

КЛІНІЧНА ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.89-008.454:616.831-005

О.А. Левада, Н.В. Чередніченко

КОГНІТИВНО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ФЕНОТИПИ ОСНОВНИХ ЕТІОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТІВ М'ЯКИХ НЕЙРОКОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя

olevada@zmapo.edu.ua

Актуальність. М'які нейрокогнітивні розлади (МНКР), як діагностичний конструкт DSM-5, є конгруентними до раніше запропонованої категорії легких когнітивних розладів (ЛКР). МНКР/ЛКР часто асоціюються з психопатологічними синдромами (ППС). Попередні дослідження вивчали поширеність ППС при клінічних субтипах ЛКР, проте дані про їх поширеність при етіологічних варіантах МНКР відсутні.

Мета. Дослідити поширеність та специфіку ППС у пацієнтів з МНКР внаслідок хвороби Альцгеймера (МНКР-ХА) та субкортикальним судинним МНКР (ССМНКР); визначити, чи поєднуються специфічні ППС та патогномонічні когнітивні характеристики МНКР у диференціально значущі клінічні фенотипи.

Матеріали та методи. Було проведено порівняльне дослідження випадок – контроль 70 пацієнтів з МНКР-ХА, 70 хворих з ССМНКР та 55 осіб похилого віку без когнітивних розладів (БКР). До всіх були застосовані нейропсихологічні, психопатологічні, неврологічні, функціональні та нейровізуалізаційні методи дослідження.

Результати. Поширеність ППС при МНКР-ХА (97,1%) та ССМНКР (100%) була достовірно вищою, ніж у осіб БКР (74,6%). Найпоширенішими ППС, що мали суттєве диференційно-діагностичне значення для розмежування МНКР-ХА від ССМНКР та осіб БКР, були тривога (81,43%), дратівливість (67,14%) та розлади сну (67,14%), тоді як депресія (81,43%) та апатія (47,14%) були патогномонічними для ССМНКР. У обох групах осіб з МНКР були зареєстровані достовірні ($P < 0,05$) кореляції між усіма диференційно важливими ППС та значущими когнітивними розладами: амнестичним синдромом в групі МНКР-ХА та виконавчою дисфункцією у пацієнтів з ССМНКР.

Висновки. Амнестично-тривожно-дратівливий синдромокомплекс є основним клінічним фенотипом при МНКР-ХА, а виконавчо-депресивно-апатичний – переважаючою маніфестацією у пацієнтів з ССМНКР. Отримані дані можуть бути використані для диференційної діагностики основних етіологічних типів МНКР та оптимізації лікувальних і профілактичних стратегій.

Ключові слова:

м'який нейрокогнітивний розлад внаслідок хвороби Альцгеймера, субкортикальний судинний м'який нейрокогнітивний розлад, когнітивно-психопатологічні фенотипи.

Актуальність. Згідно з DSM-5, діагностичний конструкт м'яких нейрокогнітивних розладів (МНКР) є конгруентним до раніше запропонованої нозологічної категорії легких когнітивних розладів (ЛКР) [1]. Вони є проміжною стадією між нормальним когнітивним старінням та деменцією [2]. Ризик виникнення деменції у пацієнтів з МНКР складає 10–15% на рік, порівняно з 1–2% у загальній популяції [3]. Вивчення факторів ризику прогресування МНКР у деменцію є одним з пріоритетів сучасної геронтопсихіатрії. Дослідження показують, що деякі клінічні ознаки МНКР, окрім когнітивних порушень, дають важливу інформацію про фенотипи МНКР. Протягом останнього десятиріччя особливу увагу дослідників привертають психопатологічні синдроми (ППС) МНКР. Загальна поширеність ППС при МНКР коливається в межах 35–85% [5]. Госпітальні дослідження демонструють більшу їх частоту, ніж популяційні [4–6]. За даними систематичного огляду [5], найпоширенішими ППС при МНКР є депресія, тривога та дратівливість. Наявність ППС суттєво асоціюється зі збільшеним ризиком

подальшого когнітивного та функціонального зниження [7, 8]. Проспективні дослідження вказують на те, що ППС, особливо депресія, є фактором ризику конверсії МНКР у хворобу Альцгеймера (ХА) [5] та судинну деменцію [9].

У більшості попередніх публікацій проаналізовано ППС при клінічних субтипах ЛКР (амнестичному однодомному, амнестичному мультидомному, неамнестичному однодомному та неамнестичному мультидомному) [6, 10]. В той же час, аналіз ППС при основних етіологічних типах МНКР має суттєве теоретичне та практичне значення. Етіологічні критерії DSM-5 для МНКР відкривають нові перспективи у цьому напрямку. Згідно з епідеміологічними даними, основними етіологічними типами МНКР є МНКР внаслідок хвороби Альцгеймера (МНКР-ХА) та субкортикальні судинні МНКР (ССМНКР) [11]. У даному дослідженні ми мали на меті вивчити поширеність та специфіку ППС у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР, а також наявність специфічних когнітивно-психопатологічних фенотипів у вказаних когортах хворих.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн. Ми провели порівняльне дослідження випадок–контроль (case-control study) 70 пацієнтів з МНКР-ХА, 70 хворих з ССМНКР та 55 осіб похилого віку без когнітивних розладів (БКР). Діагноз МНКР-ХА встановлювали за критеріями DSM-5 для можливого МНКР-ХА [1]. Пацієнти з ССМНКР відповідали DSM-5 критеріям вірогідного візуалізаційно підтвердженого судинного МНКР а також діагностичним критеріям ССМНКР Frisoni et al. [12]. Особи з МНКР мали показник 0,5 балів за шкалою CDR [13]. Всі учасники дослідження були пацієнтами неврологічного відділення центральної лікарні Комунарського району м. Запоріжжя. Дослідження було схвалене комісією з етики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та проводилося згідно з стандартами Гельсінської Декларації 1964 року. Перед залученням до дослідження всі учасники давали інформовану згоду на його проведення. Застосовували нейропсихологічні, психопатологічні, неврологічні та функціональні методики, а також МРТ або КТ головного мозку для виконання діагностичних критеріїв МНКР-ХА та ССМНКР.

Нейропсихологічне дослідження. Нейропсихологічне дослідження включало шкалу MMSE [14], тести Лурія [15], дослідження пам'яті (TIME-test) [16], тест малювання годинника [17], тест на вербальну швидкість [18]. Тяжкість порушень оцінювали за шкалою від 0 до 3 балів (де 0 – «відсутність порушень», 3 – «максимальна виразність порушень») або згідно з рекомендаціями авторів відповідних шкал та тестів.

Психопатологічне дослідження. Для психопатологічного дослідження була застосована шкала The Neuropsychiatric Inventory (NPI) [19]. Для оцінки ППС залучали добре інформовану особу, яка проживає разом з хворим. NPI збирає інформацію про ППС пацієнта протягом останнього місяця. За NPI ППС поділено на 12 доменів: ажитація, маячні ідеї, галюцинації, депресія, тривога, ейфорія, апатія, розгальмованість, дратівливість, порушення моторної поведінки, розлади сну та нічної поведінки, порушення апетиту і харчової поведінки. Оцінка ППС дається за 4-бальною шкалою частоти, 3-бальною шкалою виразності та 6-бальною шкалою дистресу доглядачів. ППС вважали клінічно значущими, якщо добуток частоти та виразності складав 4 бали або більше (згідно з рекомендаціями Schneider et al. [20]).

Неврологічне дослідження проводили згідно з традиційним протоколом із детальним вивченням ходьби за шкалою Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment (POMA) [21].

Порушення активності у повсякденному житті оцінювали за допомогою the Bristol Activities of Daily Living Scale (BADL) [22].

Статистичний аналіз здійснювали із застосуванням «STATISTICA 6.0» for Windows (StatSoft Inc., USA) v.6.1. Результати представляли у вигляді відсотків, медіани та міжквартильного інтервалу або середньої та стандартного відхилення, залежно від типу даних та їх розподілу. Порівняння даних між групами проводили за допомогою параметричних та непараметричних критеріїв (хі-квадрат, Краскела–Уоліса з наступними множинними порівняннями, ANOVA, post-hoc Scheffe тест). Взаємовідношення між досліджуваними параметрами оцінювали з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена. Достовірність відмінностей вважали значущою при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 представлені основні демографічні, когнітивні, неврологічні та функціональні параметри досліджуваних груп. Порівнювані когорти не відрізнялися за віком, статтю та рівнем освіти. Всі учасники були похилого та старечого віку. У всіх групах переважали жінки. Середній термін навчання у пацієнтів з МНКР та осіб БКР дорівнював 12 рокам. Тяжкість когнітивного дефіциту (загальний бал за MMSE) відповідала попередньо встановленому для ЛКР/МНКР. Вона була достовірно вищою при МНКР-ХА та ССМНКР, порівняно з групою контролю. Водночас не було встановлено суттєвої різниці за даним показником між групами МНКР-ХА та ССМНКР.

Встановлено, що низка клінічних показників мають диференційно-діагностичну значущість для відокремлення МНКР-ХА та ССМНКР. Найбільш характерною клінічною ознакою пацієнтів з МНКР-ХА був амнестичний синдром, який виявився достовірно тяжчим, порівняно з особами БКР. Виразність порушень активного відстроченого пригадування п'яти іменників (TIME-test) була однаковою в групах МНКР-ХА та ССМНКР. Однак пацієнти з МНКР-ХА не покращували свої результати після підказок. Особи з МНКР-ХА також мали мінімальну оптико-просторову апраксію за тестами Лурія. Цей симптом дозволяв диференціювати МНКР-ХА від осіб вікового контролю та хворих з ССМНКР, які зовсім не мали оптико-просторових порушень. Група МНКР-ХА також характеризувалася відсутністю неврологічних розладів. У пацієнтів з ССМНКР також виявлені суттєві порушення спонтанного пригадування, але, на відміну від хворих з МНКР-ХА, вони мали достовірно вищі показники впізнавання вербальної інформації після підказок. У групі ССМНКР, порівняно з особами БКР та МНКР-ХА, були виявлені значні прояви виконавчої дисфункції та неврологічні порушення. Виконавча дисфункція маніфестувала у тестах малювання годинника (1-а частина), вербальної швидкості та лурієвському дослідженні кінетичної апраксії. Крім того, пацієнти з ССМНКР мали легкі або помірні прояви псевдобульбарного синдрому та розлади ходьби лобного типу (зниження бала за шкалою POMA). Обидві групи МНКР мали мінімальні порушення повсякденного функціонування за шкалою BADL, достовірно вищі, ніж представники вікового контролю. Більше того, пацієнти з ССМНКР мали тяжчі функціональні розлади, ніж хворі з МНКР-ХА.

У таблиці 2 наведено дані щодо частоти ППС у групах БКР, МНКР-ХА та ССМНКР. Близько 74% осіб БКР, 97% пацієнтів з МНКР-ХА та 100% хворих з ССМНКР мали один або більше ППС. Поширеність ППС в обох групах МНКР була достовірно вищою, ніж у контрольній групі. Водночас, достовірної різниці між пацієнтами з МНКР-ХА та ССМНКР за даним показником не виявлено. Найпоширенішими ППС у пацієнтів з МНКР-ХА, які дозволяли диференціювати їх від осіб БКР та ССМНКР, були тривожні розлади (81,43%), дратівливість (67,14%) та розлади сну (67,14%). Частота депресії (28,57%) при МНКР-ХА виявилася суттєво нижчою, ніж при ССМНКР, та достовірно не відрізнялася від осіб БКР. До найпоказовіших ППС у групі ССМНКР належали депресія (81,43%) та апатія (47,14%). Вони зустрічалися достовірно частіше, ніж у групах БКР та МНКР-ХА. Розлади сну при ССМНКР виявляли від-

носно часто (31,43%), але їх частота була нижчою, ніж при МНКР-ХА, та не відрізнялася від осіб БКР. Рідкісним, але диференційно значущим розладом у хворих з ССМНКР була розгальмованість (12,87%). Ейфорію та порушення нічної поведінки рідко спостерігали в групах МНКР і зовсім не виявляли у осіб БКР. Ажитація, маячні ідеї та галюцинації у групах порівняння виявлені не були.

Далі ми дослідили можливі зв'язки між релевантними ППС у групах МНКР та асоціації диференційно значущих ППС з іншими патогномонічними проявами МНКР. Ми припустили, що наявність таких взаємин може вказувати на спільні патогенетичні механізми ППС, когнітивних та неврологічних синдромів МНКР. Для досягнення цієї мети застосовували кореляційний аналіз. У групі МНКР-ХА

Таблиця 1. Основні демографічні, когнітивні, неврологічні та функціональні характеристики груп порівняння

Характеристика	Групи порівняння			P		
	БКР (n = 55)	МНКР-ХА (n = 70)	ССМНКР (n = 70)	БКР vs МНКР-ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР-ХА vs ССМНКР
Вік (роки)	74,36 ± 5,42	74,03 ± 5,95	74,09 ± 5,77	0,95 ^a	0,97 ^a	0,99 ^a
Стать, Ч/Ж	19/36	25/45	32/38	0,89 ^b	0,21 ^b	0,23 ^b
Освіта (роки)	12,72 ± 2,32	12,18 ± 3,10	12,35 ± 2,93	0,58 ^a	0,78 ^a	0,94 ^a
MMSE, загальний бал	29 (28–30)	26 (25–26)	25 (25–26)	<0,001	<0,001	0,09
Відстрочене пригадування, TIME test, кількість слів (0-5)	5 (4–5)	3 (2–3)	2 (2–3)	<0,001	<0,001	0,04
Відстрочене впізнавання, TIME test, кількість слів (0-10)	9 (8–10)	5 (5–7)	8 (7–9)	<0,001	<0,001	<0,001
Тест малювання годинника, частина I, бали (0-10)	10 (9–10)	9 (9–10)	8 (7–8)	<0,09	<0,001	<0,001
Вербальна швидкість, кількість слів за 3 хв	23 (22–26)	23 (16–24)	15 (13–17)	0,06	<0,001	<0,001
Кінетична апраксія, тести Лурія, бали (0-3)	0 (0–0)	0 (0–0)	2 (2–3)	1,0	<0,001	<0,001
Оптико-просторова апраксія, тести Лурія, бали (0-3)	0(0–0)	1 (0–1)	0 (0–0)	<0,001	0,75	<0,001
Тяжкість псевдобульбарного синдрому, бали (0-3)	0 (0–0)	0 (0–0)	1 (1–1)	1,0	<0,001	<0,001
РОМА, загальний бал (0-28)	28 (27–28)	27 (26–28)	19 (16–21)	0,06	<0,001	<0,001
BADL, загальний бал (0-60)	0 (0–0)	1 (0–1)	2 (1–2)	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: 1. Дані представлені у вигляді середньої ± стандартне відхилення / середньої (верхній – нижній квартіль) або у відсотках. 2. P за: ^a ANOVA, Post-hoc Scheffe тестом; ^b χ²-квадрат тестом; без позначки – за непараметричним ANOVA для множинних порівнянь.

Таблиця 2. Частота ППС у групах спостереження

Показник NPI	Групи порівняння			P		
	БКР (n = 55)	МНКР-ХА (n = 70)	ССМНКР (n = 70)	БКР vs МНКР-ХА	БКР vs ССМНКР	МНКР-ХА vs ССМНКР
Загальний бал NPI (0-144)	6(3–9)	17 (12–21)	19 (14–23)	<0,001 ^a	<0,001 ^a	0,97 ^a
Загальна поширеність порушень (бал NPI ≥ 4) (n, %)	41 (74,55)	68 (97,1)	70 (100)	<0,001	<0,001	0,15
Ажитація (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Маячня (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Галюцинації (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Депресія (n, %)	8 (14,55)	20 (28,57)	57 (81,43)	0,062	<0,001	<0,001
Тривога (n, %)	27 (49,10)	57 (81,43)	21 (30,0)	<0,001	0,03	<0,001
Ейфорія (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (1,43)	–	0,37	0,32
Апатія (n, %)	0 (0)	0 (0)	33 (47,14)	–	<0,001	<0,001
Розгальмованість (n, %)	0 (0)	0 (0)	9 (12,87)	–	0,006	0,002
Дратівливість (n, %)	8 (14,55)	47 (67,14)	22 (31,43)	<0,001	0,03	<0,001
Порушення рухової поведінки (n, %)	0 (0)	0 (0)	4 (5,71)	–	0,07	0,04
Порушення сну та нічної поведінки (n, %)	12 (21,82)	47 (67,14)	22 (31,43)	<0,001	0,30	<0,001
Зміни харчової поведінки (n, %)	0 (0)	3 (4,29)	5 (7,14)	0,12	0,04	0,47

Примітки: 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній квартіль), або у відсотках. 2. P: ^a – за непараметричним ANOVA для множинних порівнянь, без позначки – за χ²-квадрат тестом.

релевантними ППС були тривога, драгівливість та розлади сну а також параметри відстроченого пригадування вербальної інформації та тяжкість оптико-просторової апраксії. До патогномонічних ППС, когнітивних та неврологічних розладів ССМНКР відносилися депресія, апатія, зниження відстроченого пригадування, бал 1-ї частини тесту малювання годинника, показник вербальної швидкості, виразність кінетичної апраксії та загальний бал за РОМА (тяжкість розладів ходьби). Результати підсумовані у таблиці 3.

В обох групах МНКР були виявлені статистично достовірні ($P < 0,05$) позитивні помірні кореляції між патогномонічними ППС та сильні позитивні кореляції між ними і загальним балом за шкалою NPI. Це дозволило припустити наявність спільних патогенетичних механізмів формування ППС для кожної з досліджуваних груп МНКР.

Встановлено, що в групі МНКР-ХА мали місце достовірні помірні негативні кореляції між загальним балом за шкалою NPI а також всіма характерними ППС (тривога, драгівливість) та ступенем загального когнітивного зниження і ступенем порушення пам'яті. Достовірно слабкими були кореляційні зв'язки ППС з виразністю оптико-просторової апраксії. Отримані суттєві кореляції між тривожними розладами / драгівливістю та порушеннями пам'яті дозволили ідентифікувати амнестично-тривожно-драгівливий синдром як основний клінічний фенотип у пацієнтів з МНКР-ХА.

У групі ССМНКР достовірні сильні або помірні кореляції зареєстровані для всіх патогномонічних ППС (депресія, апатія, загальний бал NPI) та ступенем порушень когнітивного функціонування в цілому і тяжкістю більшості показників виконавчої дисфункції. Таким чином, високі

кореляції депресії / апатії та показників порушень виконавчих функцій вказують на те, що виконавчо-депресивно-апатичний синдром є найчастішою клінічною маніфестацією у пацієнтів з ССМНКР.

Всі значущі ППС та загальний бал за NPI в обох групах МНКР позитивно корелювали з розладами активності у повсякденному житті (загальний бал за BADL). Дані кореляції були слабкими в групі МНКР-ХА та сильними у групі ССМНКР.

В даному дослідженні вперше було вивчено поширеність ППС у пацієнтів похилого віку з МНКР-ХА та ССМНКР, а також встановлені їх закономірні поєднання з нейропсихологічними порушеннями у характерні когнітивно-психопатологічні фенотипи. 74,6% осіб БКР, 97,1% – з МНКР-ХА та 100% – з ССМНКР мали один або більше ППС. Частота ППС в обох групах МНКР була достовірно вищою, ніж у осіб вікового контролю. Наші дослідження підтверджують дані про високу поширеність ППС серед пацієнтів з МНКР, отримані у попередніх популяційних та госпітальних дослідженнях. Зокрема у систематичному огляді Monastero et al. [5] вказано, що середня поширеність ППС при МНКР (ЛКР) становить від 35% до 85%. Широкий діапазон цього показника пояснюється специфікою когорт пацієнтів, яких вивчали. Встановлено, що дослідження у госпітальних вибірках пацієнтів з МНКР виявляють більшу частоту ППС [23, 24], ніж популяційні спостереження [4–6]. Доступні госпітальні дослідження [23, 24] проводилися на гетерогенних вибірках пацієнтів, тому ми не можемо провести прямі порівняння одержаних нами результатів про частоту ППС з цими даними. Крім того, зазвичай стаціонарні когорти мають систематичні зміщення, пов'язані зі специфікою направлених пацієнтів. З огляду на це наші

Таблиця 3. Коефіцієнт кореляції Спірмена для диференційно значущих ППС та патогномонічних когнітивних, неврологічних і функціональних параметрів в групах МНКР-ХА / ССМНКР

Клінічний параметр	Коефіцієнт кореляції Спірмена						
	Група МНКР-ХА				Група ССМНКР		
	Тривога, бал NPI	Драгівливість, бал NPI	Розлади сну, бал NPI	NPI, загальний бал	Депресія, бал NPI	Апатія, бал NPI	NPI, загальний бал
NPI, загальний бал	0,81 ^a	0,71 ^a	0,70 ^a	-	0,81 ^a	0,54 ^a	-
Тривога, бал NPI	-	0,51 ^a	0,51 ^a	0,81 ^a	-	-	-
Драгівливість, бал NPI	0,51 ^a	-	0,44 ^a	0,71 ^a	-	-	-
Розлади сну, бал NPI	0,51 ^a	0,44 ^a	-	0,70 ^a	-	-	-
Депресія, бал NPI	-	-	-	-	-	0,60 ^a	0,81 ^a
Апатія, бал NPI	-	-	-	-	0,60 ^a	-	0,54 ^a
MMSE, загальний бал	-0,53 ^a	-0,52 ^a	-0,49 ^a	-0,68 ^a	-0,71 ^a	-0,70 ^a	-0,73 ^a
Відстрочене пригадування, TIME test, кількість слів	-0,36 ^a	-0,33 ^a	-0,36 ^a	-0,52 ^a	-0,76 ^a	-0,66 ^a	-0,67 ^a
Тест малювання годинника, частина I, бали	-	-	-	-	-0,69 ^a	-0,65 ^a	-0,65 ^a
Вербальна швидкість, кількість слів	-	-	-	-	-0,56 ^a	-0,54 ^a	-0,52 ^a
Кінетична апраксія, тести Лурія, бали	-	-	-	-	0,75 ^a	0,69 ^a	0,72 ^a
Оптико-просторова апраксія, тести Лурія, бали	0,23 ^a	0,24 ^a	0,18 ^a	0,30 ^a	-	-	-
РОМА, загальний бал	-	-	-	-	-0,66 ^a	-0,71 ^a	-0,64 ^a
BADL, загальний бал	0,33 ^a	0,30 ^a	0,33 ^a	0,44 ^a	0,66 ^a	0,75 ^a	0,67 ^a

Примітка. ^a – $P < 0,05$

дані неможливо зіставити з результатами популяційних досліджень [4, 6, 25–27].

У нашому дослідженні ми виявили специфічні ППС, що мають достовірне диференційно-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з МНКР-ХА від ССМНКР, а також хворих з МНКР від осіб БКР. Найпоширенішими та найбільш діагностично значущими ППС у пацієнтів з МНКР-ХА були тривога (81,43%), дратівливість (67,14%) та розлади сну (67,14%). Патогномонічними ППС в групі ССМНКР були депресія (81,43%) та апатія (47,14%). У трьох попередніх популяційних дослідженнях [6, 10, 26], які в якості діагностичного інструмента використовували NPI, депресія, апатія, дратівливість та розлади апетиту виявилися найбільш значущими ППС для диференціювання осіб похилого віку БКР та пацієнтів з МНКР, незалежно від їх етіології. У дослідженні Mayo Clinic Study of Aging [6] було встановлено, що апатія, ажитація та дратівливість дещо частіше спостерігалися при амнестичних МНКР (ЛКР), тоді як депресія, тривога, маячні ідеї та розгальмованість були більш характерними для неамнестичних МНКР. На відміну від цих даних, у the Cache County Study автори не виявили різниці у поширеності різних ППС серед пацієнтів з амнестичними та іншими клінічними типами МНКР [10]. Наші результати вказують на те, що при МНКР-ХА (який за клінічними характеристиками найближчий до амнестичного ЛКР) переважають тривога, дратівливість та розлади сну. Водночас депресія та апатія найхарактерніші для хворих з ССМНКР. Беручи до уваги, що ССМНКР з клінічної точки зору може бути кваліфікований як багатодоменний амнестичний ЛКР, деякі розбіжності між нашим дослідженням та результатами попередніх можуть бути частково пояснені.

Ми також продемонстрували наявність достовірних взаємин між значущими ППС та іншими диференційними ознаками у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР. Отримані суттєві кореляції між тривогою / дратівливістю та розладами пам'яті дозволили ідентифікувати амнестично-тривожно-іритативний синдромокомплекс як основний клінічний фенотип хворих з МНКР-ХА. Високі кореляційні зв'язки депресії / апатії та виконавчої дисфункції свідчать про те, що виконавчо-депресивно-апатичний синдромокомплекс можна вважати переважною клінічною маніфестацією пацієнтів з ССМНКР. Різницю когнітивно-психопатологічних фенотипів у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР можна пояснити відмінностями нейробіологічних механізмів, що лежать у їх основі. При МНКР-ХА нейродегенеративні зміни структур гіпокампального кола можуть одночасно порушувати мнестичний та емоційний процесинг, призводячи до погіршення декларативної пам'яті, підвищення тривожності та дратівливості [28, 29]. Мікрovasкулярне ушкодження префронтально-підкоркових кіл при ССМНКР є критичним фактором для виконавчих порушень, депресії та апатії.

Загалом наші дані демонструють, що ППС при МНКР асоціюються з достовірним погіршенням функціонування, порівняно з особами вікового контролю. Схожі результати були отримані і у більш ранніх дослідженнях [8]. Крім того, нами встановлено, що пацієнти з ССМНКР мають тяжчі функціональні порушення, порівняно з хворими з МНКР-ХА. Ці результати відповідають результатам Hanfelt et al. [4] про те, що наявність цереброваскулярної хвороби призводить до більш виразних порушень повсякденного життя у пацієнтів з МНКР.

Трактуючи отримані результати слід зазначити низку потенційних обмежень. Отримані дані лімітуються відносно малою кількістю спостережень за госпітальною когортою пацієнтів та мають бути підтверджені у популяційних дослідженнях. На деякі обмеження стосовно самої діагностики ППС за допомогою NPI вказують Okura et al. (2010) [8]. Водночас валідність шкали NPI у даного контингенту пацієнтів наразі вважається доведеною [19].

Висновки

Поширеність ППС у пацієнтів з МНКР-ХА та ССМНКР є достовірно вищою, ніж у осіб БКР. Частота деяких ППС в групах МНКР-ХА та ССМНКР достовірно відрізняється, що можна застосовувати з метою диференційної діагностики. Для пацієнтів з МНКР-ХА патогномонічними є тривога, дратівливість та розлади сну і нічної поведінки, а для хворих з ССМНКР – депресія та апатія. Патогномонічні когнітивні та психопатологічні порушення у групах МНКР мають суттєві кореляційні зв'язки та формують характерні когнітивно-психопатологічні фенотипи: амнестично-тривожно-дратівливий у пацієнтів з МНКР-ХА та виконавчо-депресивно-апатичний у хворих з ССМНКР. Ці клінічні фенотипи можна застосовувати для диференційної діагностики МНКР-ХА та ССМНКР, а також для оптимізації лікувальних та превентивних стратегій у даного контингенту хворих.

Список використаної літератури / References

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214-228. doi: 10.1111/joim.12190.
3. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133-42.
4. Hanfelt JJ, Wu J, Sollinger AB, Greenaway MC, Lah JJ, Levey AI, Goldstein FC. An exploration of subgroups of mild cognitive impairment based on cognitive, neuropsychiatric and functional features: analysis of data from the National Alzheimer's Coordinating Center. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(11):940-50. doi: 10.1097/JGP.0b013e31820ee9d2.
5. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(1):1-30. doi: 10.3233/JAD-2009-1120.
6. Geda YE, Roberts RO, Knapman DS, Petersen RC, Christianson TJ, Pankratz VS, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(10):1193-1198. doi: 10.1001/archpsyc.65.10.1193.
7. Stella F, Radanovic M, Balthazar ML, Canineu PR, de Souza LC, Forlenza OV. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(3):230-235. doi: 10.1097/YCO.0000000000000050.
8. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms and Their Association with Functional Limitations in Older Adults in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):330-337. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02680.x
9. Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R, Devanand D, Luchsinger JA. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):374-382.
10. Peters ME, Rosenberg P, Steinberg M, Tschanz J, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Hayden KM, Breitner JSC, Lyketsos CG, and The Cache County Investigators. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in CIND and Its Subtypes: The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(5):416-424. doi: 10.1097/JGP.0b013e318211057d
11. Knapman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, Wruck LM, Windham BG, Coker L, Schneider AL, Hengru S, Alonso A, Coresh J, Albert MS, Mosley TH Jr. Mild Cognitive Impairment and Dementia Prevalence: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). Mild Cognitive Impairment and Dementia Prevalence: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;2:1-11.

12. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol*. 2002;249(10):1423-1432.
13. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2413-2414.
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
15. Luria AR. Higher cortical functions in man. New York, NY: Basic Books; 1966.
16. Schoenberg MR, Scott JG. The little black book of neuropsychology. New York, NY: Springer Science + Business Media, LLC; 2011.
17. Libon DJ, Swenson RA, Barnoski EJ, Sands LP. Clock drawing as an assessment tool for dementia. *Arc Clin Neuropsychol*. 1993;8(5):405-415
18. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. 1967;5(2):135-140.
19. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gorbain J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-2314.
20. Schneider LS, Tariot PN, Lyketsos CG, Dagerman KS, Davis KL, Davis S, Hsiao JK, Jeste DV, Katz IR, Olin JT, Pollock BG, Rabins PV, Rosenheck RA, Small GW, Lebowitz B, Lieberman JA. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9(4):346-360.
21. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(2):119-126.
22. Bucks RS, Ashworth DL, Wilcock GK, Siegfried K. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. *Age Ageing*. 1996;25(2):113-120.
23. Geda YE, Smith GE, Knopman DS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Mrazek DA, Edland SD, Petersen RC. De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment (MCI). *Int Psychogeriatr*. 2004;16(1):51-60.
24. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(1):17-21.
25. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):708-714.
26. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-1483.
27. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2008;30(1):58-69.
28. Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(3):182-94. doi: 10.1038/nrn2335.
29. Okon-Singer H, Hendlert T, Pessoa L, Shackman AJ. The neurobiology of emotion-cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research. *Front Hum Neurosci*. 2015;17:9:58. doi: 10.3389/fnhum.2015.00058. eCollection 2015.
30. Allosco ML, Spitznagel MB, Cohen R, Raz N, Sweet LH, Josephson R, Hughes J, Rosneck J, Gunstad J. Reduced cerebral perfusion predicts greater depressive symptoms and cognitive dysfunction at a 1-year follow-up in patients with heart failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(4):428-36. doi: 10.1002/gps.4023.
31. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963-74. doi: 10.1038/mp.2013.20.
32. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006;16(7):916-28.

КОГНИТИВНО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ОСНОВНЫХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ МЯГКИХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

О.А. Левада, Н.В. Чередниченко

Актуальность. Мягкие нейрокогнитивные расстройства (МНР), как диагностический конструкт DSM-5, являются конгруэнтными с ранее предложенной категорией легких когнитивных расстройств (ЛКР). МНР/ЛКР часто ассоциируются с психопатологическими синдромами (ППС). Предыдущие исследования изучали распространенность ППС при клинических субтипах ЛКР, однако данные об их частоте при этиологических вариантах МНР отсутствуют.

Цель. Изучить распространенность и специфику ППС у пациентов с МНР вследствие болезни Альцгеймера (МНР-БА) и субкортикальными сосудистыми МНР (ССМНР); выяснить, объединяются ли специфические ППС и патогномоничные когнитивные характеристики МНР в дифференциально значимые фенотипы.

Материалы и методы. Провели сравнительное исследование 70 пациентов с МНР-БА, 70 больных с ССМНР и 55 лиц без когнитивных расстройств (БНР). Ко всем участникам были применены нейropsychологические, психопатологические, неврологические, функциональные и нейровизуализационные методы исследования.

Результаты. Распространенность ППС при МНР-БА (97,1%) и ССМНР (100%) была достоверно более высокой, в сравнении с лицами БНР (74,6%). Наиболее распространенными ППС, которые имели существенное дифференциально-диагностическое значение для разделения МНР-БА от ССМНР и лиц БНР, были тревога (81,43%), раздражительность (67,14%) и расстройства сна (67,14%), тогда как депрессия (81,43%) и апатия (47,14%) были патогномоничными для ССМНР. В обеих группах МНР были зарегистрированы достоверные ($P < 0,05$) корреляции между всеми дифференциально важными ППС и значимыми когнитивными расстройствами: амнестическим синдромом в группе МНР-БА и исполнительной дисфункцией у пациентов с ССМНР.

Выводы. Амнестическо-тревожно-раздражительный синдромокомплекс является основным клиническим фенотипом при МНР-БА, а исполнительно-депрессивно-тревожный – у пациентов с ССМНР. Полученные данные могут быть использованы для дифференциальной диагностики основных этиологических типов МНР, а также для оптимизации лечебных и профилактических стратегий.

Ключевые слова: мягкое нейрокогнитивное расстройство вследствие болезни Альцгеймера, субкортикальное сосудистое мягкое нейрокогнитивное расстройство, когнитивно-психопатологические фенотипы.

COGNITIVE-PSYCHOPATHOLOGICAL PHENOTYPES OF THE MAIN ETIOLOGICAL VARIANTS OF MILD NEUROCOGNITIVE DISORDERS

О.А. Левада, Н.В. Чередниченко

Importance. Mild neurocognitive disorders (MNCD) as a DSM-5 diagnostic construct is substantially congruent with mild cognitive impairment (MCI). MNCD / MCI are associated with psychopathological syndromes (PPS). Previous studies have examined the prevalence of PPS in clinical MCI subtypes, and none exists for etiological types of MNCD.

Objective. To estimate the prevalence and specifics of PPS in patients with MNCD due to Alzheimer's disease (MNCD-AD) and subcortical vascular MNCD (ScVMNCD); to determine whether PPS associate with cognitive MNCD characteristics into specific phenotypes.

Materials and methods. A case-control study of 70 patients with MNCD-AD, 70 patients with ScVMNCD, and 55 cognitively normal elderly persons (CNEP). All participants underwent neuropsychological, neuropsychiatric, neurological, functional and neuroimaging evaluations.

Results. The prevalence of PPS in MNCD-AD (97,1%) and ScVMNCD (100%) groups was significantly higher than that in CNEP (74,6%). The most prevalent PPS that had significant differential diagnostic value in separating MNCD-AD from ScVMNCD and CNEP were anxiety (81,43%), irritability (67,14%), and sleep disturbances (67,14%) as well as depression (81,43%) and apathy (47,14%) in ScVMNCD. In both MNCD groups, we observed significant ($P < 0,05$) correlations between all distinguishing PPS and the differential cognitive disturbances: amnestic syndrome in MNCD-AD and executive dysfunction in ScVMNCD.

Conclusions and Relevance. Amnestic-anxiety-irritative syndrome can be the main phenotype in MNCD-AD, and executive-depressive-apatetic syndrome can be considered as the most prevalent clinical manifestation in ScVMNCD. Obtained data may be used for clinical differentiation of MNCD-AD and ScVMNCD patients.

Key words: mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease, subcortical vascular mild neurocognitive disorder, cognitive-psychopathological phenotypes.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2016 р.

ЛЕВАДА Олег Анатолійович, д.мед.н., доцент, професор кафедри загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії, зав. курсом психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя; e-mail: olevada@zmpo.edu.ua

ЧЕРЕДНИЧЕНКО Наталія Валеріївна, пошукач кафедри загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач відділенням неврології КЗ «Центральна лікарня Комунарського району» м. Запоріжжя; e-mail: cheredni-natalya@yandex.ua

ЛЕВАДА Олег Анатольевич, д.мед.н., доцент, профессор кафедры общей практики – семейной медицины с курсами дерматовенерологии и психиатрии, зав. курсом психиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье; e-mail: olevada@zmpo.edu.ua

ЧЕРЕДНИЧЕНКО Наталья Валериевна, соискатель кафедры общей практики – семейной медицины с курсами дерматовенерологии и психиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», заведующая отделением неврологии КУ «Центральная больница Коммунарского района», г. Запорожье; e-mail: cheredni-natalya@yandex.ua

LEVADA Oleg Anatoliyovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of General Practice – Family Medicine with courses of Dermatovenereology and Psychiatry, Head of Psychiatry course, State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhia; e-mail: olevada@zmpo.edu.ua

CHEREDNICHENKO Nataliia Valeriivna, Competitor for PhD degree of the Department of General Practice – Family Medicine with courses of Dermatovenereology and Psychiatry, State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine», Head of the Department of Neurology of the State Institution «Central Hospital of the Komunarskyi district», Zaporizhzhia; e-mail: cheredni-natalya@yandex.ua