e209701. doi: 10.1212/WNL.0000000000209701. Epub 2024 Aug 21. PMID: 39167750; PMCID: PMC11379354.
33. Jiang N, Ji H, Guan Z, Pan Y, Deng C, Guo Y, Liu D, Chen T, Wang S, Wu Y, Yang D, Ran AR, Hamzah H, Chee ML, Yin C, Thinggaard BS, Pedersen FN, Peng Q, Quek TC, Goh JHL, Singh S, Abd Raof AS, Lee-Boey JWS, Lu Y, Huang S, Shu J, Yu S, Jin Y, Li T, Qin Y, Wang J, Yang X, Hu T, Wang Z, Zhao Y, Lee S, Wei X, Zheng H, Li Y, Shen J, Zhou Y, Lin S, Wu C, Dai R, Ruan L, Hogg RE, Wright D, Wang YX, Zheng Y, Tan GSW, Sabanayagam C, Bao Y, Zhang C, Zhang P, Zou W, Guo M, Yang X, McKay GJ, Grauslund J, Lim LL, Li Z, Cheung CY, Tham YC, Cheng CY, Wang Y, Dai Q, Jia W, Li H, Sheng B, Wong TY. A deep learning system for detecting silent brain infarction and predicting stroke risk. *Nat Biomed Eng*. 2025 Jun 6. doi: 10.1038/s41551-025-01413-9. Epub ahead of print. PMID: 40481238.
34. Дельва І. І. Хронічне захворювання нирок та цереброваскулярна патологія. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022. Т. 22, Вип. 1. 175-180. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm\\_2022\\_22\\_1\\_36](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2022_22_1_36).
35. Бурчинський С. Г., Холін О. В. Стрес, цереброваскулярна патологія та судинна деменція: від різноманіття шляхів патогенезу – до мультимодальної фармакотерапії. Український медичний часопис. 2023. № 1(2) спец. вип. 23-27. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2023\\_1\(2\)spets](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2023_1(2)spets)
36. Кузнецов В. В., Шевченко Л.А. Сон, старение, цереброваскулярная патология. Журнал неврологии ім. Б. М. Маньковського. 2019. Т. 7, № 1. 15-20. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jorn\\_2019\\_7\\_1\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jorn_2019_7_1_5)

- 37.Charisis S, Rashid T, Dintica C, Gonzales M, Liu H, Ware JB, Austin TR, Jensen PN, Fohner AE, Tanley JE, Ding J, Luchsinger JA, Sachs B, Nasrallah IM, Bryan RN, Hayden KM, Wolk D, Rascovsky K, Davatzikos C, Longstreth WT Jr, Yaffe K, Seshadri S, Heckbert SR, Hughes T, Habes M. Assessing the Global Impact of Brain Small Vessel Disease on Cognition: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Alzheimers Dement*. 2025 Jun;21(6):e70326. doi: 10.1002/alz.70326. PMID: 40465677; PMCID: PMC12136095.
- 38.Zhang H, Li C, Wang J, Zhao M, Chen Z, Xie Q, Gong T, Hou T, Wang Y, Cong L, Launer LJ, Song L, Du Y, Qiu C. Cerebral small vessel disease among rural-dwelling Chinese older adults: prevalence, distribution, and associated factors. *Brain Commun*. 2025 Apr 4;7(2):fcaf136. doi: 10.1093/braincomms/fcaf136. PMID: 40255690; PMCID: PMC12006717.
- 39.Zhang X, Pei X, Shi Y, Yang Y, Bai X, Chen T, Zhao Y, Yang Q, Ye J, Leng X, Yang Q, Bai R, Wang Y, Sui B. Unveiling connections between venous disruption and cerebral small vessel disease using diffusion tensor image analysis along perivascular space (DTI-ALPS): A 7-T MRI study. *Int J Stroke*. 2025 Apr;20(4):497-506. doi: 10.1177/17474930241293966. Epub 2024 Nov 6. PMID: 39402900.
- 40.Kilinc D, Vernooij MW, Bron EE, Biessels GJ, Vinke EJ. Normative Population-Derived Data for MRI Manifestations of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2024 Dec;55(12):2863-2871. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.046731. Epub 2024 Nov 25. PMID: 39585934.
- 41.Li N, Hu YD, Jiang Y, Ling L, Wang CH, Shao JM, Li SB, Di WY. Integrating clinical and biochemical markers: a novel nomogram for predicting lacunes in cerebral small vessel disease. *Front Aging Neurosci*. 2024 Aug 23;16:1404836. doi: 10.3389/fnagi.2024.1404836. PMID: 39246593; PMCID: PMC11377284.
- 42.Yi F, Jacob MA, Verhoeven JI, Cai M, Duering M, Tuladhar AM, De Leeuw FE. Baseline and Longitudinal MRI Markers Associated With 16-Year

- Mortality in Patients With Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*. 2024 Sep 24;103(6):e209701. doi: 10.1212/WNL.0000000000209701. Epub 2024 Aug 21. PMID: 39167750; PMCID: PMC11379354.
43. Росицька О.А. Нейровізуалізаційна характеристика структурних підрозділів головного мозку та лікворних просторів у хворих на хронічну ішемію мозку. *Семейная медицина*. 2019. 4(84) 30-33
  44. Lin QQ, Chen HS, Yang Y, Zhang M, Wu SW, Li ML, Huang YN, Xu WH; Stroke Imaging Package Study (SIPS) study Group. Small vessel disease burden and prognosis of recent subcortical ischaemic stroke differ by parent artery atherosclerosis. *Eur J Neurol*. 2024 Oct;31(10):e16422. doi: 10.1111/ene.16422. Epub 2024 Aug 3. PMID: 39096086; PMCID: PMC11414818.
  45. Li Y, Feng Q, Wang C, Zhang X, Wan L, Han T. Exploration of the etiology of single small subcortical infarctions using high-resolution vessel wall MRI. *Front Neurol*. 2023 May 30;14:1179730. doi: 10.3389/fneur.2023.1179730. PMID: 37360343; PMCID: PMC10289301.
  46. de Andrade JBC, Mohr JP, Timbó FB, Nepomuceno CR, Moreira JVDS, Timbó IDC, Lima FO, Silva GS, Bamford J. Oxfordshire Community Stroke Project Classification: A proposed automated algorithm. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):160-167. doi: 10.1177/23969873211012136. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34414291; PMCID: PMC8370065.
  47. Hainsworth AH, Markus HS, Schneider JA. Cerebral Small Vessel Disease, Hypertension, and Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Hypertension*. 2024 Jan;81(1):75-86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.19943. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38044814; PMCID: PMC10734789.
  48. Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr Opin Neurol*. 2021 Apr 1;34(2):246-257. doi:

- 10.1097/WCO.0000000000000913. PMID: 33630769; PMCID: PMC7984766.
49. Duve K, Lushchak V, Shkrobot S. Aging of neural stem cells and vascular dysfunction: mechanisms, interconnection, and therapeutic perspectives. *Cerebral Circulation – Cognition and Behavior*. 2025;9:100402. ISSN (online): 2666-2450 doi:10.1016/j.cccb.2025.100402 <https://injournal.com/index.php/journal/article/view/1027/1036>
  50. Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, Jochems ACC, Maher C, Ritakari TE, Stevenson AJ, Xia L, Deary IJ, Wardlaw JM. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2021 Apr;17(4):665-685. doi: 10.1002/alz.12221. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185327; PMCID: PMC8593445.
  51. Rundek T, Tolea M, Ariko T, Fagerli EA, Camargo CJ. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022 Jan;19(1):68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34939171; PMCID: PMC9130444.
  52. Boa Sorte Silva NC, Barha CK, Erickson KI, Kramer AF, Liu-Ambrose T. Physical exercise, cognition, and brain health in aging. *Trends Neurosci*. 2024 Jun;47(6):402-417. doi: 10.1016/j.tins.2024.04.004. Epub 2024 May 28. PMID: 38811309.
  53. Wang Y, Li Y, Liu S, Liu P, Zhu Z, Wu J. Gait characteristics related to fall risk in patients with cerebral small vessel disease. *Front Neurol*. 2023 Jun 6;14:1166151. doi: 10.3389/fneur.2023.1166151. PMID: 37346167; PMCID: PMC10279878.
  54. Csiszar A, Ungvari A, Patai R, Gulej R, Yabluchanskiy A, Benyo Z, Kovacs I, Sotonyi P, Kirkpatrick AC, Prodan CI, Liotta EM, Zhang XA, Toth P, Tarantini S, Sorond FA, Ungvari Z. Atherosclerotic burden and cerebral small vessel disease: exploring the link through microvascular aging and cerebral microhemorrhages. *Geroscience*. 2024 Oct;46(5):5103-5132. doi:

- 10.1007/s11357-024-01139-7. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639833; PMCID: PMC11336042.
55. Inoue Y, Shue F, Bu G, Kanekiyo T. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2023 Jul 11;18(1):46. doi: 10.1186/s13024-023-00640-5. PMID: 37434208; PMCID: PMC10334598.
  56. Shi Y, Guo L, Chen Y, Xie Q, Yan Z, Liu Y, Kang J, Li S. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies. *Folia Neuropathol.* 2021;59(4):378-385. doi: 10.5114/fn.2021.112007. PMID: 35114778.
  57. Lee DH, Lee EC, Park SW, Lee JY, Lee MR, Oh JS. Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease: Role of the Glymphatic System Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 11;25(16):8752. doi: 10.3390/ijms25168752. PMID: 39201439; PMCID: PMC11354389.
  58. Koemans EA, Chhatwal JP, van Veluw SJ, van Etten ES, van Osch MJP, van Walderveen MAA, Sohrabi HR, Kozberg MG, Shirzadi Z, Terwindt GM, van Buchem MA, Smith EE, Werring DJ, Martins RN, Wermer MJH, Greenberg SM. Progression of cerebral amyloid angiopathy: a pathophysiological framework. *Lancet Neurol.* 2023 Jul;22(7):632-642. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00114-X. Epub 2023 May 23. PMID: 37236210.
  59. Moonen JEF, Haan R, Bos I, Teunissen C, van de Giessen E, Tomassen J, den Braber A, van der Landen SM, de Geus EJC, Legdeur N, van Harten AC, Trieu C, de Boer C, Kroeze L, Barkhof F, Visser PJ, van der Flier WM. Contributions of amyloid beta and cerebral small vessel disease in clinical decline. *Alzheimers Dement.* 2024 Mar;20(3):1868-1880. doi: 10.1002/alz.13607. Epub 2023 Dec 25. PMID: 38146222; PMCID: PMC10984432.
  60. Yaari R, Holdridge KC, Choi J, Donohue MC, Kantarci K, Jack CR Jr, Zuk SM, Sims JR, Johnson KA, Aisen PS, Sperling RA. Amyloid-Related

- Imaging Abnormalities and Other MRI Findings in a Cognitively Unimpaired Population With and Without Cerebral Amyloid. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(4):617-624. doi: 10.14283/jpad.2022.56. PMID: 36281665; PMCID: PMC10966506.
61. Mizuno T, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Mukai M, Koizumi T. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci.* 2020 May 7;12:91. doi: 10.3389/fnagi.2020.00091. PMID: 32457593; PMCID: PMC7224236.
62. Uemura M, Nozaki H, Kato T, Koyama A, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Hishikawa N, Nishimoto Y, Polavarapu K, Nalini A, Hanazono A, Kuzume D, Shindo A, El-Ghanem M, Abe A, Sato A, Yoshida M, Ikeuchi T, Mizuta I, Mizuno T, Onodera O. *HTRA1*-Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature. *Front Neurol.* 2020 Jul 3;11:545. doi: 10.3389/fneur.2020.00545. PMID: 32719647; PMCID: PMC7351529.
63. Al-Thani M, Goodwin-Trotman M, Bell S, Patel K, Fleming LK, Vilain C, Abramowicz M, Allan SM, Wang T, Cader MZ, Horsburgh K, Van Agtmael T, Sinha S, Markus HS, Granata A. A novel human iPSC model of COL4A1/A2 small vessel disease unveils a key pathogenic role of matrix metalloproteinases. *Stem Cell Reports.* 2023 Dec 12;18(12):2386-2399. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.10.014. Epub 2023 Nov 16. PMID: 37977146; PMCID: PMC10724071.
64. HANAC Syndrome. Available: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/73229>
65. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. Available: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/247691>
66. Alves CAPF, Zandifar A, Peterson JT, Tara SZ, Ganetzky R, Viaene AN, Andronikou S, Falk MJ, Vossough A, Goldstein AC. MELAS: Phenotype Classification into Classic-versus-Atypical Presentations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023 May;44(5):602-610. doi: 10.3174/ajnr.A7837. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37024306; PMCID: PMC10171385.

67. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, Terryn W, Vujkovic B, Ortiz A. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep-Oct;137(1-2):49-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.07.010. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35926321.
68. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Bedreddine N, Garnotel R, Catros F, Lidove O, Gaches F. Maladie de Fabry : quand y penser ? [Fabry disease: A review]. *Rev Med Interne.* 2021 Feb;42(2):110-119. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.08.019. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33172708.
69. Ferguson AC, Thrippleton S, Henshall D, Whittaker E, Conway B, MacLeod M, Malik R, Rawlik K, Tenesa A, Sudlow C, Rannikmae K. Frequency and Phenotype Associations of Rare Variants in 5 Monogenic Cerebral Small Vessel Disease Genes in 200,000 UK Biobank Participants. *Neurol Genet.* 2022 Aug 24;8(5):e200015. doi: 10.1212/NXG.0000000000200015. PMID: 36035235; PMCID: PMC9403885.
70. Jaime Garcia D, Chagnot A, Wardlaw JM, Montagne A. A Scoping Review on Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Small Vessel Disease: Molecular Insights from Human Studies. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 23;24(17):13114. doi: 10.3390/ijms241713114. PMID: 37685924; PMCID: PMC10488088.
71. Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O'Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2019 Aug;53:100916. doi: 10.1016/j.arr.2019.100916. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31181331.
72. Kremer R, Williams A, Wardlaw J. Endothelial cells as key players in cerebral small vessel disease. *Nat Rev Neurosci.* 2025 Mar;26(3):179-188. doi: 10.1038/s41583-024-00892-0. Epub 2025 Jan 2. PMID: 39743557.
73. Kilinc D, Vernooij MW, Bron EE, Biessels GJ, Vinke EJ. Normative Population-Derived Data for MRI Manifestations of Cerebral Small Vessel

- Disease. Stroke. 2024 Dec;55(12):2863-2871. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.046731. Epub 2024 Nov 25. PMID: 39585934.
- 74.Литвин О.В., Кондратюк Н.Б. Клінічні та гемодинамічні особливості перебігу гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії в осіб працездатного віку Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2018. Т. 2, № 4 46-52
- 75.Duve KV, Shkrobot SI. The neurological manifestations and functional independence in patients with encephalopathies of different types. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(5):489-495. doi: 10.36740/Merkur202305107. PMID: 38069849.
- 76.Perosa V, Arts T, Assmann A, Mattern H, Speck O, Oltmer J, Heinze HJ, Düzel E, Schreiber S, Zwanenburg JJM. Pulsatility Index in the Basal Ganglia Arteries Increases with Age in Elderly with and without Cerebral Small Vessel Disease. AJNR Am J Neuroradiol. 2022 Apr;43(4):540-546. doi: 10.3174/ajnr.A7450. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35332021; PMCID: PMC8993201.
- 77.Lv YJ, Zhang QX, Li JW, Yun WW, Zhang M. Correlation between Carotid Blood Flow Velocity and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Recent Small Subcortical Infarcts. Curr Neurovasc Res. 2024;20(5):528-534. doi: 10.2174/0115672026285373231120054627. PMID: 38099528.
- 78.Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. J Cereb Blood Flow Metab. 2016 Jan;36(1):72-94. doi: 10.1038/jcbfm.2015.116. PMID: 26058695; PMCID: PMC4758546.
- 79.Kelly DM, Pinheiro AA, Koini M, Anderson CD, Aparicio H, Hofer E, Kern D, Blacker D, DeCarli C, Hwang SJ, Viswanathan A, Gonzales MM, Beiser AS, Seshadri S, Schmidt R, Demissie S, Romero JR. Impaired kidney function, cerebral small vessel disease and cognitive disorders: the Framingham Heart Study. Nephrol Dial Transplant. 2024 Oct

- 30;39(11):1911-1922. doi: 10.1093/ndt/gfae079. PMID: 38565317; PMCID: PMC11522878.
80. Wardlaw JM, DeBette S, Jokinen H, De Leeuw FE, Pantoni L, Chabriat H, Staals J, Doubal F, Rudilosso S, Eppinger S, Schilling S, Ornello R, Enzinger C, Cordonnier C, Taylor-Rowan M, Lindgren AG. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):CXI-CLXII. doi: 10.1177/23969873211012132. Epub 2021 May 11. PMID: 34414301; PMCID: PMC8370079.
81. Singh A, Bonnell G, De Prey J, Buchwald N, Eskander K, Kincaid KJ, Wilson CA. Small-vessel disease in the brain. *Am Heart J Plus*. 2023 Feb 18;27:100277. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100277. PMID: 38511094; PMCID: PMC10945899.
82. Guo C, Wang B, Huo Y, Shan L, Qiao T, Yang Z, Liu M, Wang Y, Liu G, Liu Y, Wang H, Han Y. The effects of P2 segment of posterior cerebral artery to thalamus blood supply pattern on gait in cerebral small vessel disease: A 7 T MRI based study. *Neurobiol Dis*. 2024 Jan;190:106372. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106372. Epub 2023 Dec 5. PMID: 38061397.
83. Kim J, Lee DA, Lee HJ, Park KM. Small-vessel-disease-induced white matter damage in occipital lobe epilepsy. *Front Neurol*. 2025 Feb 11;16:1538598. doi: 10.3389/fneur.2025.1538598. PMID: 40007738; PMCID: PMC11850237.
84. Langner SM, Terheyden JH, Geerling CF, Kindler C, Keil VCW, Turski CA, Turski GN, Behning C, Wintergerst MWM, Petzold GC, Finger RP. Structural retinal changes in cerebral small vessel disease. *Sci Rep*. 2022 Jun 3;12(1):9315. doi: 10.1038/s41598-022-13312-z. PMID: 35662264; PMCID: PMC9166694.
85. Scheppach JB, Wu A, Gottesman RF, Mosley TH, Arsiwala-Scheppach LT, Knopman DS, Grams ME, Sharrett AR, Coresh J, Koton S. Association of Kidney Function Measures With Signs of Neurodegeneration and Small Vessel Disease on Brain Magnetic Resonance Imaging: The Atherosclerosis

- Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2023 Mar;81(3):261-269.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.07.013. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36179945; PMCID: PMC9974563.
- 86.Oksala NK, Salonen T, Strandberg T, Oksala A, Pohjasvaara T, Kaste M, Karhunen PJ, Erkinjuntti T. Cerebral small vessel disease and kidney function predict long-term survival in patients with acute stroke. *Stroke.* 2010 Sep;41(9):1914-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.587352. Epub 2010 Jul 29. PMID: 20671250.
- 87.Csiszar A, Ungvari A, Patai R, Gulej R, Yabluchanskiy A, Benyo Z, Kovacs I, Sotonyi P, Kirkpatrick AC, Prodan CI, Liotta EM, Zhang XA, Toth P, Tarantini S, Sorond FA, Ungvari Z. Atherosclerotic burden and cerebral small vessel disease: exploring the link through microvascular aging and cerebral microhemorrhages. *Geroscience.* 2024 Oct;46(5):5103-5132. doi: 10.1007/s11357-024-01139-7. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639833; PMCID: PMC11336042.
- 88.Nyúl-Tóth Á, Patai R, Csiszar A, Ungvari A, Gulej R, Mukli P, Yabluchanskiy A, Benyo Z, Sotonyi P, Prodan CI, Liotta EM, Toth P, Elahi F, Barsi P, Maurovich-Horvat P, Sorond FA, Tarantini S, Ungvari Z. Linking peripheral atherosclerosis to blood-brain barrier disruption: elucidating its role as a manifestation of cerebral small vessel disease in vascular cognitive impairment. *Geroscience.* 2024 Dec;46(6):6511-6536. doi: 10.1007/s11357-024-01194-0. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38831182; PMCID: PMC11494622.
89. Vinke EJ, Yilmaz P, van der Toorn JE, Fakhry R, Frenzen K, Dubost F, Licher S, de Bruijne M, Kavousi M, Ikram MA, Vernooij MW, Bos D. Intracranial arteriosclerosis is related to cerebral small vessel disease: a prospective cohort study. *Neurobiol Aging.* 2021 Sep;105:16-24. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.005. Epub 2021 Apr 22. PMID: 34004492

90. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, Hill JP, Torpey AP, Peralta LD, Generale LM, Matcha G, Costa AF, Recalde BY, Sedler MJ. Cerebral small vessel disease score and atherosclerosis burden - A population study in community-dwelling older adults. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jul;194:105795. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105795. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32220695.
91. Рзаєва Р.А., Карімова Н. Б., Аббасова М. Р., Гурбанов Я. З. Мультифокальний атеросклероз у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з метаболічним синдромом. *Світ медицини і біології.* 2024 №4(89) 149-152
92. Vinke EJ, Yilmaz P, van der Toorn JE, Fakhry R, Frenzen K, Dubost F, Licher S, de Bruijne M, Kavousi M, Ikram MA, Vernooij MW, Bos D. Intracranial arteriosclerosis is related to cerebral small vessel disease: a prospective cohort study. *Neurobiol Aging.* 2021 Sep;105:16-24. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.005. Epub 2021 Apr 22. PMID: 34004492
93. Xu Y, Song Y, Tang T, Jia W, Xu H, Li Y, Guo Y, Wang X, Liu R. Correlation between Neuroimaging Scores and Carotid Artery Ultrasound Features in Cerebral Small Vessel Disease Patients. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2025;15(1):93-101. doi: 10.1159/000543355. Epub 2025 Jan 2. PMID: 39746341; PMCID: PMC11842097.
94. Хубетова І. В., Звягіна Л. А. Транскраніальна ультрасонографія в діагностиці хвороби Паркінсона. *Вісник морської медицини.* 2023 №3(100) 143-148
95. Нагай Д.С., Мельник В.С. Роль цереброваскулярної реактивності в патогенезі хронічної ішемії мозку (огляд літератури) *Український неврологічний журнал.* 2024;2-3:5-13. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-5
96. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, Cardim D, Via G, Czosnyka M, Park S, Sarwal A, Padayachy L, Rasulo F, Citerio G. Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications. *A*

- narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Jul;45(7):913-927. doi: 10.1007/s00134-019-05610-4. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31025061.
97. de la Cruz-Cosme C, Dawid-Milner MS, Ojeda-Burgos G, Gallardo-Tur A, Segura T. Doppler Resistivity and Cerebral Small Vessel Disease: Hemodynamic Structural Correlation and Usefulness for the Etiological Classification of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Dec;27(12):3425-3435. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.001. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30185397.
  98. Padidar, S., Laripour, R., Daneshvar, R., Rahimi, H. Transcranial Doppler Ultrasonography as a Biomarker for Cerebral Small Vessel Disease Severity: Correlation with MRI Findings. *Studies in Multidisciplinary Medical Research*, 2025; 1(3): 39-49. doi: 10.32592/smmr.202501.03.05
  99. Скрипніков А.М., Гринь К.В., Погорілко О.В. Деменція: Клінічний, патоморфологічний та психофармакологічний аспекти. Особливості догляду за пацієнтами з деменцією: навчально-методичний посібник. Полтава: ПП«Астроя», 2021. 148с.
  100. Peng D; Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics; Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group. Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease. *Aging Med (Milton).* 2019 Jun 20;2(2):64-73. doi: 10.1002/agm2.12073. PMID: 31942514; PMCID: PMC6880706.
  101. Zhu F, Yao J, Feng M, Sun Z. Establishment and evaluation of a clinical prediction model for cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease. *BMC Neurosci.* 2024 Aug 2;25(1):35. doi: 10.1186/s12868-024-00883-y. PMID: 39095700; PMCID: PMC11295716.
  102. Chen W, Lin H, Lyu M, Wang VJ, Li X, Bao S, Sun G, Xia J, Wang P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative†. The potential role of leukoaraiosis in remodeling the brain network to buffer cognitive decline: a Leukoaraiosis And Disability study from Alzheimer's Disease

- Neuroimaging Initiative. Quant Imaging Med Surg. 2021 Jan;11(1):183-203. doi: 10.21037/qims-20-580. PMID: 33392021; PMCID: PMC7719947.
103. Хубетова І.В. Когнітивні розлади у хворих на хворобу Паркінсона. Архів клінічної медицини. 2022 1 (28) 24-28
  104. Singh A, Bonnell G, De Prey J, Buchwald N, Eskander K, Kincaid KJ, Wilson CA. Small-vessel disease in the brain. Am Heart J Plus. 2023 Feb 18;27:100277. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100277. PMID: 38511094; PMCID: PMC10945899.
  105. Бартюк Р.С.. Захворювання мілких судин мозку та варіабельність артеріального тиску. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2022 26(1), 53-58. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-10](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-10)
  106. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, Kario K, Nagai M, Mooijaart SP, Claassen JAH, Lattanzi S, Vincent AD, Tzourio C; Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2020 Jan 7;9(1):e013841. doi: 10.1161/JAHA.119.013841. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31870233; PMCID: PMC6988154.
  107. An L, Yuan W, Wang Y, Li S, Zong C, Gao Y, Li Y, Wang L, Li YP, Ji Y, Xu Y. The Positional Relationship between Lacunae and White Matter Hyperintensity in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. Curr Neurovasc Res. 2023;20(3):399-409. doi: 10.2174/1567202620666230721124707. PMID: 37488758.
  108. Li H, Jacob MA, Cai M, Kessels RPC, Norris DG, Duering M, de Leeuw FE, Tuladhar AM. Meso-cortical pathway damage in cognition, apathy and gait in cerebral small vessel disease. Brain. 2024 Nov 4;147(11):3804-3816. doi: 10.1093/brain/awae145. PMID: 38709856; PMCID: PMC11531843.
  109. Mortamais M, Ash JA, Harrison J, Kaye J, Kramer J, Randolph C, Pose C, Albala B, Ropacki M, Ritchie CW, Ritchie K. Detecting cognitive

- changes in preclinical Alzheimer's disease: A review of its feasibility. *Alzheimers Dement.* 2017 Apr;13(4):468-492. doi: 10.1016/j.jalz.2016.06.2365. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27702618.
110. Дзяк Л.А. Актуальні питання в проблемі нейрокогнітивних порушень. *Український медичний часопис.* 2021, 5 (145) 1-7
  111. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, Breteler MM, Vernooij MW. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2012 Jan 31;78(5):326-33. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182452928. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22262748.
  112. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA.* 2019 Oct 22;322(16):1589-1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782. PMID: 31638686; PMCID: PMC7462122.
  113. Lee G, Dharmakulaseelan L, Muir RT, Iskander C, Kendzerska T, Boulos MI. Obstructive sleep apnea is associated with markers of cerebral small vessel disease in a dose-response manner: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023 Apr;68:101763. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101763. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36805589.
  114. Akoudad S, Gurol ME, Fotiadis P, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Greenberg SM, Vernooij MW. Cerebral Microbleeds and Cerebrovascular Reactivity in the General Population: The EDAN Study. *J Alzheimers Dis.* 2016 May 4;53(2):497-503. doi: 10.3233/JAD-151130. PMID: 27163807.
  115. Ding L, Zhu X, Xiong Z, Yang F, Zhang X. The Association of Age at Diagnosis of Hypertension with Cognitive Decline: the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *J Gen Intern Med.* 2023 May;38(6):1431-1438. doi: 10.1007/s11606-022-07951-1. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36443629; PMCID: PMC10160298.
  116. MacLullich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004

- Nov;75(11):1519-23. doi: 10.1136/jnnp.2003.030858. PMID: 15489380; PMCID: PMC1738797.
117. Тараник К. Діагностичні труднощі при рухових розладах. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 2020 20(2), 275-279. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.275>
  118. Матвієнко Ю. Гіпокамп і його роль у механізмах когнітивної дисфункції. *Світ медицини*. 2017 №3 <http://msvitu.com/archive/2017/june/article-3.php>
  119. Li H, Jacob MA, Cai M, Kessels RPC, Norris DG, Duering M, de Leeuw FE, Tuladhar AM. Meso-cortical pathway damage in cognition, apathy and gait in cerebral small vessel disease. *Brain*. 2024 Nov 4;147(11):3804-3816. doi: 10.1093/brain/awae145. PMID: 38709856; PMCID: PMC11531843.
  120. Cao Z, Mai Y, Fang W, Lei M, Luo Y, Zhao L, Liao W, Yu Q, Xu J, Ruan Y, Xiao S, Mok VCT, Shi L, Liu J; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Correlation Between White Matter Hyperintensity Burden and Regional Brain Volumetry in Patients With Alzheimer's Disease. *Front Hum Neurosci*. 2022 Jun 14;16:760360. doi: 10.3389/fnhum.2022.760360. PMID: 35774484; PMCID: PMC9237397.
  121. Liu P, Lin Z, Hazel K, Pottanat G, Xu C, Jiang D, Pillai JJ, Lucke E, Bauer CE, Gold BT, Greenberg SM, Helmer KG, Jann K, Jicha G, Kramer J, Maillard P, Mulavelil RM, Rodriguez P, Satizabal CL, Schwab K, Seshadri S, Singh H, Velarde Dediós ÁG, Wang DJJ, Kalyani RR, Moghekar A, Rosenberg PB, Yasar S, Albert M, Lu H. Cerebrovascular reactivity MRI as a biomarker for cerebral small vessel disease-related cognitive decline: Multi-site validation in the MarkVCID Consortium. *Alzheimers Dement*. 2024 Aug;20(8):5281-5289. doi: 10.1002/alz.13888. Epub 2024 Jul 1. PMID: 38951718; PMCID: PMC11350011.
  122. Van Den Brink H, Pham S, Siero JC, Arts T, Onkenhout L, Kuijf H, Hendrikse J, Wardlaw JM, Dichgans M, Zwanenburg JJ, Biessels GJ.

- Assessment of Small Vessel Function Using 7T MRI in Patients With Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: The ZOOM@SVDs Study. *Neurology*. 2024 Mar 12;102(5):e209136. doi: 10.1212/WNL.0000000000209136. Epub 2024 Feb 6. PMID: 38497722; PMCID: PMC11067699.
123. Бартюк Р. С. Діагностика та прогностичне значення захворювання мілких судин мозку в гострому періоді мозкового інсульту : дис. ... д-ра філософії : 222 / Бартюк Роман Сергійович ; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. – Вінниця, 2023. – 232 с
  124. Місан Б. С. Рибак В. А. Вивчення особливостей фармакотерапії хвороби Бінсвангера Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : тези доповідей III Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (19 листопада 2020 р.) 220
  125. Huisa BN, Rosenberg GA. Binswanger's disease: toward a diagnosis agreement and therapeutic approach. *Expert Rev Neurother*. 2014 Oct;14(10):1203-13. doi: 10.1586/14737175.2014.956726. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201523; PMCID: PMC4545265.
  126. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr;123(4):416-427. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29530533.
  127. Beaty RE, Benedek M, Silvia PJ, Schacter DL. Creative Cognition and Brain Network Dynamics. *Trends Cogn Sci*. 2016 Feb;20(2):87-95. doi: 10.1016/j.tics.2015.10.004. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26553223; PMCID: PMC4724474.
  128. Ross SD, Lachmann T, Jaarsveld S, Riedel-Heller SG, Rodriguez FS. Creativity across the lifespan: changes with age and with dementia. *BMC*

- Geriatr. 2023 Mar 22;23(1):160. doi: 10.1186/s12877-023-03825-1. Erratum in: BMC Geriatr. 2023 May 17;23(1):307. doi: 10.1186/s12877-023-03964-5. PMID: 36949404; PMCID: PMC10035174.
129. Schwartz SA. Consciousness, creativity, innovation, and survival. *Explore* (NY). 2022 Mar-Apr;18(2):136-139. doi: 10.1016/j.explore.2021.12.011. Epub 2022 Jan 2. PMID: 35039235.
  130. Гулик, Т., Жукова, Я., & Жуков, В. (2024). Розвиток креативності як конкурентної переваги підприємства. *Економіка та суспільство*, (59). <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2024-59-53>
  131. von Thienen JPA, Weinstein TJ, Meinel C. Creative metacognition in design thinking: exploring theories, educational practices, and their implications for measurement. *Front Psychol*. 2023 May 9;14:1157001. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1157001. PMID: 37228346; PMCID: PMC10203176.
  132. Palmiero M, Fusi G, Crepaldi M, Borsa VM, Rusconi ML. Divergent thinking and the core executive functions: a state-of-the-art review. *Cogn Process*. 2022 Aug;23(3):341-366. doi: 10.1007/s10339-022-01091-4. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35461411.
  133. Ogawa T, Aihara T, Yamashita O. Neural correlates and dynamical brain states of creative insight in a spatial problem task. *Sci Rep*. 2025 Aug 2;15(1):28216. doi: 10.1038/s41598-025-13684-y. PMID: 40753262; PMCID: PMC12318010.
  134. Hu Y, Ouyang J, Wang H, Zhang J, Liu A, Min X, Du X. Design Meets Neuroscience: An Electroencephalogram Study of Design Thinking in Concept Generation Phase. *Front Psychol*. 2022 Mar 3;13:832194. doi: 10.3389/fpsyg.2022.832194. PMID: 35310227; PMCID: PMC8928580.
  135. Jiang L, Yang C, Pi Z, Li Y, Liu S, Yi X. Individuals with High Metacognitive Ability Are Better at Divergent and Convergent Thinking. *J Intell*. 2023 Aug 12;11(8):162. doi: 10.3390/jintelligence11080162. PMID: 37623545; PMCID: PMC10455872.

136. Patterson JD, Barbot B, Lloyd-Cox J, Beaty RE. AuDrA: An automated drawing assessment platform for evaluating creativity. *Behav Res Methods*. 2024 Apr;56(4):3619-3636. doi: 10.3758/s13428-023-02258-3. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37919616; PMCID: PMC11133150.
137. Діагностика креативності у профорієнтаційній роботі : методичні рекомендації / Н. А. Бельська, М. Ю. Мельник, М. М. Новгородська. – Київ : Інститут обдарованої дитини НАПН України, 2021. – 72 с.
138. Пеліпенко О.С., Шиліна А.А. Специфіка креативності у чоловіків та жінок Особистість, суспільство, закон. Харків, 2019 <https://dspace.univd.edu.ua/server/api/core/bitstreams/8ded7099-4780-44b1-bdc5-d874e2d92686/content>
139. Kim KI, Gollamudi SS, Steinhubl S. Digital technology to enable aging in place. *Exp Gerontol*. 2017 Feb;88:25-31. doi: 10.1016/j.exger.2016.11.013. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28025126.
140. Al-Qadri AH, Al-Khadher MA, Bakhiet SF, Albursan IS, Halima B, Al-Meqdad QIS. The interaction between gender and the number of brothers on creativity in Sudanese pupils: A cross-sectional study using the Torrance Test of Creative Thinking-Figural (TTCT-Figural) performance. *Acta Psychol (Amst)*. 2025 Mar;253:104741. doi: 10.1016/j.actpsy.2025.104741. Epub 2025 Jan 18. PMID: 39827781.
141. Liu H, Wang FX, Yang XY. More dialectical thinking, less creativity? The relationship between dialectical thinking style and creative personality: the case of China. *PLoS One*. 2015 Apr 9;10(4):e0122926. doi: 10.1371/journal.pone.0122926. PMID: 25856372; PMCID: PMC4391832.
142. Zhou J, Oldham GR, Chuang A, Hsu RS. Enhancing employee creativity: Effects of choice, rewards and personality. *J Appl Psychol*. 2022 Mar;107(3):503-513. doi: 10.1037/apl0000900. Epub 2021 May 13. PMID: 33983779.
143. Abu Raya M, Ogunyemi AO, Rojas Carstensen V, Broder J, Illanes-Manrique M, Rankin KP. The reciprocal relationship between openness and

- creativity: from neurobiology to multicultural environments. *Front Neurol.* 2023 Oct 11;14:1235348. doi: 10.3389/fneur.2023.1235348. PMID: 37885472; PMCID: PMC10598598.
144. Petkov CI, Banerjee A, Chudasama Y, Walker K, Wang X, Mitchell AS. *Current Research in Neurobiology*, an experimental platform for innovation. *Curr Res Neurobiol.* 2021 Feb 4;2:100005. doi: 10.1016/j.crneur.2021.100005. PMID: 36246503; PMCID: PMC9559885.
  145. Yang Z. The Principle of Cortical Development and Evolution. *Neurosci Bull.* 2025 Mar;41(3):461-485. doi: 10.1007/s12264-024-01259-2. Epub 2024 Jul 18. Erratum in: *Neurosci Bull.* 2025 Mar;41(3):546. doi: 10.1007/s12264-024-01282-3. PMID: 39023844; PMCID: PMC11876516.
  146. Boccia M, Piccardi L, Palermo L, Nori R, Palmiero M. Where do bright ideas occur in our brain? Meta-analytic evidence from neuroimaging studies of domain-specific creativity. *Front Psychol.* 2015 Aug 11;6:1195. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01195. PMID: 26322002; PMCID: PMC4531218.
  147. DAT. Available: <https://github.com/jayolson/divergent-association-task/blob/main/examples>
  148. Lin YC, Chung CP, Lee PL, Chou KH, Chang LH, Lin SY, Lee YJ, Lin CP, Wang PN. The Flexibility of Physio-Cognitive Decline Syndrome: A Longitudinal Cohort Study. *Front Public Health.* 2022 Jun 6;10:820383. doi: 10.3389/fpubh.2022.820383. PMID: 35734760; PMCID: PMC9207309.
  149. Boban M, Črnac P, Junaković A, Malojčić B. Hemodynamic monitoring of middle cerebral arteries during cognitive tasks performance. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Nov;68(11):795-803. doi: 10.1111/pcn.12191. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24735174.
  150. Khramtsov, D. M., Muratova, T. M., Vikarenko, M. S., & Vorokhta, Y. M. The Tools of Cognitive Creativity Assessment. *International Neurological Journal*, 2024 20 (2), 91-96. DOI: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057

151. Храмцов Д. М., Ворохта Ю. М., Сазонов В. Ю. та ін. Інструменти оцінки функції верхньої кінцівки у хворих що перенесли інсульт: прогностична роль екстензії пальців кисті. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т. 6, №5 (33). С. 247–254
152. Брошура шкал і тесті для оцінки стану пацієнта.  
[https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user\\_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf](https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf)
153. Tolle KA, Rahman-Filipiak AM, Hale AC, Kitchen Andren KA, Spencer RJ. Grooved Pegboard Test as a measure of executive functioning. *Appl Neuropsychol Adult*. 2020 Sep-Oct;27(5):414-420. doi: 10.1080/23279095.2018.1559165. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30734576.
154. Sivertsen HE, Helvik AS, GjØra L, Haugan G. Psychometric validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in community-dwelling older adults. *BMC Psychiatry*. 2023 Dec 5;23(1):903. doi: 10.1186/s12888-023-05407-2. PMID: 38053095; PMCID: PMC10696870.
155. Furneri G, Platania S, Privitera A, Martelli F, Smeriglio R, Razza G, Maci T, Castellano S, Drago F, Santagati M, Caponnetto P, Caraci F, Di Nuovo S. The Apathy Evaluation Scale (AES-C): Psychometric Properties and Invariance of Italian Version in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 12;18(18):9597. doi: 10.3390/ijerph18189597. PMID: 34574524; PMCID: PMC8467636.
156. Клінічна лабораторна діагностика. Загальні питання гематології : навч. посіб. для сам. підготовки до практ. занять студ.-бакалаврів, магістрів та лікарів-інтернів спец. «Технології медичної діагностики та лікування» / С. В. Павлов, С. А. Біленький, Н. В. Бухтіярова [та ін.] ; за заг. ред. С. В. Павлова. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2023. – 144 с.
157. Стоянов О.М. Стан та корекція дисфункцій вегетативної системи на різних рівнях її організації [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.15 / Стоянов Олександр Миколайович ; Нац. акад. мед. наук

- України, Держ. установа "Ін-т неврології, психіатрії та наркології НАМН України". - Х., 2014. - 40 с
158. Valdés Hernández Mdel C, Armitage PA, Thrippleton MJ, Chappell F, Sandeman E, Muñoz Maniega S, Shuler K, Wardlaw JM. Rationale, design and methodology of the image analysis protocol for studies of patients with cerebral small vessel disease and mild stroke. *Brain Behav.* 2015 Nov 26;5(12):e00415. doi: 10.1002/brb3.415. PMID: 26807340; PMCID: PMC4714639.
  159. Fazekas scale for white matter lesions. <https://radiopaedia.org/articles/fazekas-scale-for-white-matter-lesions>
  160. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P; European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001 Jun;32(6):1318-22. doi: 10.1161/01.str.32.6.1318. PMID: 11387493.
  161. Tu Y, Peng J, Gong X, Zhu P, Zhang C, Liu Y, Huang R, Li B, Zhuo W. Association Between Enlarged Perivascular Spaces and Early Acute Ischemic Stroke with Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study. *J Integr Neurosci.* 2024 Sep 30;23(10):187. doi: 10.31083/j.jin2310187. PMID: 39473156.
  162. Liu M, Nie ZY, Li RR, Zhang W, Wang H, He YS, Zhao LJ, Li YX. Correlation of Brain Perfusion with White Matter Hyperintensity, Brain Atrophy, and Cognition in Patients with Posterior Cerebral Artery Stenosis and Subjective Cognitive Decline. *Med Sci Monit.* 2018 Aug 17;24:5729-5738. doi: 10.12659/MSM.909188. PMID: 30115900; PMCID: PMC6109365.
  163. Grajauskas LA, Guo H, D'Arcy RCN, Song X. Toward MRI-based whole-brain health assessment: The brain atrophy and lesion index (BALI).

- Aging Med (Milton). 2018 Apr 26;1(1):55-63. doi: 10.1002/agm2.12014. PMID: 31942481; PMCID: PMC6880668.
164. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, Knottnerus IL, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):2995-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002545. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23982717.
  165. Gallucci M, Grassi A, Focella L, Grassivaro F, Da Ronch C, Gallucci M, Marzetti E. Association between the frailty index and vascular brain damage: The Treviso Dementia (TREDEM) registry. *Exp Gerontol*. 2022 Oct 1;167:111894. doi: 10.1016/j.exger.2022.111894. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35843350.
  166. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012 Sep;32(4):411-20. doi: 10.1055/s-0032-1331812. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23361485; PMCID: PMC3902805.
  167. Лущик У.Б. Слепой доплер для клинических интеллектуалов (качественная оценка церебральных дизгений) К.: МПП НМЦУЗМД «Истина», 2004. – 264 с.
  168. Gunabushanam G, Millet JD, Stilp E, Crawford FW, McNamara RL, Scoutt LM. Computer-assisted detection of tardus parvus waveforms on Doppler ultrasound. *Ultrasound*. 2018 May;26(2):81-92. doi: 10.1177/1742271X17747135. Epub 2017 Dec 12. PMID: 30013608; PMCID: PMC6042304.
  169. Vikarenko, M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 11 Online. 29 April 2025. Vol. 80, p. 61911. [Accessed 1 July 2025]. DOI 10.12775/JEHS.2025.80.61911.
  170. Aru RG, Bendavid J, Lame C, Jerrari R, Fabre D, Haulon S. Duplex ultrasound-based comparative analysis of inner branch orientation for the

- left common carotid artery following triple-branch arch endovascular repair. *J Vasc Surg.* 2025 Aug;82(2):409-420. doi: 10.1016/j.jvs.2025.04.062. Epub 2025 May 5. PMID: 40334874.
171. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988 Nov-Dec;29(6):676-81. PMID: 3062007.
  172. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, El-Atrozy TS, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Geroulakos G. Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J Vasc Surg.* 2000 Jan;31(1 Pt 1):39-49. doi: 10.1016/s0741-5214(00)70066-8. PMID: 10642707.
  173. Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T, Charles SM, Fail T, Humphries K, Aslam M, Khodabakhsh P. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Mar;37(3):251-61. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.10.015. Epub 2008 Nov 29. PMID: 19046904.
  174. Kılıçkap G, Ergun E, Başbay E, Koşar P, Kosar U. Carotid stenosis evaluation by 64-slice CTA: comparison of NASCET, ECST and CC grading methods. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012 Jun;28(5):1257-66. doi: 10.1007/s10554-011-9939-6. Epub 2011 Aug 21. PMID: 21858656.
  175. Polak JF, Alexandrov AV. Accuracy of the Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) Carotid Doppler Velocity Criteria for Grading North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Stenosis: A Meta-Analysis. *J Ultrasound Med.* 2023 Jul;42(7):1423-1435. doi: 10.1002/jum.16150. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36527708.
  176. Piscopo A, Zanaty M, Dlouhy K. Contemporary Methods for Detection and Intervention of Distal Medium and Small Vessel Occlusions. *J Clin Med.* 2023 Sep 20;12(18):6071. doi: 10.3390/jcm12186071. PMID: 37763011; PMCID: PMC10531921.

177. Терешкевич Г. Т. Основи біоетики та біобезпеки. Тернопіль: ТДМУ, 2018. 400 с.
178. Фетісов В. С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2018. 114 с.
179. Mansournia MA, Nazemipour M. Recommendations for accurate reporting in medical research statistics. *Lancet*. 2024 Feb 17;403(10427):611-612. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00139-9. PMID: 38368003.
180. Ishida A, Nakanishi R, Miyagi T, Sakima H, Nakamura K, Yamazato M, Ohya Y, Kusunose K. Association of Obesity and Metabolic Health Status with Cerebral Small-Vessel Disease in Stroke-Free Individuals. *J Atheroscler Thromb*. 2025 Oct 1;32(10):1304-1315. doi: 10.5551/jat.65649. Epub 2025 Apr 10. PMID: 40204498; PMCID: PMC12504033.

## ДОДАТКИ

## ДОДАТОК А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Муратова, Т.М., Храмцов, Д.М., Ворохта, Ю.М., Вікарєнко, М.С., Добуш І.В. Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на COVID-19 // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2021. - №2. – С. 14-22. (сформована концепція роботи, проведене порівняння літературних даних з власним досвідом)
2. Khramtsov D., Vorokhta Yu., Vikarenko M., Busel S., Sazonov V. Organizational aspects of neurorehabilitation at the outpatient stage // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol. 11, N11. – P. 266–275. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.11.026. (дисертантом створено концепцію, проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)
3. Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63. (дисертантом створено концепцію роботи, обрано дизайн, сформульовані висновки)
4. Khramtsov D., Muratova T., Vikarenko M., Vorokhta Y. Інструменти оцінки когнітивної креативності // Міжнародний неврологічний журнал. – 2024. – Т. 20, №2. – С. 91–96. DOI: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057 (SCOPUS, Q4). (дисертантом проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)
5. Вікарєнко М.С. Церебральна амілоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин. Актуальні проблеми медицини транспорту. 2024 №4 (78) 61-67
6. Vikarenko, M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease. Journal of Education, Health and Sport. 11 Online. 29 April 2025. Vol. 80, p. 61911. [Accessed 1 July 2025]. DOI 10.12775/JEHS.2025.80.61911.

7. Вікаренко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
8. Вікаренко М. С., Храмцов Д. М., Стоянов О. М., Міщенко В. М. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку. Український вісник психоневрології. 2025. Т. 33, вип. 4 (125). С. 16–22. ISSN 2079-0325 (дисертантом проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації

9. Муратова Т.М., Храмцов Д.М., Ворохта Ю.М., Олійник С.М., Вікаренко М.С., Козлова Г.Г., Добуш І.В. Сучасні клінічні протоколи ведення хворих на ішемічний інсульт // Матер. XVII конгресу СФУЛТ. - Тернопіль, 2018. – С. 132. (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
10. Muratova T., Stoyanov A., Khramtsov D., Vikarenko M., Kozlova G., Dobush I., Andryushchenko E., Vorokhta Y. The clinical efficacy of cerebrolysin in ischemic stroke patients with pre-stroke mild cognitive impairment: a pilot study // European stroke journal. – 2019. - N4 (null). – P. 790. (дисертантом проведено клінічні спостереження, підготовано базовий текст тез)
11. Vorokhta Y., Muratova T., Khramtsov D., Vikarenko M., Dobush I. Post-COVID stroke and depression // International Journal of Stroke. – 2021. – N16(2S). – P. 111. (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
12. Khramtsov D., Muratova T., Stoyanov A., Vikarenko M., Vorokhta Y. Small vessel disease in patients with post-covid syndrome // European Journal of Neurology, - 2022. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 726. (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)

13. P 1215 Marina Vikarenko, Denis Khramtsov Doppler ultrasound in the diagnostics of the disease of small cerebral vessels. Abstracts of 9th European Stroke Organisation Conference. European Stroke Journal 2023, Vol. 8(2S) 296 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
14. Khramtsov D., Vorokhta Y., Vikarenko M., Dobush I. The Role of Creative Tasks in Neurorehabilitation after A Severe Coronavirus Disease // Abstract of 7th Neurological disorders summit. - San Francisco, 2022. – P. 32 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
15. Вікаренко М. С. Оцінка церебральної перфузії при хворобі малих судин. Тези доповідей. XXVI Всеукраїнська науково-практична конференція «МОГИЛЯНСЬКІ ЧИТАННЯ – 2023: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти», Миколаїв, 6–10 листопада 2023 року, 75-76
16. Вікаренко М.С. Хвороба дрібних судин головного мозку як медико-соціальна проблема. Матеріали XXI Міжнародної наукової конференції «ОЛЬВІЙСЬКИЙ ФОРУМ – 2024: стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі» Секція: Актуальні питання сфери охорони здоров'я та біології. ( 20–23 червня 2024 р., м. Миколаїв, Україна) С. 32-33
17. P 1343 Vikarenko M., Vorokhta Y., Muratova T. Changes in cognition in people of creative professions suffering from small vessel disease. Neuroscience Applied. 2024. Vol. 3 Suppl. 2 P. 152 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
18. Вікаренко М.С., Храмцов Д.М. Клінічне прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку. Могиланські читання – 2024 : досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні : глобальний, національний та регіональний аспекти. Охорона

здоров'я : XXVII Всеукр. наук.-практ. конф. 6–10 листоп. 2024 р., м. Миколаїв : тези. Миколаїв : Вид-во ЧНУ ім. Петра Могили, 2024. 5-7 с.

19. Вікаренко М.С. Стан когнітивної сфери у пацієнтів з хворобою дрібних судин. Матеріали XXII Міжнародної наукової конференції «ОЛЬВІЙСЬКИЙ ФОРУМ – 2025: стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі» (16-21 червня 2025 р., м. Миколаїв, Україна) СЕРІЯ: ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ С. 15-16
20. Вікаренко М.С., Добуш І.В. Хвороба малих судин головного мозку як мультидисциплінарна проблема. Тези доповідей XXVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «МОГИЛЯНСЬКІ ЧИТАННЯ – 2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти» (секція «ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ») Миколаїв, 10–14 листопада 2025 року, 13-14 (дисертанту належить концепція роботи, проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
21. Vikarenko M. Der zustand der feinmotorik bei patienten mit zerebraler small-vessel-disease. Science and education: synergy of innovation. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Berlin, Germany. 2026. Pp. 20-22. URL: <https://sciconf.com.ua/vi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-science-and-educationsynergy-of-innovation-26-28-01-2026-berlin-nimechchina-arhiv/>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Стоянов О.М., Храмцов Д.М., Вікаренко М.С., Грузевський О.А. Зміни маркерів нейроімунної дезінтеграції у підгострій фазі ішемічного інсульту // Медична наука України. – 2023. – Т. 19, №

2. – С. 41–48 (дисертантом створено концепцію, проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)
23. Храмцов Д.М., Стоянов О.М., Пшеченко К.М., Вікарєнко М.С., Калашніков В.Й. Метаболом цереброваскулярної хвороби. Методи дослідження та перспективи клінічного застосування // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2024. – Вип. 1(69). – С. 150-155. (дисертантом створено концепцію дослідження, проведено клінічні спостереження, сформульовані висновки)
24. Muratova T. M., Khrantsov D. M., Stoyanov O. M., Vorokhta Yu. M., Vikarenko M. S., Kozlova G. G. Post-stroke depression: predictors and prophylaxis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(1):452-462 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
25. Muratova T., Khrantsov D., Stoyanov A., Vikarenko M., Kozlova G., I. Dobush, Andryuschenko E., Oleynik S. Complex application of transcranial direct current stimulation and peptidergic metabolic support in stroke patients with moderate cognitive dysfunction Abstr. An-Najab 4th International Medical Sciences Conference. Nablus, Palestine, 2019 – P. 67 (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)
26. Профілактика постінсультної депресії в умовах інсультного центру / Т. М. Муратова, Д. М. Храмцов, Ю. М. Ворохта, М. С. Вікарєнко // Вісник проблем біології і медицини. - 2019. - Вип. 3. - С. 156-160. (дисертантом проведено клінічні спостереження, написано текст тез)

## ДОДАТОК Б

## Акти впровадження

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Медичний директор ООО «Експерт Хелс»

 Ковалевська Л.А.

" " " 2025 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з використанням ультразвукографічного скринінгу»
2. Заклад-розробник, адреса: Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, навчально-науковий медичний інститут, вул. 68 десантників, 10, м. Миколаїв, 54000
3. Джерело інформації:
  - Храмцов Д.М., Вікаренко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63.
  - Вікаренко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
4. Місце та строк впровадження: неврологічне відділення, 2023-2025 н.р.  
Рекомендації включено у лікувальну роботу
5. Результати впровадження: покращення прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку
6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Пропонується для впровадження у профільних неврологічних відділеннях

Відповідальний за впровадження:

Провідний фахівець, лікар невролог  Ф.Г. Козлова

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор

КНП «Чорноморська лікарня»  
Чорноморської міської ради  
Ізясського району Одеської області



Сергій СОЛТИК

2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з використанням ультразвукографічного скринінгу».
2. Заклад-розробник, адреса: Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, навчально-науковий медичний інститут, вул. 68 десантників, 10, м. Миколаїв, 54000.
3. Джерело інформації:
  - Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63.
  - Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
4. Місце та строк впровадження: неврологічне відділення, 2023-2025 н.р. Рекомендації включено у лікувальну роботу
5. Результати впровадження: покращення прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку
6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Пропонується для впровадження у профільних неврологічних відділеннях

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувач неврологічним відділенням

Дмитро НЕДИПЧ


 "ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 Директор КНП ММР «Міська Лікарня №1»  
 Грачова М.Г.  
 " " 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з використанням ультразвукографічного скринінгу»
2. Заклад-розробник, адреса: Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, навчально-науковий медичний інститут, вул. 68 десантників, 10, м. Миколаїв, 54000
3. Джерело інформації:
  - Храмцов Д.М., Вікаренко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63.
  - Вікаренко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
4. Місце та строк впровадження: неврологічне відділення, 2023-2025 н.р.  
Рекомендації включено у лікувальну роботу
5. Результати впровадження: покращення прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку
6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Пропонується для впровадження у профільних неврологічних відділеннях

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач неврологічним відділенням

  
 В.С. Нікулін



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня»

Шабільянова І.В.

\_\_\_\_\_ 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з використанням ультразвукографічного скринінгу»
2. Заклад-розробник, адреса: Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, базисно-науковий медичний інститут, вул. 68 десантників, 10, м. Миколаїв, 54000
3. Джерело інформації:
  - Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63.
  - Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
4. Місце та строк впровадження: неврологічне відділення, 2023-2025 н.р.  
Рекомендації включено у лікувальну роботу
5. Результати впровадження: покращення прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку
6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Пропонується для впровадження у профільних неврологічних відділеннях

Відповідальний за впровадження:

Завідувач неврологічним центром

О.А. Борисенко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП «ООКЛ»

Калінчук С.В.

"\_\_\_\_\_ 2025 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з використанням ультразвукографічного скринінгу»
2. Заклад-розробник, адреса: Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, навчально-науковий медичний інститут, вул. 68 десантників, 10, м. Миколаїв, 54000
3. Джерело інформації:
  - Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63.
  - Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
4. Місце та строк впровадження: неврологічне відділення, 2023-2025 н.р.  
Рекомендації включено у лікувальну роботу
5. Результати впровадження: покращення прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку
6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Пропонується для впровадження у профільних неврологічних відділеннях

Відповідальний за впровадження:

Лікар невролог інсультного відділення



К.В.Мороховська

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



Генеральний директор клініки «Свята Катерина»

Лягочев Д.М.

"\_\_\_\_\_ 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з використанням ультразвукографічного скринінгу»
2. Заклад-розробник, адреса: Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, навчально-науковий медичний інститут, вул. 68 десантників, 10, м. Миколаїв, 54000
3. Джерело інформації:
  - Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63.
  - Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
4. Місце та строк впровадження: поліклінічне відділення відділення, 2023-2025 н.р. Рекомендації включено у лікувальну роботу
5. Результати впровадження: покращення прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку
6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Пропонується для впровадження у профільних неврологічних відділеннях

Відповідальний за впровадження:

Лікар-невролог

Матреницька О.О.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Во. генерального директора КНП  
«МКЛ №1»

О.Х.ЧІХВАРІЯ

"     "     2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з використанням ультразвукографічного скринінгу»
2. Заклад-розробник, адреса: Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, навчально-науковий медичний інститут, вул. 68 десантників, 10, м. Миколаїв, 54000
3. Джерело інформації:
  - Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023 - №1-4 – С. 60-63.
  - Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини 2025 №2 (107) С. 103-109
4. Місце та строк впровадження: неврологічне відділення, 2023-2025 н.р.  
Рекомендації включено у лікувальну роботу
5. Результати впровадження: покращення прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку
6. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Пропонується для впровадження у профільних неврологічних відділеннях

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка неврологічним відділенням



Марченко С.Д..



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора Одеського національного медичного  
університету МОЗ України

Валерій ЗАПОРОЖАН

2026 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції:** Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з урахуванням патофізіологічних механізмів порушення мікроциркуляції.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, 54000, м. Миколаїв, вул. 68 десантників, 10, навчально-методичний медичний інститут, кафедра терапевтичних дисциплін, Вікарєнко Марина Сергіївна
3. **Джерело інформації:**
  1. Храмов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023. - №1-4. – С. 60-63.
  2. Khramtsov D.M., Muratova T.M., Vikarenko M.S., Vorokhta Yu.M. The tools of cognitive creativity assessment // International Neurological Journal (Ukraine). 2024. – Vol. 20, N2. – P. 91-96. doi: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057
  3. Вікарєнко М.С. Церебральна амлоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин // Актуальні проблеми медицини транспорту. – 2024. - №4(78). – С. 61-67.
  4. Vikarenko M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease // Journal of Education, Health and Sport. 2025. - Vol. 80. - P. 61911. doi: 10.12775/JEHS.2025.80.61911
  5. Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку // Вісник морської медицини. – 2025. - №2(107). - С. 103-109.
  6. Вікарєнко М.С., Храмов Д.М., Стоянов О.М., Міщенко В.М. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку // Український вісник психоневрології. - 2025. - Т. 33, Вип. 4(125). - С. 16–22.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики, 2025-2026 н.р. Матеріали включено в навчально-методичне забезпечення учбового процесу для студентів при викладанні тем «Дослідження мікроциркуляції і особливостей регіонального кровообігу» та «Артеріосклероз, атеросклероз».
5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні тем «Дослідження мікроциркуляції і особливостей регіонального кровообігу» та «Артеріосклероз, атеросклероз».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань про прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

**Відповідальний за впровадження:**

Професор кафедри фізіології, патологічної фізіології,  
медичної фізики та інформатики,  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи Запорізького державного медико-фармацевтичного університету,

д.мед.н., професор

Вадим ВІЗІР

\_\_\_\_\_ 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції:** Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з урахуванням патофізіологічних механізмів порушення мікроциркуляції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, 54000, м. Миколаїв, вул. 68 десантників, 10, навчально-методичний медичний інститут, кафедра терапевтичних дисциплін, Вікарєнко Марина Сергіївна

**3. Джерело інформації:**

1. Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023. - №1-4. – С. 60-63.
2. Khramtsov D.M., Muratova T.M., Vikarenko M.S., Vorokhta Yu.M. The tools of cognitive creativity assessment // International Neurological Journal (Ukraine). 2024. – Vol. 20, N2. – P. 91-96. doi: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057
3. Вікарєнко М.С. Церебральна амілоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин // Актуальні проблеми медицини транспорту. – 2024. - №4(78). – С. 61-67.
4. Vikarenko M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease // Journal of Education, Health and Sport. 2025. - Vol. 80. - P. 61911. doi: 10.12775/JEHS.2025.80.61911
5. Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку // Вісник морської медицини. – 2025. - №2(107). – С. 103-109.
6. Вікарєнко М.С., Храмцов Д.М., Стоянов О.М., Міщенко В.М. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку // Український вісник психоневрології. - 2025. - Т. 33, Вип. 4(125). - С. 16–22.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні тем «Дослідження мікроциркуляції і особливостей регіонального кровообігу» та «Артеріосклероз, атеросклероз».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань про прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол №\_10\_ від «\_05\_» лютого\_2026 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, д.мед.н., професор

Ольга ГАНЧЕВА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи  
закладу вищої освіти Вінницького національного медичного  
університету імені М.І. Пирогова МОЗ України  
д.мед.н., професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

« 04 » лютого 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції:** Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з урахуванням патофізіологічних механізмів порушення мікроциркуляції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, 54000, м. Миколаїв, вул. 68 десантників, 10, навчально-методичний медичний інститут, кафедра терапевтичних дисциплін, Вікарєнко Марина Сергіївна

**3. Джерело інформації:**

1. Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023. - №1-4. – С. 60-63.
2. Khrantsov D.M., Muratova T.M., Vikarenko M.S., Vorokhta Yu.M. The tools of cognitive creativity assessment // International Neurological Journal (Ukraine). 2024. – Vol. 20, N2. – P. 91-96. doi: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057
3. Вікарєнко М.С. Церебральна амілоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин // Актуальні проблеми медицини транспорту. – 2024. - №4(78). – С. 61-67.
4. Vikarenko M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease // Journal of Education, Health and Sport. 2025. - Vol. 80. - P. 61911. doi: 10.12775/JEHS.2025.80.61911
5. Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку // Вісник морської медицини. – 2025. - №2(107). - С. 103-109.
6. Вікарєнко М.С., Храмцов Д.М., Стоянов О.М., Міщенко В.М. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку // Український вісник психоневрології. – 2025. - Т. 33, Вип. 4(125). - С. 16–22.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні тем: «Типові порушення мікроциркуляції та особливості регіонального кровообігу», «Патологія нервової системи, порушення мозкового кровообігу», «Артеріосклероз, атеросклероз».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань про прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, протокол № 9 від «29» 01 2026 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка кафедри патологічної фізіології

Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова МОЗ України,

к.мед.н., доцент

Вікторія ПІЛІПОНОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи закладу вищої освіти  
Харківського національного медичного  
університету МОЗ України  
д.мед.н., професор



Оксана НАКОНЕЧНА

« \_\_\_\_\_ » 20 \_\_\_\_\_ р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції:** Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з урахуванням патофізіологічних механізмів порушення мікроциркуляції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, 54000, м. Миколаїв, вул. 68 десантників, 10, навчально-методичний медичний інститут, кафедра терапевтичних дисциплін, Вікарєнко Марина Сергіївна

**3. Джерело інформації:**

1. Храмцов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023. - №1-4. – С. 60-63.
2. Khramtsov D.M., Muratova T.M., Vikarenko M.S., Vorokhta Yu.M. The tools of cognitive creativity assessment // International Neurological Journal (Ukraine). 2024. – Vol. 20, N2. – P. 91-96. doi: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057
3. Вікарєнко М.С. Церебральна амілоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин // Актуальні проблеми медицини транспорту. – 2024. - №4(78). – С. 61-67.
4. Vikarenko M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease // Journal of Education, Health and Sport. 2025. - Vol. 80. - P. 61911. doi: 10.12775/JEHS.2025.80.61911
5. Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку // Вісник морської медицини. – 2025. - №2(107). - С. 103-109.
6. Вікарєнко М.С., Храмцов Д.М., Стоянов О.М., Міщенко В.М. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку // Український вісник психоневрології. - 2025. - Т. 33, Вип. 4(125). - С. 16–22.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні тем «Дослідження мікроциркуляції і особливостей регіонального кровообігу» та «Артеріосклероз, атеросклероз».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань про прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, протокол № \_\_\_\_\_ від « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної  
фізіології імені Д.О. Альперна  
Харківського національного медичного  
університету МОЗ України,  
д.мед.н., професор

Михайло МИРОШНИЧЕНКО

## «ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з наукової роботи закладу вищої освіти  
Полтавського державного медичного університету  
МОЗ України, д.м.н., професор

Віталій ДВОРНИК



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з урахуванням патофізіологічних механізмів порушення мікроциркуляції.
  2. **Установа, її адреса, виконавці:** Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, 54000, м. Миколаїв, вул. 68 десантників, 10, навчально-методичний медичний інститут, кафедра терапевтичних дисциплін, Вікарєнко Марина Сергіївна
  3. **Джерело інформації:**
    1. Храмов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023. - №1-4. – С. 60-63.
    2. Khramtsov D.M., Muratova T.M., Vikarenko M.S., Vorokhta Yu.M. The tools of cognitive creativity assessment // International Neurological Journal (Ukraine). 2024. – Vol. 20, N2. – P. 91-96. doi: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057
    3. Вікарєнко М.С. Церебральна амілоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин // Актуальні проблеми медицини транспорту. – 2024. - №4(78). – С. 61-67.
    4. Vikarenko M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease // Journal of Education, Health and Sport. 2025. - Vol. 80. - P. 61911. doi: 10.12775/JEHS.2025.80.61911
    5. Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку // Вісник морської медицини. – 2025. - №2(107). - С. 103-109.
    6. Вікарєнко М.С., Храмов Д.М., Стоянов О.М., Міщенко В.М. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку // Український вісник психоневрології. - 2025. - Т. 33, Вип. 4(125). - С. 16-22.
  4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету.
  5. **Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні теми «Екстремальні та термінальні стани».
  6. **Термін впровадження:** вересень-листопад 2025 р.
  7. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань про прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку.
  8. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету, протокол №11 від 20 січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри патофізіології  
Полтавського державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

Віталій КОСТЕНКО

## «ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та навчальної роботи  
закладу вищої освіти Національного медичного  
університету імені О.О. Богомольця МОЗ України  
д.мед.н., професор

Олег ВЛАСЕНКО

р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції:** Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку з урахуванням патофізіологічних механізмів порушення мікроциркуляції.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, 54000, м. Миколаїв, вул. 68 десантників, 10, навчально-методичний медичний інститут, кафедра терапевтичних дисциплін, Вікарєнко Марина Сергіївна

**3. Джерело інформації:**

1. Храмов Д.М., Вікарєнко М.С. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин // Український неврологічний журнал. – 2023. - №1-4. – С. 60-63.

2. Khrantsov D.M., Muratova T.M., Vikarenko M.S., Vorokhta Yu.M. The tools of cognitive creativity assessment // International Neurological Journal (Ukraine). 2024. – Vol. 20, N2. – P. 91-96. doi: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1057

3. Вікарєнко М.С. Церебральна амілоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин // Актуальні проблеми медицини транспорту. – 2024. - №4(78). – С. 61-67.

4. Vikarenko M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease // Journal of Education, Health and Sport. 2025. - Vol. 80. - P. 61911. doi: 10.12775/JEHS.2025.80.61911

5. Вікарєнко М.С. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку // Вісник морської медицини. – 2025. - №2(107). - С. 103-109.

6. Вікарєнко М.С., Храмов Д.М., Стоянов О.М., Міщенко В.М. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку // Український вісник психоневрології. – 2025. - Т. 33, Вип. 4(125). - С. 16–22.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні тем «Дослідження мікроциркуляції і особливостей регіонального кровообігу» та «Артеріосклероз, атеросклероз».

**6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань про прогнозування перебігу хвороби дрібних судин головного мозку.

**7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 18 від «03» 02 2025 р.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця МОЗ України,  
д.мед.н., професор



Сергій ЗЯБЛІЦЕВ