

Abstract

M. D. Chemych,

O. M. Chemych,

D. A. Butenko,

I. S. Chajka,

N. I. Пуйна,

*Sumy State University, 2, Rymsko-
go-Korsakova Str., Sumy, Ukraine,
40007*

**COGNITIVE AND PSYCHOEMOTIONAL DISTURBANCES
IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C**

The purpose of this research was to examine cognitive disorders and psycho-emotional changes in patients with chronic viral hepatitis B and C. To reach the result, 140 patients were examined, using the following neuropsychological tests: mini mental state examination test (MMSE), clock drawing test, geriatric depression scale (GDS), test of verbal associations, clinical dementia rating (CDR), Hamilton rating scale for depression. In addition, all patients were examined using standard clinical and laboratory methods.

Neuropsychological tests showed that patients with chronic viral hepatitis B and chronic viral hepatitis C had pretty similar results, indicating the presence of mild cognitive impairment. However, results of patients with chronic viral hepatitis C were a little better. Among the identified disturbances in emotional sphere disorders of mild and moderate degree prevailed.

Contrary to expectations, the results of clock drawing test indicated less percentage of disturbances, than other tests which were used in this research. It seems that this phenomenon is connected to low sensitivity of this test.

It was also found out that patients who received antiviral therapy had a significant deterioration of psychological state, including depressive disorders of mild and moderate severity. Such patients often complained of different sleep disturbances, memory impairment and poor concentration. In addition, patients who had a history of drug using experience, had worse results of neuropsychiatric tests.

Keywords: chronic viral hepatitis, cognitive disorders, psychological state, hepatic encephalopathy, depression.

Corresponding author: info@kinf.sumdu.edu.ua

Резюме

М. Д. Чемич,

О. М. Чемич,

Д. А. Бутенко,

І. С. Чайка,

Н. І. Ільїна,

*Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007*

**ПОРУШЕННЯ У КОГНІТИВНІЙ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНІЙ
СФЕРАХ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ
В І С**

З метою оцінки психоневрологічного стану, а саме когнітивних порушень та патології психоемоційної сфери у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С (ХВГ В, С), використовуючи нейропсихологічні тести, було здійснено анкетування 140 пацієнтів, що проходили лікування на базі обласної клінічної інфекційної лікарні імені З. Й. Красовицького. Окрім того, всі пацієнти були обстежені з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних та апаратних методів дослідження. Ступінь когнітивних порушень оцінювався за шкалою ментального статусу (MMSE), тесту малювання годинника, GDS, тесту вербальних асоціацій, CDR; оцінку ступеня депресії проводили за шкалою Гамільтона. Виходячи з отриманих результа-

тів, середні показники нейропсихологічного тестування у хворих на ХВГ В та ХВГ С були подібні і вказували на наявність когнітивних порушень переважно легкого ступеня (MMSE), причому у хворих на ХВГ С результати дещо кращі. Серед виявлених депресивних розладів превалювали порушення легкого та середнього ступенів (шкала депресії Гамільтона). Результати за шкалою GDS вказують на легкі порушення пам'яті, які не заважають пацієнтам бути самостійними у побуті та орієнтуватись у часі, просторі, власній особі. Водночас тест малювання годинника не підтверджує результати інших тестів, з чого можна зробити висновок про його низьку чутливість. У пацієнтів, що в анамнезі мали досвід вживання наркотиків, отримували найгірші показники психоневрологічних тестів.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит, когнітивні порушення, психологічний стан, печінкова енцефалопатія, депресія.

Резюме

Н. Д. Чемич,
О. Н. Чемич,
Д. А. Бутенко,
И. С. Чайка,
Н. И. Ильина,

Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, Украина, 40007

НАРУШЕНИЯ В КОГНИТИВНОЙ И ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРАХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

С целью оценки психоневрологического состояния, а именно когнитивных нарушений и патологии психоэмоциональной сферы у больных хроническими вирусными гепатитами В и С (ХВГ В, С), используя нейропсихологические тесты, было проведено анкетирование 140 пациентов, проходивших лечение на базе областной клинической инфекционной больницы имени З. И. Красовицкого. Кроме того, все пациенты были обследованы с использованием общепринятых клинических, лабораторных и аппаратных методов исследования. Степень когнитивных нарушений оценивалась по шкале ментального статуса (MMSE), теста рисования часов, GDS, теста вербальных ассоциаций, CDR; оценку степени депрессии проводили по шкале Гамильтона. Исходя из полученных результатов, средние показатели нейропсихологического тестирования у больных ХВГ В и ХВГ С были схожи и указывали на наличие когнитивных нарушений преимущественно легкой степени (MMSE), причем у больных ХВГ С результаты были несколько лучше. Среди выявленных депрессивных расстройств превалировали нарушения легкой и средней степени (шкала депрессии Гамильтона). Результаты по шкале GDS указывали на легкие нарушения памяти, которые не мешают пациентам быть самостоятельными в быту и ориентироваться во времени, пространстве, собственной личности. В то же время тест рисования часов не подтверждает результаты других тестов, из чего можно сделать вывод о его низкой чувствительности. У пациентов, которые в анамнезе имели опыт употребления наркотиков, показатели психоневрологических тестов были хуже по сравнению с остальными.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, когнитивные нарушения, психологическое состояние, печеночная энцефалопатия, депрессия.

Автор, відповідальний за листування: info@kinf.sumdu.edu.ua



Вступ

Вірусні гепатити (ВГ) з парентеральним механізмом передавання збудників – гепатити В і С – належать до числа найбільш актуальних проблем охорони здоров'я усіх країн світу. Медичне і соціальне значення цих гепатитів визначається повсюдним поширенням, прогресуючим зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних проявів, нерідко тяжким перебігом, високою імовірністю формування хронічних хвороб печінки та позапечінкових уражень [1].

За оцінками експертів, хронічний вірусний гепатит В (ХВГ В) виявляється у понад 350 мільйонів людей. Близько 1 млн. осіб щорічно помирає від наслідків цієї недуги. У світі налічується 300 – 500 млн. носіїв вірусу гепатиту С, 80 % з них є хворими на хронічний вірусний гепатит С (ХВГ С) [2].

ХВГ В та ХВГ С асоціюються з цілим рядом клінічних синдромів та захворювань, при цьому їх етіологічна роль в одних випадках вважається достовірною, в інших – вірогідною або вимагає подальших підтверджень. Таким чином, для виявлення цієї патології необхідне обстеження не лише осіб з ознаками ураження печінки, а й пацієнтів з позапечінковими проявами, властивими цим інфекціям [3].

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є одним з найбільш грізних ускладнень гострих і хронічних захворювань печінки і часто визначає прогноз ураження. ПЕ є, як правило, зворотнім порушенням психомоторної, інтелектуальної, емоційної та поведінкової функцій мозку внаслідок метаболічних порушень, що розвиваються в результаті гострих або хронічних уражень печінки. Частота виявлення клінічно маніфестної ПЕ при цирозі печінки (ЦП) різної етіології становить близько 30–45 %, а з урахуванням латентної ПЕ, діагностованої тільки за допомогою спеціальних тестів, частота ПЕ у хворих ЦП сягає 50–70 % [4].

У патогенезі ПЕ ключову роль відводять аміаку, який підвищує чутливість головного мозку до впливу інших провокуючих факторів. Серед потенційних нейротоксинів також розглядаються меркаптани, коротколанцюгові жирні кислоти, феноли, ароматичні амінокислоти та інші. Метаболіти ароматичних амінокислот (β -феніл-етаноламін і октопамін) можуть виконувати роль несправжніх нейротрансмітерів, які, конкуруючи з природними нейротрансмітерами (адреналіном, норадреналіном, дофаміном), призводять до пригнічення нервової системи.

Крім того, обговорюється можливість прямої пошкоджуючої дії ендогенних нейротоксинів на астроглію, що супроводжується підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, зміною активності іонних каналів і нейротрансмісії, порушенням церебрального енергетичного обміну [5].

Дослідження нейропсихологічних синдромів при ПЕ знаходиться в стадії інтенсивного розвитку. Одним з основних методів діагностики когнітивних порушень (КП) є психологічний. Здійснено безліч спроб визначення електрофізіологічних корелятив психічних процесів і станів. Дослідження останніх років показують, що когнітивні функції пов'язані з нейромедіаторними системами [6].

Діагностика латентної печінкової енцефалопатії ґрунтується на результатах різноманітних психометричних тестів і нейрофізіологічних досліджень. За допомогою цих тестів оцінюється здатність виконувати когнітивні функції, при цьому тяжкість ПЕ визначається на підставі часу, який витратив хворий на виконання тесту. Слід враховувати, що за простотою і зручністю психометричних тестів ховаються певні недоліки, до яких у першу чергу відноситься вплив на їх результати численних екзогенних та ендогенних чинників. Ймовірність помилкового діагнозу ПЕ можна звести до мінімуму, якщо використовувати декілька тестів у одного пацієнта, інтерпретуючи результати комплексно [7].

Мета роботи. Використовуючи нейропсихологічні тести вивчити психоневрологічний стан, а саме когнітивні порушення та відхилення у психоемоційній сфері у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 140 хворих на ХВГ В і ХВГ С, які знаходились на стаціонарному лікуванні в СОІКЛ імені З. Й. Красовицького, проаналізовано їх медичні картки амбулаторного та стаціонарного хворого. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювали за інформованою згодою пацієнтів. Верифікація діагнозу проводилась за допомогою ПЛР (визначення в крові ДНК вірусу при ХВГ В або РНК – при ХВГ С, генотипу вірусу, вірусного навантаження) та ІФА (визначення Ig M та Ig G). Активність перебігу встановлювалась за допомогою визначення ступеня активності АлАТ та АсАТ у сироватці крові.

Всі пацієнти були обстежені з використанням загальноприйнятих клінічних об'єктивних, лабораторних та апаратних методів дослідження



(збір анамнестичних даних; клініко-лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові (аналізатор Cobas Micros), біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ПЛР, УЗД, фібротест). Біохімічні та загальноклінічні дослідження проводились при госпіталізації та кожні наступні 10 днів перебування хворих у стаціонарі.

Ступінь когнітивних порушень оцінювався за шкалою ментального статусу (MMSE), тесту малювання годинника, GDS, тесту вербальних асоціацій, CDR [8]. MMSE складається з дослідження орієнтування в часі, просторі, запам'ятовування, уваги і рахування, пам'яті, мови, праксису. Оцінку рівня депресії проводили за шкалою Гамільтона, яка вміщує 21 категорію симптомів, найбільш характерних для клінічної картини депресивного стану. За допомогою тесту малювання годинника визначалась наявність у хворого клінічно значимих когнітивних порушень. Шкала загальних порушень описує сім послідовних стадій когнітивних порушень, починаючи з дуже легких і закінчуючи тяжкою деменцією. Друга стадія цієї шкали відповідає легким когнітивним розладам (КР), третя – помірним, від четвертої до сьомої стадії – деменції різних ступенів вираженості [9]. Проводячи тест вербальних асоціацій (ТВА), досліджували стан семантичної пам'яті та мови, швидкості концентрації уваги. За допомогою клінічної рейтингової шкали деменції (Clinical Dementia Rating, CDR) проводилась оцінка тяжкості когнітивних розладів. Це здійснюється шляхом визначення 5 стадій когнітивних розладів від норми до тяжкої деменції. Для кожної зі стадій описана характерна симптоматика в кожній з шести сфер: пам'ять, орієнтування, мислення, взаємодія у суспільстві, поведінка вдома і захоплення, самообслуговування. При визначенні певної стадії КП за даною шкалою враховували наступне: загальна оцінка 0 балів відповідає нормі або легким КП, 0,5 – помірним, 1 – легкій деменції, 2 – помірній і 3 – тяжкій [10]. Результати клінічного спостереження та проведених досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2010, Statistica 10 і онлайн калькулятора (<http://medstatistic.ru/calculators/calchit.html>).

Результати та їх обговорення. Із 140 обстежених частка хворих на ХВГ В була незначною (16 осіб), на ХВГ С пацієнтів було у 7,8 разів більше (124) ($p < 0.01$). Серед обстежених переважали чоловіки – 105 (75,0 %), жінок було 35 (25,0 %). Середній вік хворих становив –

(47,28 ± 3,90) року. За віком при ХВГ В переважали хворі від 21 до 40 років, при ХВГ С найбільше пацієнтів було в групі 51 – 60 років. Більшість обстежених мала мінімальну активність перебігу – 83 % при ХВГ В та 84 % при ХВГ С, помірна активність була у 17 % при ХВГ В та 16 % при ХВГ С, виражена активність не діагностована у жодного з обстежених. Переважала стадія реплікації у 96 % хворих з ХВГ С, ХВГ В – у 100 %. Стаж захворювання в середньому склав (5,83 ± 0,82) років.

З епідеміологічного анамнезу встановлено: досвід вживання наркотиків відмічають 25,0 % хворих на ХВГ В та 11,0 % – на ХВГ С, переливання препаратів крові – 6,0 % і 9,0 % відповідно, травми, оперативні втручання – 63,0 % і 85,0 % відповідно. Таким чином, анамнестично основним шляхом передавання вірусів були травми та оперативні втручання ($p < 0.001$).

Серед скарг, які пред'являли пацієнти з ХВГ В і ХВГ С, були: тяжкість у ділянці правого підбер'я (відповідно 69,0 % і 94,0 %), нудота (50,0 % і 13,0 %), загальна слабкість (75,0 % і 97,0 %), порушення сну (63,0 % і 75,0 %), погіршення пам'яті та концентрації уваги (50,0 % і 81,0 %; 50,0 % і 78,0 %), погіршення апетиту (44,0 % і 74,0 %).

За ступенем фіброзу згідно результатів фібротесту стадію F0 мали 37,5 % хворих на ХВГ В і 25,8 % на ХВГ С; F1 – 25,0 % і 22,6 %; F2 – 18,8 % і 23,4 %; F3 – 12,5 % і 16,1 %; F4 – 6,3 % і 16,1 % відповідно. Таким чином, як при ХВГ В, так і при ХВГ С більшість хворих мали фіброз F0– F1, хоча при ХВГ С спостерігалась тенденція до посилення фіброзу.

Синдроми, які спостерігались у клініці пацієнтів на ХВГ: гепатолієнальний, астеновегетативний, артралгічний, диспептичний, інтоксикаційний.

Показники загального і біохімічного аналізу крові були в межах норми за винятком АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ, які підвищувались. Активність АлАТ була на одному рівні у пацієнтів з ХВГ С – (53,01 ± 5,55) ОД/л та з ХВГ В – (49,45 ± 1,11) ОД/л ($p > 0.05$), а активність ЛФ та ГГТ, навпаки, вища при ХВГ В відповідно (84,26 ± 2,21) ОД/л та (79,14 ± 1,33) ОД/л, ніж при ХВГ С (75,61 ± 3,70) ОД/л та (53,09 ± 0,28) ОД/л, ($p < 0,05$), що вказує на те, що холестаз і ураження паренхіми печінки більш виражені при ХВГ В.

При ультразвуковому дослідженні печінки однорідна структура паренхіми печінки спостерігалась у 33,0 % осіб при ХВГ В і 78,0 % при ХВГ



С, неоднорідна – у 67,0 % і 22,0 % відповідно, ехогенність підвищена – у 83,0 % і 62,0 %, звичайна ехогенність – у 17,0 % і 38,0 % хворих.

Під час аналізу результатів стандартних нейропсихологічних тестів, здійснених при поступленні в стаціонар, були виявлені когнітивні розлади легкого та помірного ступенів за тестом MMSE, середній показник якого становив $(27,01 \pm 0,27)$ балів, однак у 15,0 % осіб не було зафіксовано відхилень від норми. Середній показник шкали депресії Гамільтона був $(10,32 \pm 0,4)$ балів, депресивні розлади легкого ступеня діагностовано у 26,0 % хворих, помірного – у 3,0 %. Середня кількість балів за ТВА $(10,43 \pm 0,28)$ вказує на порушення семантичної пам'яті та здатності пацієнтів швидко сконцентрувати увагу. Дані результати можна пояснити хвилюванням і розгубленістю хворих з приводу свого діагнозу. За шкалою GDS, явна симптоматика когнітивної дисфункції спостерігалась у 24,0 % пацієнтів, у решти обстежених були або дуже легкі розлади, що не мають клінічного значення (65,0 %), або нормальні показники (11,0 %). За результатами тесту малювання годинника встановлено, що більшість хворих (93,0 %) виконували тест без помилок і лише незначна частина (7,0 %) не змогли впоратись з поставленим завданням. Середній показник CDR становив $(0,65 \pm 0,11)$, у 68,0 % обстежених ми отримали нормальний результат або вони мали пограничні розлади, 29,0 % – легкі, 3,0 % хворих – помірні. Грубої симптоматики під час проведення тесту не діагностовано. Встановлений прямий кореляційний зв'язок результатів шкали MMSE та шкали депресії Гамільтона зі стажем захворювання ($p < 0,05$), що підтверджує дані літератури [10]. Встановлено статистично достовірні гірші показники когнітивних функцій у осіб, які вживали наркотики в анамнезі ($p < 0,05$), що, може бути пов'язано саме з наявністю даного фактору.

Результати нейропсихологічних тестів, які були проведені хворим на ХВГ С, незначно відрізнялися від отриманих у пацієнтів при ХВГ В: середні показники MMSE – $(27,11 \pm 0,09)$ балів, тест вербальних асоціацій – $(12,09 \pm 0,31)$, GDS – $(2,02 \pm 0,16)$, тест малювання годинника – $(9,12 \pm 0,51)$, CDR – $(0,63 \pm 0,14)$, шкала депресії Гамільтона – $(10,09 \pm 0,44)$.

Отже, виходячи з отриманих результатів, середні показники нейро-психологічного тестування у хворих на ХВГ В та ХВГ С були подібні і вказували на наявність когнітивних порушень переважно легкого ступеня (MMSE), причому у

хворих на ХВГ С результати дещо кращі. Серед виявлених депресивних розладів превалювали порушення легкого та середнього ступенів (шкала депресії Гамільтона). Результати за шкалою GDS вказують на легкі порушення пам'яті, які не заважають пацієнтам бути самостійними у побуті та орієнтуватись у часі, просторі, власній особі. Водночас тест малювання годинника не підтверджує результати інших тестів, з чого можна зробити висновок про його низьку чутливість.

Для дослідження когнітивних функцій у хворих на ХВГ було обстежено дві групи осіб з ХВГ В та С – основна – пацієнти, що знаходились на стандартній базисній терапії ХВГ (72 особи) і група порівняння – хворі, що отримували ПВТ (68). Під час опитування вказаних груп хворих, стало відомо, що найбільш поширені скарги на загальну слабкість превалювали у пацієнтів, що отримують ПВТ (87,0 %), у порівнянні з пацієнтами зі стандартною базисною терапією ХВГ (67,0 %) ($p < 0,01$); тяжкість у правому підберез'ї переважала у пацієнтів з ПВТ (91,0 % і 76,0 %) відповідно ($p < 0,01$). До вказаних скарг у групи порівняння приєднувалися головний біль та міалгія. Також у пацієнтів групи порівняння частіше визначались такі синдроми, як диспептичний та інтоксикаційний (53,0 % та 63,0 %), ніж у хворих основної групи (9,0 % та 38,0 %) ($p < 0,05$).

Дані MMSE не відрізняються $(27,41 \pm 0,91)$ та $(27,12 \pm 0,04)$ балів ($p > 0,05$). Відсутність достовірних відмінностей цього тесту можна пояснити як залученням хворих з високими показниками, коли він малоінформативний, так і недостатнім терміном спостереження. У той час результати по шкалі депресії Гамільтона у груп порівняння мали значні відмінності – $(7,05 \pm 1,53)$ у основної групи та $(15,09 \pm 0,22)$ у групи порівняння ($p < 0,01$), що вказує на те, що у хворих на базисній терапії ХВГ депресивні розлади були легкого ступеня або відсутні, під час ПВТ превалювали легкі та помірні. Результати CDR та GDS не мають значних відмінностей у груп порівняння ($p > 0,05$), отже проведення ПВТ не вплинуло на орієнтацію, взаємодію в суспільстві та самообслуговування хворих.

За результатами проведеного аналізу можна зробити висновок, що найбільший вплив ПВТ має на психологічний стан пацієнта і його загальне самопочуття. Когнітивні функції при цьому не мають достовірних відмінностей порівняно з такими у хворих на базисній терапії ХВГ.

Когнітивна дисфункція має не лише значний негативний вплив на якість життя пацієнта та



його рідних, але і викликає додаткові труднощі у діагностиці та лікуванні пацієнтів у зв'язку з утрудненням адекватної оцінки скарг хворого та відсутністю впевненості лікаря у сумлінному виконанні його рекомендацій. Слід враховувати, що розвиток когнітивних порушень призводить до прямих економічних втрат у вигляді витрат

суспільства на лікування і догляд за хворими та неможливістю пацієнта, а іноді і його рідних, продовжувати свою роботу. Отже, дана проблема є не лише медичною, а і соціально-економічною [11]. Це вимагає подальшого вивчення впливу ХВГ на психоемоційний стан хворих.

Висновки

1. При проведенні стандартного нейропсихологічного тестування у хворих на хронічні вірусні гепатити встановлено когнітивні порушення переважно легкого ступеня. У пацієнтів, що в анамнезі мали досвід вживання наркотиків, отримані найгірші показники психоневрологічних тестів ($p < 0,05$).

2. В обстежених, що знаходились на протівірусній терапії спостерігалось значне погіршення психологічного стану, у тому числі депресивні розлади легкого та середнього ступеня тяжкості ($p < 0,01$). Хворі найчастіше скаржились на порушення різних фаз сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги.

3. У зв'язку з виявленими змінами психое-

моційного стану хворих на хронічні вірусні гепатити, є необхідність детального і регулярного їх обстеження, проведення нейропсихологічного тестування, контролю показників під час проведення протівірусної терапії та визначення частоти їх застосування з огляду на отримані результати.

4. До вторинної профілактики розвитку когнітивних розладів, перш за все, слід здійснювати попередження захворюваності на вірусні гепатити, своєчасне виявлення та лікування, діагностику розвитку ускладнень. Для уповільнення прогресування наявної когнітивної дисфункції необхідно здійснювати корекцію терапевтичних заходів.

References (список літератури)

- Golubovs'ka OA, Kondratjuk LO. [Pozapечinkovi proyavi hronichnogo gepatity C ta jih vpliv na osoblivosti perebigu zahvoruvannya ta likuvannya]. *Suchasni infekcii*. 2011; 1: 96-103.
- Sergeeva TA, [Harakterystyka epidemichnogo procesy gepatitiv B I C v suchasni umovah i systema epidemichnogo naglyady: avtoref. dys. d-ra med. nauk]. AMN Ukraini. Derg. Ustanova "In-t epidemiologii ta infekc. Hvorob im. L.V. Gromashevs'kogo". K., 2008. 35 p.
- Citro V, Milan G, Tripodi FS. [Mental status impairment in patients with West Haven grade zero hepatic encephalopathy: the role of HCV infection]. 2007. 42: pp. 79–82.
- Baig S, Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. *Coll J. Physicians Surgery*. 2008. pp. 451–457.
- McDowell IG, Linsay XiJ. Mapping the connection between education and dementia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 2007; 29 (2): 127–141.
- Kalashnikova LA, Pugacheva OV. [Kognitivnyje narusheniya pri infarktakh mozjehchka] *Jurn. nevrol. i psichiatrii*. 2004. 11: 20–26.
- Dartigues JF, Gagnon M, Letenneur L. Principal life-time occupation and cognitive impairment in French elderly cohort. *Am. J. Epidemiol*. 1992; 135 (9): 981–988.
- Vasserman LI, Dorofeeva SA, Mejerson JA. [Metody nejropsichologicheskoy diagnostiki: Prakticheskoye rukovodstvo]. SPB.: Strojlespechat Publ., 1997. 304 p.
- Illarioshkin SN. [Vikovi rozlady pamjati i uvagi: mehanizmy rozvitku i mojlovosti neurotransmitternoji terapii]. *Nevrologichnij jurnal*. 2007. 2: 34–40.
- Skoromca AA, Aliev KT, Amelin AV. [Somatonevrologiya: rukovodstvo dlya vrachej] SPb: SpecLit Publ., 2009. 655 p.
- Mal'uga VD. [Praktika upravlinnya medichnim zakladom]. K.: Medicina Publ., 2012. 864 p.

(received 11.09.2016, published online 29.12.2016)

(одержано 11.09.2016, опубліковано 29.12.2016)

