

I. М. Нікішкова, Д. О. Кутіков, О. Є. Кутіков, Ю. В. Кізюріна

ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНКИ КОГНІТИВНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

I. H. Nikishkova, D. A. Kutikov, A. E. Kutikov, Yu. V. Kizurina

Особенности оценки когнитивной эффективности при рассеянном склерозе

I. M. Nikishkova, D. O. Kutikov, O. Ye. Kutikov, Ju. V. Kizurina

Peculiarities of an assessment of a cognitive efficacy in multiple sclerosis

Ключовим когнітивним дефіцитом при розсіяному склерозі (РС) є низька ефективність обробки інформації, складниками виникнення якої є порушення робочої пам'яті та зниження швидкості обробки інформації. Незважаючи на достатню кількість окремих когнітивних тестів та тестових батарей, залишаються ключові прогалини знань та методологічні обмеження, пов'язані з розумінням та вимірюванням когнітивного дефіциту при РС.

Для дослідження справжніх причин змін когнітивної ефективності при РС 25 пацієнтам з РС (серед них 17 жінок) (середній вік — 34,14 ± 2,13 років) та 25 практично здоровим особам (серед них 15 жінок) (середній вік — 31,80 ± 2,60 років) було проведено: нейрокогнітивне тестування за допомогою оригінального набору тестів Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability (cSACCAS), оцінку рівня тривоги/депресії, оцінку рівня втоми. Для встановлення нейрофізіологічних корелятів когнітивного функціонування було проведено дослідження когнітивних викликаних потенціалів (КВП).

Дослідження щільності розподілу показників тестування пацієнтів з РС виявило серед них 3 групи, які відрізнялися за часом виконання тестових завдань, «коефіцієнтом справжньої помилки», здатністю до перемикання, параметрами N2-, P3-компонентів КВП, локалізацією максимального піку P3. Швидкість моторної реакції більшою мірою була пов'язаною з увагою та швидкістю обробки інформації, ніж з візуально-просторовою орієнтацією, а втома більшою мірою впливала на швидкість зіставлення та прийняття рішення, ніж на увагу. У 44 % випадків час відповіді у тестах збільшувало уповільнення оцінювання модальності стимулу, у 24 % випадків тривала затримка відповіді, окрім низької швидкості когнітивних процесів, була пов'язаною з порушенням робочої пам'яті.

Отримані результати підтверджують важливість комплексного підходу для розуміння причин змін когнітивної ефективності та адекватної оцінки когнітивних порушень при РС.

Ключові слова: нейрокогнітивне комп'ютеризоване тестування, когнітивна ефективність, когнітивні викликані потенціали, розсіяний склероз

Ключевой когнитивный дефицит при рассеянном склерозе (РС) — низкая эффективность обработки информации, составляющими возникновения которой являются нарушения рабочей памяти и снижение скорости обработки информации. Несмотря на достаточное количество отдельных когнитивных тестов и тестовых батарей, остаются ключевые пробелы в знаниях и методологические ограничения, связанные с пониманием и измерением когнитивного дефицита при РС.

Для изучения истинных причин изменений когнитивной эффективности при РС 25 пациентам с РС (в т. ч. 17 женщин) (средний возраст — 34,14 ± 2,13 лет) и 25 практически здоровым лицам (в т. ч. 15 женщин) (средний возраст — 31,80 ± 2,60 лет) были проведены: нейрокогнитивное тестирование с помощью оригинального набора тестов Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability (cSACCAS), оценка уровня тревоги/депрессии, оценка уровня усталости. Для установления нейрофизиологических коррелятов когнитивного функционирования было выполнено исследование когнитивных вызванных потенциалов (КВП).

Исследование плотности распределения показателей тестирования пациентов с РС выявило среди них 3 группы, отличавшиеся по времени выполнения тестовых заданий, «коэффициенту истинной ошибки», способности к переключению, параметрам N2-, P3-компонентов КВП, локализации максимального пика P3. Скорость моторной реакции в большей степени была связана с вниманием и скоростью обработки информации, чем с визуально-пространственной ориентацией, а усталость в большей мере влияла на скорость сопоставления и принятия решения, чем на внимание. В 44 % случаев время ответа в тестах увеличивало замедление оценки модальности стимула, в 24 % случаев длительная задержка ответа, кроме низкой скорости когнитивных процессов, была связана с нарушением рабочей памяти. Полученные результаты подтверждают важность комплексного подхода для понимания причин изменений когнитивной эффективности и адекватной оценки когнитивных нарушений при РС.

Ключевые слова: нейрокогнитивное компьютеризованное тестирование, когнитивная эффективность, когнитивные вызванные потенциалы, рассеянный склероз

A key cognitive deficit in multiple sclerosis (MS) is a poor efficacy of the information processing, with working memory impairments and a decreased speed of the information processing as components of formation of this poor efficacy. Despite of a sufficient number of single cognitive tests and test batteries, there are still essential knowledge gaps and methodological limitations connected with understanding and measurements of the cognitive deficit in MS.

To study real reasons of changes of the cognitive efficacy in MS, a neurocognitive testing with the original computerized Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability (cSACCAS), an assessment of levels anxiety/depression, and an assessment of level of fatigue were performed for 25 patients with MS (including 17 female patients) (with a mean age of 34.14 ± 2.13 years old) and 25 practically healthy persons (including 15 females) (with a mean age of 31.80 ± 2.60 years old). To determine neurophysiological correlates of the cognitive functioning, an examination of cognitive evoked potentials (CEP) was performed.

An investigation of the distribution density of results of the MS patients' testing defined 3 groups among them. These groups had differences on the time of performing of test tasks, the "real mistake ratio", switchability, parameters of N2- and P3-components of CEP, a localization of a maximal P3 peak. The motor reaction speed was more connected with the attention and the information processing speed, than with a visual-spatial orientation, whereas the fatigue more influenced on the speed of comparison and decision making, than on the attention. In 44 % of cases, the time of reply in tests were increased by a slowing down of assessment of a stimulus modality; in 24 % of cases, a long delay of the reply was connected, besides of a low speed of cognitive processes, with impairments of a working memory. The results obtained confirmed a significance of an integrated approach to understand reasons of changes of the cognitive efficacy and to assess adequately cognitive impairments in MS.

Key words: neurocognitive computerized tests, cognitive efficacy, cognitive evoked potentials, multiple sclerosis

Когнітивні порушення при розсіяному склерозі (РС), поширеність яких серед цієї популяції пацієнтів, згідно з епідеміологічними дослідженнями, колива-

ється у межах від 40 до 70 % [1, 2], є ранніми ознаками захворювання або наслідком його тривалості, перебігу та тяжкості [3, 4]. Окрім того, когнітивні дисфункції серйозно позначаються на поведінці пацієнта, його/її соціальному функціонуванні, повсякденному

житті та зайнятості [5]. Незважаючи на встановлений факт зв'язку когнітивних порушень при РС зі збільшенням інвалідності, ризиком втрати роботи та низькою якістю життя, регулярне когнітивне оцінювання хворих на РС не стало частиною рутинної клінічної практики, так само питанню корекції та профілактики когнітивного зниження при РС надається недостатньо уваги [6, 7].

Здебільшого різноманіття когнітивних симптомів при РС є поєднанням тонких когнітивних дефіцитів [8, 9], водночас практично усі когнітивні домени є вразливими, за винятком загального інтелекту, довготривалої пам'яті, деяких навичок, що є пов'язаними з мовою та мовленням [6, 7]. Розвитку порушень у більшій частині когнітивних domenів може сприяти низька ефективність обробки інформації [9], що розглядають як ключовий когнітивний дефіцит при РС [7]. Складниками виникнення дефіциту ефективності обробки інформації є порушення робочої пам'яті (15—60 % випадків) та зниження швидкості обробки інформації (40—50 % випадків) [10]. На ранніх стадіях захворювання зниження швидкості обробки інформації — основний нейропсихологічний дефіцит, головною причиною виникнення якого є спричинене демієлінізацією зниження швидкості проведення сигналу у нейрональній мережі. На тепер є достатня кількість окремих когнітивних тестів та тестових батареї, зокрема Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N), Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS), Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) з хорошим і високим рівнем чутливості (від 71 % до 94 %) та специфічності (від 84 % до 94 %) до когнітивних порушень при РС [6—9]. Однак залишаються ключові прогалини знань та методологічні обмеження, пов'язані з розумінням та вимірюванням когнітивного дефіциту при РС [6, 7]. Зокрема, в більшості тестів з ефективності обробки інформації, що оцінюється за кількістю правильних відповідей, наданих протягом чітко обмеженого часу, складно з'ясувати, з чим насправді є пов'язаною низька ефективність: з помилками через зниження якісних/кількісних показників робочої пам'яті або з браком часу через зниження швидкості обробки інформації. Окрім того, здебільшого є можливість викривлення результатів когнітивного тестування внаслідок опосередкованого або безпосереднього впливів певних чинників, як-от психоемоційний стан пацієнта, втома, зорові/моторні порушення, когнітивна стомлюваність та здатність до перемикання.

У питаннях дослідження справжніх причин змін когнітивної ефективності, врахування впливів на результати тестування пацієнтів з РС достатньо інформативним є створений нами набір тестів для комп'ютеризованої оцінки когнітивної ємності і здатності до перемикання (Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability (cSACCAS)) [11, 12], який складається з Опитувальника самопочуття (General Wellbeing Questionnaire (GWQ)) та 8-ми психометричних тестів, що охоплюють найбільш вразливі при РС когнітивні домени (увага, швидкість обробки інформації, вербальна та візуальна робоча пам'ять, візуально-просторове сприйняття/обробка, виконавча функція). Окрім якості (правильно/неправильно) кожної реакції/дій/вибору, cSACCAS дозволяє з точністю до 5×10^{-4} с виміряти її кількісні характеристики. Можливість автоматично фіксувати кількість та якість

відповідей у встановлених часових межах дозволяє не обмежувати пацієнта у часі, що, по-перше, зменшує стресогенність тестування, по-друге, дозволяє з'ясувати причину змін ефективності.

Нейрокогнітивне тестування за допомогою cSACCAS було проведено 25 пацієнтам з РС (серед них 17 жінок) віком від 23 до 52 років (середній вік — $34,14 \pm 2,13$ роки) та 25 практично здоровим особам (серед них 15 жінок) віком від 20 до 55 років (середній вік — $31,80 \pm 2,60$ років) (група контролю (ГК)). Було також проведено оцінювання рівня тривоги/депресій за допомогою опитувальника Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та рівня втоми за допомогою Модифікованої шкали впливу втоми Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).

Для встановлення нейрофізіологічних корелятів когнітивного функціонування пацієнтам з РС було проведено дослідження когнітивних викликаних потенціалів (КВП) за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу «Нейроком Про» (виробництва «ХАІ-Медика», Україна) від 21 електроду, що були розташовані згідно з Міжнародною системою «10—20» (Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, Oz). У тестуванні використовували візуальні стимули у odd-ball парадигмі: 300 проб з тривалістю стимулу 150 с, з псевдовипадковим порядком (період слідування — $1,4 \pm 15$ %). Процедуру накопичення проводили після автоматичного видалення артефактів за методом ICA (Independent component analysis). КВП реєстрували у смузі частот 0,5—75 Гц, з епохою аналізу у 1200 мс (150 мс — до подання стимулу, 150 мс — під час стимулу, 900 мс — після стимулу), якість накопичення — від 70 % та більше. Виокремлювали кількісні показники основних компонентів КВП (P1, N1, P2, N2, P3): латентний період (ЛП) (мс) та амплітуду (мкВ), що вимірювали як міжпікову амплітуду.

Статистичне оброблення результатів нейрофізіологічних, нейрокогнітивних та психометричних досліджень проведено за допомогою описової статистики, коефіцієнта Шапіро — Уїлка, *t*-критерія Стьюдента, кореляційного аналізу Спірмена. Для виокремлення груп за отриманими показниками використовували статистичний метод AMCASIDD [13]. Для оцінювання КВП за індивідуальними та усередненими по групі величинами КВП-дані обробляли за допомогою комп'ютерного додатку «Visualization, Aggregation, Estimation of EEG» (VisAgEs EEG) [14].

Для дослідження внеску в ефективність обробки інформації певних чинників, як-от зміна швидкості обробки, робочої пам'яті, рівня уваги, психоемоційного стану, моторної швидкості, а також оцінювання когнітивної гнучкості, було використано результати 5 тестів з набору cSACCAS: Simple Action Speed Test (SAST) [12], таблиці Шульте, тест Струпа (Stroop Color and Word Test, SCWT), розширений тест дзвоників (Bells Expanded Test, BET), Direct and Inverse Conversion Test (DICT) [12].

Дослідження щільності розподілу показників тестування пацієнтів з РС виявило три центри тяжіння з істотною відмінністю середнього одного від одного, що дозволило поділити цих пацієнтів на три групи. За віком пацієнти виокремлених груп не відрізнялися, але рівень інвалідності за балою Expanded Disability Status Scale (EDSS) в 1-й групі був меншим, ніж у 2-й та 3-й групах на 1,5 ($p < 0,01$) та 3 бали ($p < 0,01$) відповідно; в 2-й групі — на 1,5 бала меншим, ніж у 3-й групі ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристики виокремлених груп пацієнтів з розсіяним склерозом

Група	Вік, років	Тривалість хвороби	EDSS, бал	MFIS	HADS, бал	
					депресія	тривога
1 (n = 8)	35,38 ± 1,59	9,38 ± 3,36	2,50 ± 0,40	28,00 ± 6,41	4,13 ± 1,23	7,00 ± 1,13
2 (n = 11)	36,00 ± 1,80	8,18 ± 1,78	4,05 ± 0,21*	39,78 ± 7,83	5,45 ± 1,06	8,50 ± 0,93
3 (n = 6)	34,67 ± 2,95	12,83 ± 1,68***2	5,50 ± 0,50*1	25,83 ± 7,88	3,33 ± 1,54	4,83 ± 1,30

Примітка. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$ — відмінність від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,01$; ² — $p < 0,05$ — відмінність від 2-ї групи; n — кількість пацієнтів

За результатами GWQ, процес тестування не вплинув на настрій, відчуття втоми, тривоги, роздратування, фізичний стан пацієнтів та здорових осіб (табл. 2). На початку тестування пацієнти 1-ї групи вірогідно не відрізнялися за GWQ від ГК, пацієнти 2-ї групи мали гірший настрій ($p < 0,05$), були більш стривоженими (див. табл. 1, 2), пацієнти 3-ї групи мали найгірше фізичне самопочуття, але найнижчий рівень тривоги, що підтверджують дані HADS (див. табл. 1, 2). У пацієнтів з РС бали депресії та тривоги за HADS значущо корелювали з балом настрою ($r = -0,77$ та $r = -0,69$ відповідно), стривоженості ($r = 0,62$ та $r = 0,69$ відповідно), роздратованості ($r = 0,52$ та $r = 0,68$ відповідно). Перед тестуванням, як і після його закінчення, фізичне самопочуття у здорових осіб

було міцно пов'язаним з настроєм ($r = 0,86$ та $r = 0,81$ відповідно) та втомою ($r = -0,70$ та $r = -0,50$ відповідно). У пацієнтів бал втоми за GWQ корелював з балом фізичного самопочуття як на початку тестування, так і наприкінці ($r = -0,52$ та $r = -0,68$ відповідно), а бали фізичного самопочуття та настрою мали значний зв'язок тільки наприкінці тестування ($r = 0,32$ та $r = 0,61$ відповідно). Загальний бал втоми за MFIS значущо корелював з балом втоми за GWQ ($r = 0,66$), меншим був коефіцієнт кореляції між балом соматичної підшкали MFIS та балом фізичного самопочуття за GWQ ($r = -0,54$). Отже, кореляційний аналіз продемонстрував, що Опитувальник самопочуття cSACCAS дозволяє дослідити вплив втоми, психоемоційного та фізичного стану на результати тестування.

Таблиця 2. Бал самооцінки за Опитувальником самопочуття (GWQ)

Група	Режим	Фізичний стан	Настрій	Втома	Тривога	Роздратування
ГК (n = 25)	GWQ1	79,36 ± 4,45	82,16 ± 3,48	20,12 ± 4,07	17,84 ± 4,35	10,84 ± 3,45
	GWQ2	78,36 ± 4,53	84,68 ± 3,27	17,08 ± 3,69	12,04 ± 2,50	8,72 ± 2,73
1 (n = 8)	GWQ1	79,38 ± 4,00	80,63 ± 6,95	24,38 ± 10,59	23,63 ± 9,57	17,75 ± 8,84
	GWQ2	81,88 ± 3,96	84,50 ± 5,98	19,13 ± 9,56	20,00 ± 9,71	16,88 ± 9,39
2 (n = 11)	GWQ1	64,09 ± 8,26	61,27 ± 8,51*	31,82 ± 7,46	30,91 ± 6,99	12,36 ± 3,96
	GWQ2	63,82 ± 6,86*	64,27 ± 9,31*	29,64 ± 5,95	24,91 ± 6,45	14,82 ± 5,58
3 (n = 6)	GWQ1	54,00 ± 9,98*	78,50 ± 9,55	45,83 ± 10,28	9,17 ± 4,66 ¹	8,33 ± 5,71
	GWQ2	66,00 ± 11,66	79,33 ± 9,52	29,33 ± 14,86	7,33 ± 5,14 ²	8,17 ± 5,94

Примітка. * — $p < 0,05$ — відмінність від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,01$; ² — $p < 0,05$ — відмінність від 2-ї групи; GWQ1 — на початку тестування; GWQ2 — наприкінці тестування

Вірогідної різниці між показниками SAST на початку та наприкінці тестування виявлено не було (табл. 3). Від здорових осіб пацієнти 1-ї групи вірогідно відрізнялися за моторною швидкістю ($p < 0,05$), а пацієнти з 2-ї та 3-ї групи — за усіма показниками SAST: час простої реакції був більшим у 1,5 та 2 рази відповідно, час реакції локалізації — на 40 % та 53 % відповідно, моторна швидкість була меншою

на 32 % та 45 % відповідно (див. табл. 3). У контрольній групі не було виявлено кореляції між моторною швидкістю та часом відповіді у досліджених тестах. У пацієнтів з РС час простої реакції корелював тільки з часом відповіді у тестах, більшою мірою пов'язаних з увагою та швидкістю обробки SCWT (на різних етапах — від $r = 0,51$ до $r = 79$), DICT (на різних етапах — від $r = 0,65$ до $r = 74$).

Таблиця 3. Показники SAST

Група	Режим	Час простої реакції, мс	Час реакції локалізації, мс	Моторна швидкість, пікс/мс
ГК (n = 25)	SAST1	495,66 ± 23,13	11144,40 ± 587,15	1,53 ± 0,10
	SAST2	523,38 ± 47,09	11330,48 ± 547,53	1,51 ± 0,13
1 (n = 8)	SAST1	486,43 ± 31,50	11836,50 ± 251,40	1,27 ± 0,04 ¹
	SAST2	489,34 ± 19,95	11226,88 ± 163,49	1,33 ± 0,05 ¹
2 (n = 11)	SAST1	729,45 ± 45,30*	15685,91 ± 1205,36*	1,08 ± 0,11**
	SAST2	741,18 ± 45,30*	14533,18 ± 612,61*	1,13 ± 0,07**
3 (n = 6)	SAST1	998,60 ± 167,76*	17111,00 ± 468,99*	0,96 ± 0,06*
	SAST2	942,12 ± 64,21*	17184,67 ± 594,92*	0,89 ± 0,06*

Примітка. * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$ — відмінність від контролю та від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,05$ — відмінність від контролю

У випадку тестів з акцентом на візуально-просторове сприйняття/обробку (таблиці Шульте, ВЕТ) величина коефіцієнта кореляції між моторною швидкістю та часом відповіді у досліджених тестах варіювала у межах від 0,20 до 0,50. Так само, як і у випадку показників SAST, величина коефіцієнта кореляції між часом відповіді у тестах залежала від їхньої орієнтованості на оцінку певного когнітивного домену. Час пошуку символів у таблицях Шульте значущо корелював з аналогічним показником у ВЕТ1 ($r = 0,84$), ВЕТ2 (від $r = 0,79$), DICT LD ($r = 0,84$), DICT DL ($r = 0,82$), а швидкість надання відповіді у SCWT значущо корелювала тільки зі швидкістю кодування в DICT (на різних етапах від $r = 0,63$ до $r = 0,81$).

Результативність виконання пацієнтами в кожному з досліджених тестів становила понад 90 %, але пацієнти

2-ї та 3-ї груп для успішного виконання завдань потребували більше часу для кодування/вибору/пошуку (табл. 4, 5).

Таблиця 4. Середній час відповіді у SCWT

Група	Монохромні слова	Кольорові фігури	Кольорові слова
ГК ($n = 25$)	0,97 ± 0,02	1,01 ± 0,04	1,30 ± 0,07
1 ($n = 8$)	1,07 ± 0,03	1,03 ± 0,04	1,42 ± 0,12
2 ($n = 11$)	1,25 ± 0,05* ¹	1,29 ± 0,06** ¹	1,82 ± 0,12*
3 ($n = 6$)	1,52 ± 0,08**	1,56 ± 0,10**	2,17 ± 0,17*

Примітка. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — відмінність від контролю та від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,01$ — відмінність від 3-ї групи

Таблиця 5. Середній час кодування/пошук символу

Група	Таблиці Шульте, с	DICT, с		ВЕТ, с	
		LD	DL	1	2
ГК ($n = 25$)	1,48 ± 0,07	2,45 ± 0,12	2,78 ± 0,09	3,10 ± 0,22	3,22 ± 0,29
1 ($n = 8$)	1,65 ± 0,14	2,91 ± 0,15	3,15 ± 0,18	3,16 ± 0,26	3,8 ± 0,43
2 ($n = 11$)	2,20 ± 0,17*	3,77 ± 0,16**	4,15 ± 0,16***	4,24 ± 0,51*	5,78 ± 0,78*
3 ($n = 6$)	3,19 ± 0,19** ¹	5,38 ± 0,23** ²	6,19 ± 0,49** ²	6,38 ± 0,71** ¹	7,84 ± 0,48** ¹

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,01$ — відмінність від контролю та від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,05$; ² — $p < 0,001$ — відмінність від 2-ї групи

Відрізнялися пацієнти різних груп також за «коефіцієнтом справжньої помилки» (k_{rm}), що оцінює співвідношення часу неправильних відповідей до часу правильних реакцій. Висока швидкість неправильної відповіді ($k_{rm} < 0,5$) була зумовленою неуважністю та/або утрудненням гальмування реакції відповіді (табл. 6). При зміні на 2-му етапі умов завдання спостерігалось збільшення «коефіцієнта справжньої помилки», що свідчило про наявність труднощів з когнітивним перемиканням, яке посилювало проблему низького контролю дій. З підвищенням складності завдання у пацієнтів, на відміну від здорових осіб, спостерігалось збільшення кількості

«справжніх помилок», час реалізації яких не відрізнявся або перевищував цей показник правильної реакції. Великі величини «коефіцієнта справжньої помилки» ($k_{rm} > 0,5$), зазвичай, є пов'язаними з порушенням пам'яті або нерозумінням завдання [15].

Статистичний аналіз даних КВП підтвердив наявність вірогідних відмінностей між групами, виокремленими за показниками cSACCAS. У пацієнтів 2-ї та 3-ї групи фіксувалося збільшення ЛП та зменшення амплітуди N2-компонента (табл. 7), що свідчило про наявність проблеми з фокусуванням уваги на стимулі та про уповільнення оцінювання модальності стимулу [16, 17].

Таблиця 6. Коефіцієнт «справжньої помилки»

Група	DICT		SCWT		
	LD	DL	MC	КФ	КС
ГК ($n = 25$)	0,18 ± 0,06	0,20 ± 0,05	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,02	0,28 ± 0,09
1 PC ($n = 8$)	0,35 ± 0,13	0,20 ± 0,09	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,62 ± 0,10* ¹
2 PC ($n = 11$)	0,28 ± 0,09	0,37 ± 0,09	0,00 ± 0,00	0,26 ± 0,09* ¹	0,59 ± 0,17*
3 PC ($n = 6$)	0,19 ± 0,10	0,32 ± 0,12	0,00 ± 0,00	0,53 ± 0,33* ¹	0,66 ± 0,20

Примітка. * — $p < 0,05$ — відмінність від контролю; ¹ — $p < 0,05$ — відмінність від 1-ї групи

Таблиця 7. Амплітуда та латентний період максимального піку N2-, P3-компонентів КВП

Група	N2-компонент		P3-компонент	
	ЛП, мс	Амплітуда, мкВ	ЛП, мс	Амплітуда, мкВ
1 ($n = 8$)	252,00 ± 8,37	7,89 ± 2,16	355,50 ± 8,92	14,40 ± 2,00
2 ($n = 11$)	280,89 ± 7,96*	2,98 ± 0,70*	408,67 ± 28,09*	7,94 ± 0,87**
3 ($n = 6$)	298,33 ± 18,25**	3,38 ± 0,74*	452,33 ± 27,99**	5,47 ± 1,50**

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — відмінність від 1-ї групи

Аналогічно відрізнялися пацієнти різних груп за показниками P3-компонента, що відбивають різницю або у перебігу процесу зіставлення пред'явленого

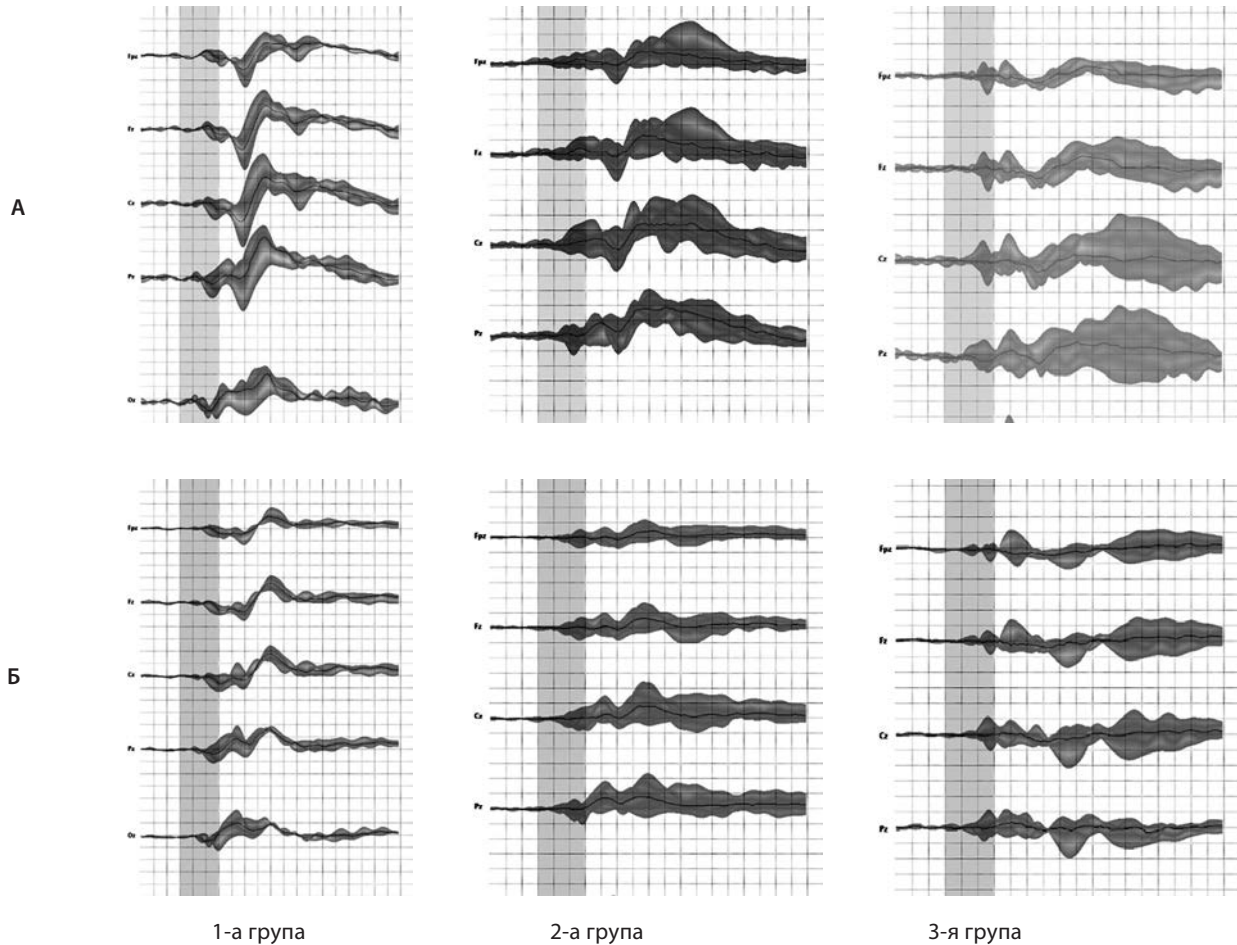
стимулу зі зразком, що зберігається у робочій пам'яті, або у швидкості трансформації рішення про класифікацію стимулу у рішення про дію [17]. Тривала затримка

компонентів N2, P3 та зменшення їхньої амплітуди при РС є пов'язаними з порушеннями когнітивних функцій, як-от увага, обробка інформації, робоча пам'ять, виконавчі функції [16—18]. У нашому дослідженні ЛП та амплітуда P3 корелювали з ЛП N2-компонента ($r = 0,58$ та $r = -0,53$ відповідно), ЛП N2 корелював з часом вибору у SCWT ($r = 0,62$), DICT ($r = 0,56$), а амплітуда P3 — з часом відповіді у таблицях Шульте ($r = -0,52$), SCWT ($r = -0,62$) та DICT ($r = -0,53$).

За даними літератури, зменшення амплітуди та/або ЛП P3-компонента КВП у широкому часовому діапазоні (200—600 мс), що спостерігається при РС, відбиває труднощі з підтримкою постійної уваги, потрібної

для оцінення модальності подразника та/або з уповільненням швидкості цього оцінення, зокрема через порушення робочої пам'яті [19, 20]. Відсутність значущих відмінностей між величинами ЛП N1 у групах пацієнтів з РС свідчила, що тривалі ЛП N2-, P3-компонентів не були наслідком зниження пильності або порушення сприйняття [18].

Пацієнти різних груп також відрізнялися за локалізацією максимального піку P3: у 1-й групі — у центральній зоні, у 3-й групі — у центрально-тім'яній зоні, у 2-й групі — у лобовій, центральній татім'яній зонах величини цього показника вірогідно не відрізнялися (рисунок).



КВП пацієнтів з РС на значущий (А) та індіферентний (Б) стимул: графіки групових діапазонів часово-амплітудної розгортки КВП

Крутизна піку P3 та площа під кривою свідчили, що уповільнення прийняття рішення у пацієнтів 3-ї групи, окрім низької швидкості когнітивних процесів, є пов'язаним з порушенням робочої пам'яті [21].

Між величинами когнітивної та загальної втоми за MFIS та КВП-корелятами пильності та уваги (N1, N2) кореляції виявлено не було, проте бали когнітивної та загальної втоми за MFIS мали сильний зв'язок з КВП-корелятом швидкості когнітивних процесів під час зіставлення та прийняття рішення — ЛП P3 ($r = -0,62$ та $r = -0,68$).

Отже, було показано, що в обстежених пацієнтів певні результати тестування були пов'язаними з чинниками некогнітивного характеру. Зокрема, швидкість моторної реакції більшою мірою впливала на час від-

повіді під час оцінювання уваги та швидкості обробки інформації, ніж візуально-просторової орієнтації, а втома більшою мірою впливала на швидкість зіставлення та прийняття рішення, ніж на увагу. У 44 % випадків час відповіді у тестах збільшувало уповільнення оцінювання модальності стимулу, у 24 % випадків тривала затримка відповіді, окрім низької швидкості когнітивних процесів, була пов'язаною з порушенням робочої пам'яті.

Отримані в дослідженні результати підтверджують значущість комплексного підходу для розуміння причин змін когнітивної ефективності. Адекватне оцінювання когнітивних порушень при розсіяному склерозі має бути скорегованим на поточний психоемоційний та фізичний стан пацієнта. Це є принципово важливим для планування напрямку та форм дієвих нейрореабілітаційних

заходів при РС. Тому проведення загальноприйнятих тестів, спрямованих на виявлення наявності когнітивних порушень при РС, варто доповнювати застосуванням інструментів, що використовують підхід, реалізований у cSACCAS. Його використання для дослідження причин когнітивної дисфункції пацієнтів з РС дозволяє оцінити опосередкований вплив психоемоційного стану та втоми за допомогою опитувальника самопочуття, виключити безпосередній вплив зорових/моторних порушень шляхом комп'ютеризованого тестування, врахувати вплив когнітивного стомлювання та здатності до перемикання спираючись на комбінований та багатоетапний характер кожного з тестів.

Список літератури

- DiGiuseppe G., Blair M., Morrow S. A. Prevalence of cognitive impairment in newly diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis // *Int. J. MS Care* 2018. Vol. 20. P. 153—157. DOI: 10.7224/1537-2073.2017-029.
- Vanotti S., Caceres F. J. Cognitive and neuropsychiatric disorders among MS patients from Latin America // *MSJ Exp. Trans. Clin.* 2017. Vol. 3, no. 3. DOI:10.1177/205521731717508.
- Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis — A systematic review and meta-analysis / A. Johnen, N. C. Landmeyer, P. C. Bürkner [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. Vol. 83. P. 568—578. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005.
- Cognitive decline in Multiple Sclerosis patients / E. Koutsouraki, T. Kalatha, E. Grosi [et al.] // *Hell. J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 22. P. 75—81. PMID: 30877725.
- Clemens L., Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018. Vol. 26. P. 183—191. DOI: 10.1016/j.msard.2018.09.018.
- Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care / R. Kalb, M. Beier, R. H. B. Benedict [et al.] // *Mult. Scler. J.* 2018. Vol. 24, no. 13. P. 1665—1680. DOI: 10.1177/1352458518803785.
- Macías Islas M. A., Ciampi E. Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview // *Biomedicine*. 2019. Vol. 7, no. 1. P. 22. DOI: 10.3390/biomedicine7010022.
- Hansen S., Lautenbacher S. Neuropsychological assessment in multiple sclerosis // *Neuropsychologie*. 2017. Vol. 28, no. 2. P. 117—148. DOI: <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000197>.
- Grzegorski T., Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis — a review of current knowledge and recent research // *Rev. Neurosci.* 2017. Vol. 28, no. 8. P. 845—860. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0011.
- Brain functional and effective connectivity underlying the information processing speed assessed by the Symbol Digit Modalities Test / P. H. R. Silva, C. T. Spedo, C. R. Baldassarini [et al.] // *Neuroimage*. 2019. Vol. 184. P. 761—770. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.09.080.
- A. c. 93527 України. Комп'ютерна програма «Додаток Computerized Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability Екосистеми програмних компонентів POTESMANU» («POTESMANU cSACCAS») / Д. О. Кутіков (Україна). № 93527; заявл. 23.09.2019; реєстр. 29.10.2019; опубл. 27.11.2019, Бюл. Автор. право і суміжні права № 55. С. 576.
- Kutikov D.O., Kizurina J.V., Nikishkova I. M. Assessment of cognitive changes in multiple sclerosis with the computerized direct and inverse conversion test // *Фундаментальная наука в современной медицине: Сб. материалов сателлит. дистанц. научн.-практ. конф. Минск : Изд-во Белорус. гос. мед. ун-та, 2020. С. 78—83.*
- A. c. 82981 України. Комп'ютерна програма «Automatic Method Complex for Analysis of Samples with Irregular Distribution of Densities» («Комп'ютерна програма AMCASIDD») / Д. О. Кутіков, Ю. В. Кізіуріна (Україна). № 82981; заявл. 17.09.2018; реєстр.

20.11.2018; опубл. 25.01.2019, Бюл. Автор. право і суміжні права № 51. С. 445—446.

14. A. c. 86616 України. Комп'ютерна програма «Visualization, Aggregation, Estimation of EEG» («VisAgEs EEG») / Д. О. Кутіков (Україна). № 86616; заявл. 19.02.2019; реєстр. 07.03.2019; опубл. 26.04.2019, Бюл. Автор. право і суміжні права № 52. С. 1044.

15. Нікішкова І. М., Міщенко В. М., Кутіков Д. О. Чутливість когнітивних доменів до тягаря хвороби малих судин головного мозку // *Український вісник психоневрології*. 2019. Т. 27, вип. 1 (98). С. 20—26.

16. Patel S. H., Azzam P. N. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential // *Int. J. Med. Sci.* 2005. Vol. 2, no. 4. P. 147—154. DOI: 10.7150/ijms.2.147.

17. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // *Clin Neurophysiol.* 2007. Vol. 118, no. 10. P. 2128—2148. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.

18. Event-related potentials and cognitive performance in multiple sclerosis patients with fatigue / A. Pokryszko-Dragan, M. Zagrajek, K. Slotwinski [et al.] // *Neurol Sci.* 2016. Vol. 37. P. 1545—1556. DOI: 10.1007/s10072-016-2622-x.

19. A high-density ERP study reveals latency, amplitude, and topographical differences in multiple sclerosis patients versus controls / R. Whelan, R. Loneran, H. Kiiski [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2010. Vol. 121, no. 9. P. 1420—1426. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.03.019.

20. Only low frequency event-related EEG activity is compromised in multiple sclerosis: insights from an Independent component clustering analysis / H. Kiiski, R. B. Reilly, R. Loneran [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, no. 9. e45536. DOI: 10.1371/journal.pone.0045536.

21. Levi-Aharoni H., Shriki O., Tishby N. Surprise response as a probe for compressed memory states // *PLOS Computational Biology*. 2020. Vol. 16, no. 2. e1007065. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007065.

Надійшла до редакції 30.06.2020

НІКІШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник; провідний науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

КУТІКОВ Дамір Олександрович, лаборант відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: damirkut@gmail.com

КУТІКОВ Олександр Євгенович, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник; учений секретар ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: akutikov@ukr.net

КІЗІЮРІНА Юлія Віталіївна, студентка 6-го курсу медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: juliibox@gmail.com

NIKISHKOVA Iryna M., MSc, PhD (Biological Sciences), Associate Professor; Leading Researcher of the Department of Autoimmune and Degenerative Disease of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine» State Institution («INPN of the NAMS of Ukraine» SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

KUTIKOV Damir O., CMCT, Research Laboratory Assistant of the Department of Autoimmune and Degenerative Disease of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the «INPN of the NAMS of Ukraine» SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: damirkut@gmail.com

KUTIKOV Oleksandr Ye., MSc, PhD (Biological Sciences), Associate Professor; Academic Secretary of the «INPN of the NAMS of Ukraine» SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: akutikov@ukr.net

KIZURINA Julia V., CMCT, Student of 6th year of the School of Medicine of the V. N. Karazin's Kharkiv State University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: juliibox@gmail.com