

І. М. Нікішкова, В. М. Мищенко, Д. О. Кутіков

ЧУТЛИВІСТЬ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ДО ТЯГАРЯ ХВОРОБИ МАЛИХ СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

И. Н. Никишкова, В. Н. Мищенко, Д. А. Кутиков

Чувствительность когнитивных функций к бремени болезни малых сосудов головного мозга

I. M. Nikishkova, V. M. Mishchenko, D. O. Kutikov

Sensitivity of cognitive functions to the burden of cerebral small vessel disease

Хвороба малих судин (ХМС) головного мозку є однією з головних причин когнітивного зниження. Кількість та якість МРТ-ознак хвороби може впливати на профіль залучення до патологічних змін різних когнітивних доменів.

З 50 пацієнтів (зокрема 30 жінок) віком від 45 до 72 років (середній вік $62,05 \pm 1,46$ роки) з МРТ-ознаками патології малих судин головного мозку та без інсульту в анамнезі було сформовано основну групу (ОГ), в якій за шкалою «загального бала за ХМС мозку» було виокремлено 2 підгрупи: з тягарем хвороби у 1—2 бали (20 пацієнтів), у 3—4 бали (20 пацієнтів). До групи контролю (ГК) було включено 20 практично здорових осіб (зокрема 12 жінок) віком від 48 до 76 років (середній вік: $57,36 \pm 3,79$ років). В обох групах було досліджено стан когнітивних функцій шляхом комп'ютерного нейрокогнітивного тестування (КНТ) на планшетному комп'ютері з тач-екраном за допомогою батареї тестів Tempus Test Set, що складалася з тестів «odd-ball», «Go/NoGo», флангової задачі, кольорового та цифрового тестів Струпа; тесту безперервного впізнання. Для дослідження нейрофізіологічних складових когнітивного функціонування під час виконання завдань «odd-ball» тесту в обох групах було вивчено показники когнітивних викликаних потенціалів (КВП).

Результати КНТ та КВП продемонстрували чутливість до тягаря ХМС мозку, яка проявилася у тенденції до зниження ефективності проходження тестів і збільшення кількості уражених когнітивних функцій зі збільшенням бала за шкалою хвороби. Найбільш вразливі до ХМС мозку і чутливі до тягаря хвороби були увага (пильність, селективність, концентрація, утримання), швидкість оброблення інформації та виконавська функція (когнітивна гнучкість, планування і контроль дій). Відчутний внесок у когнітивні зміни при ХМС мозку робить емоційна складова. Для пацієнтів з ХМС мозку КНТ з використанням планшетного комп'ютера з тач-екраном є точним, швидким та економічним методом оцінки та моніторингу когнітивних порушень.

Ключові слова: хвороба малих судин головного мозку, тягар хвороби, когнітивні функції, комп'ютерне нейрокогнітивне тестування (КНТ)

Болезнь малых сосудов (БМС) головного мозга — одна из основных причин когнитивного снижения. Количество и качество МРТ-признаков болезни может влиять на профиль разных когнитивных доменов, вовлеченных в патологические изменения.

Из 50 пациентов (в том числе 30 женщин) в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст $62,05 \pm 1,46$ года) с МРТ-признаками патологии малых сосудов головного мозга и без инсульта в анамнезе была сформирована основная группа (ОГ), в которой в соответствии со шкалой «общего балла по БМС мозга» было выделено 2 подгруппы: с бременем болезни в 1—2 балла (20 пациентов) и в 3—4 балла (20 пациентов). В группу контроля (ГК) было включено 20 практически здоровых лиц (в том числе 12 женщин) в возрасте от 48 до 76 лет (средний возраст: $57,36 \pm 3,79$ лет). В обеих группах исследовано состояние когнитивных функций путем компьютерного нейрокогнитивного тестирования (КНТ) на планшетном компьютере с тач-экраном с помощью батареи тестов Tempus Test Set, состоявшей из тестов «odd-ball», «Go/NoGo», фланговой задачи, цветного и цифрового тестов Струпа, теста непрерывного узнавания. Для исследования нейрофизиологических составляющих когнитивного функционирования во время выполнения заданий «odd-ball» теста в обеих группах были изучены показатели когнитивных вызванных потенциалов (КВП).

Результаты КНТ и КВП продемонстрировали чувствительность к бремени БМС мозга, проявившуюся в тенденции к снижению эффективности прохождения тестов, увеличению числа пораженных когнитивных функций с увеличением балла по шкале болезни. Наиболее уязвимыми к БМС мозга и чувствительными к бремени болезни были внимание (бдительность, селективность, концентрация, удержание), скорость обработки информации и исполнительская функция (когнитивная гибкость, планирование и контроль действий). Ощутимый вклад в когнитивные изменения при БМС мозга вносит эмоциональная составляющая. Для пациентов с ХМС мозга КНТ с применением планшетного компьютера с тач-экраном — точный, быстрый и экономичный метод оценки и мониторинга когнитивных нарушений.

Ключевые слова: болезнь малых сосудов головного мозга, бремя болезни, когнитивные функции, компьютерное нейрокогнитивное тестирование

The cerebral small vessel disease (cSVD) is one of the main causes of cognitive decline. The quantity/quality of MRI-sings of the disease can affect the profile of different cognitive domains involved in pathological changes.

The main group (MG) consisted of 50 patients (including 30 women) aged 45 to 72 years (mean age 62.05 ± 1.46 years) with MRI signs of cSVD and without history of stroke. The MG was divided into 2 subgroups according to the scale of the "total score for the cSVD": 1st with patients ($n = 20$) with 1—2 points of the cSVD burden, and 2nd with patients ($n = 20$) with 3—4 points of the cSVD burden. The control group (CG) consisted of 20 practically healthy persons (including 12 women) aged 48—76 years (mean age 57.36 ± 3.79 years). In both groups, the state of cognitive functions was studied by means of computer neurocognitive testing (CNT) on a tablet personal computer (PC) with a touch-screen with using of Tempus Test Set battery consisted of "odd-ball" task, Go/NoGo task, Eriksen Flanker task, Stroop effect, Numerical Stroop effect, continuous recognition task. To investigate the neurophysiological components of cognitive functioning during the performance of odd-ball tasks in both groups, cognitive-induced event-related potentials (ERP) were studied.

The results of CNT and ERP showed a sensitivity to the burden of cSVD. This sensitivity was manifested in a tendency to decrease the efficiency of passing of tests and increase of the amount of affected cognitive functions with an increase in the score of the cSVD scale. Attention (vigilance, selectivity, concentration, retention), information processing speed, and executive functions (cognitive flexibility, planning and control of actions) were a most vulnerable to the cSVD and a sensitive to the cSVD burden. The emotional component contributes substantially to the cognitive changes in cSVD. For patients with cSVD, the CNT by means of a tablet PC with a touch screen is an accurate, fast, cost-effective method for assessing and monitoring of cognitive impairment.

Key words: cerebral small vessel disease, burden of disease, cognitive functions, computerized neurocognitive testing

Хвороба малих судин (ХМС) головного мозку є однією з головних причин судинних когнітивних порушень різного ступеня тяжкості [1—4], які не пов'язані зі старінням, мають поширеність серед хворих з ХМС мозку до 80,19 % ($p < 0,0001$), у 98,05 % випадків ($p < 0,0001$) проявляються ознаками лобової дисфункції [5, 6]. За даними літератури і власних досліджень, при ХМС мозку спостерігається ураження різних когнітивних доменів залежно від ступеня когнітивного зниження [6—8]. На стадії недементних когнітивних розладів для судинних когнітивних порушень характерним є відносна збереженість пам'яті на тлі зниження концентрації уваги, швидкості оброблення інформації, прийняття рішення, а також порушення функцій планування та контролю [1, 2]. Наявність зв'язку когнітивних порушень при ХМС мозку з тягарем хвороби (збільшення на 1 бал тягара ХМС мозку призводить до зниження когнітивної продуктивності за шкалами MoCA і FAB в середньому на 1—1,5 бала, $p < 0,0001$) [5, 6] дозволяє очікувати, що кількість та якість МРТ-ознак хвороби може впливати на профіль залучення когнітивних доменів до патологічних змін.

Для встановлення особливостей дисфункції вразливих до ХМС мозку когнітивних доменів було проведено комп'ютерне нейрокогнітивне тестування (КНТ) 50 пацієнтам (зокрема 30 жінок) віком від 45 до 72 років (середній вік $62,05 \pm 1,46$ роки) з МРТ-ознаками ХМС мозку та без інсульту в анамнезі (основна група — ОГ). За шкалою «загального бала за ХМС мозку» [9] в ОГ було виокремлено 2 підгрупи: з тягарем хвороби у 1—2 бали (20 пацієнтів) і у 3—4 бали (20 пацієнтів). До групи контролю (ГК) було включено 20 практично здорових осіб (зокрема 12 жінок) віком від 48 до 76 років (середній вік: $57,36 \pm 3,79$ років). КНТ проводили за допомогою додатку Tempus Test Set «Екосистеми програмних компонентів ROTesMANU» [10] для планшетного комп'ютера з тач-екраном. До складу батареї КНТ входили тести нейрокогнітивної хронометрії, які добре зарекомендували себе у комп'ютерному тестуван-

ні [11—13]: «odd-ball» тест (1975) [14] з 2-ма модифікаціями (зворотний «odd-ball», «Go/NoGo» (Go/NoGo task)) [15], флангова задача (Flanker task) (1974) [16], 3-етапний кольоровий тест Струпа (Stroop effect task) (1935) [17], 2-етапний цифровий тест Струпа (numerical Stroop effect task) (1982) [18]; тест безперервного впізнання (1975) [19]. Відповіді під час тестування приймалися через тач-екран шляхом натискання безпосередньо на графічний об'єкт (літера, слово, цифра, фігура). Час пред'явлення стимулу складав 1500 мс (у 2-му етапі кольорового тесту Струпа — 3000 мс). Для встановлення нейрофізіологічних особливостей проходження «odd-ball» тесту в обох групах було досліджено показники когнітивних викликаних потенціалів (КВП) з використанням 100 візуальних стимулів тривалістю 150 мс, які подавалися у псевдовипадковому порядку з періодом слідування $1,5 \text{ с} \pm 15 \%$; вірогідність цільового стимулу — 20—30 %. Реєстрацію КВП здійснювали за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу «Нейроком» («ХАІ-Медика», Україна) від 21 електрода, розташованого згідно з Міжнародною системою «10—20», у референціальному монтажі від додаткового референтного електрода (A0), з електродом заземлення на лобі [20]. Процедура накопичення проводили після автоматичного видалення артефактів за методом ICA (Independent component analysis) [21]. ВП реєстрували у смузі частот 0,5—75 Гц, з епохою аналізу у 1100 мс (100 мс до, 1000 мс після подання стимулу), якість накопичення — від 70 % і більше. Виокремлювали кількісні показники основних компонентів ВП (P1, N1, P2, N2, P3, N3): латентний період (мс), амплітуду (мкВ), що вимірювали як міжпікову амплітуду (для N1 — амплітуда за P1N1; для P3 — амплітуда за N2P3) [22]. Статистичне оброблення результатів тестування було проведено за допомогою *t*-критерію Стюдента.

Порівняльний аналіз результатів КНТ показав, що особи з ОГ проходили КНТ у середньому на 2 хвилини довше ($p < 0,05$), ніж контроль (12 хв. 12 с vs. 10 хв. 02 с) (табл. 1).

Таблиця 1. Загальний час проходження Tempus Test Set

Час виконання КНТ	Група контролю ($n = 20$)	Основна група ($n = 50$)	Підгрупи за тягарем ХМС мозку	
			1—2 бали ($n = 20$)	3—4 бали ($n = 20$)
Мінімальний, с	496,54	579,82	579,82	627,34
Максимальний, с	971,22	972,43	858,18	972,43
Середній ($M \pm m$), с	$601,84 \pm 36,21$	$721,20 \pm 20,45^*$	$711,88 \pm 19,80^*$	$736,11 \pm 39,64^*$

Примітка. Тут і далі: n — кількість пацієнтів; * — $p < 0,05$ — відмінність від ГК. Середні значення подано у форматі ($M \pm m$), де M — середнє арифметичне; m — стандартна похибка

Пацієнти з різним тягарем ХМС мозку вірогідно не відрізнялися між собою за швидкістю проходження Tempus Test Set. Частина пацієнтів з ОГ краще сприймали завдання, приймали рішення, реалізовували моторну частину реакції під час проходження складних тестів, тоді як у разі простих тестів вони проявляли неуважність та поспіх. На тлі зниження рівня пильності, зменшення контролю імпульсивності та проблеми з селективною увагою хворі з великим тягарем ХМС мозку демонстрували знижену

здатність до переключення/гальмування реакції, до відстеження та реагування на єдиний визначений стимул протягом певного часу. Більшість пацієнтів з ОГ заздалегідь запускали прості рухи, але пацієнти з 3—4-бальним тягарем хвороби або слабо контролювали ці рухи, що призводило до помилок при необхідності відмови від відповіді, або взагалі не розробляли зручний руховий стереотип (тримання рук наготові, закріплення пальців за літерами у певному порядку).

Ефективність безперервного впізнання в ОГ складала 49 %, що було на 25,6 % менш, ніж у ГК ($p < 0,05$), хоча пацієнти з тягарем хвороби у 1—2 бали вірогідно не відрізнялися за цим показником від здорових однолітків (табл. 2). Не впізнали одне з 5 слів у ГК 8 з 10 осіб (80,0 %), у ОГ — 48 з 50 осіб (96 %). За кількістю помил-

ково впізнаних слів групи не відрізнялися між собою (див. табл. 2), але у ГК, на відміну від ОГ, помилково обирали синоніми слів, які мали запам'ятати, що найімовірніше свідчило про неувважність. Збільшення тягара ХМС мозку вплинуло здебільшого на ефективність вибору відповіді, а не на її відміну.

Таблиця 2. Результати тесту безперервного впізнання

Група	Кількість пацієнтів, n	Відповідь		Відміна	
		правильна ($n = 5$)	неправильна	правильна ($n = 15$)	неправильна
Контроль	20	3,74 ± 0,23	1,36 ± 0,11	13,36 ± 0,78	1,66 ± 1,18
Основна, загалом	50	2,45 ± 0,26*	2,55 ± 0,26*	13,77 ± 0,36	2,23 ± 0,33
Підгрупи за тягарем ХМС мозку:					
1—2 бали	20	2,94 ± 0,28	2,06 ± 0,28	14,19 ± 0,38	1,88 ± 0,31
3—4 бали	20	2,30 ± 0,40*	2,70 ± 0,40*	12,80 ± 0,52	2,30 ± 0,60

Під час виконання 1-го (монохромного) етапу кольорового тесту Струпа ОГ вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялася від ГК за відсотком правильних відповідей (68,25 % vs. 82,25 %), за кількістю пропущених відповідей (рис. 1), за часом реалізації вибору відповіді (1 с 53 мс vs. 1 с 18 мс) (рис. 2). В обох групах помилкові відповіді та швидкість їх реалізації, яка у 2,5—3 рази перевищувала швидкість вибору правильних відповідей ($p > 0,001$), поєднувалися з імпульсивністю та неувважністю, а пропуски відповіді — із затримкою моторної реакції через втрату часу на пошук потрібної літери.

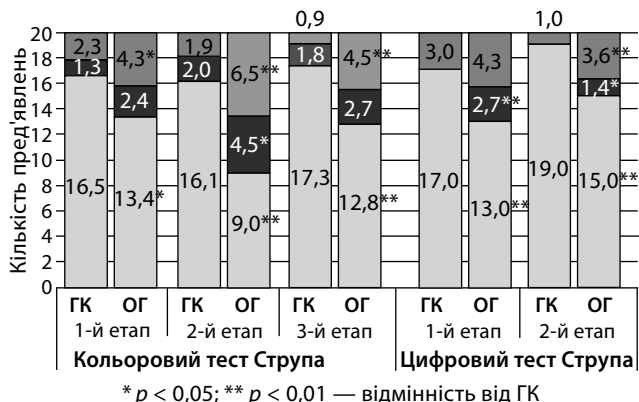


Рис. 1. Результати виконання тестів Струпа в основній (ОГ) та контрольній (ГК) групах

На 2-му (поліхромному) етапі тесту у контролі та ОГ час вибору правильної відповіді збільшився у середньому на 400—500 мс, а час помилкової — у 3—4 рази порівняно з 1-м етапом (див. рис. 2). Але у ГК це збільшення корелювало з високим рівнем правильних відповідей (до 85 %) на відміну від ОГ, у якій цей показник у середньому знизився до 45 % ($p > 0,01$). Окрім того, кількість неправильних та пропущених відповідей у ОГ була відповідно у 2 ($p < 0,05$) та 3 ($p < 0,01$) рази більшою, ніж у ГК. Різка відмінність між ефективністю тестування осіб ОГ у моно- та поліхромному етапах тесту Струпа є зумовленою відволіканням уваги на автоматичне чи-

тання слів, яке, зменшуючи її вільний обсяг, доступний для обробки інформації про колір, впливало на час обробки інформації. Тобто, пропуски пред'явлень у ОГ були пов'язані із затримкою моторної реакції через проблеми зі швидкістю оброблення інформації, а помилки — з порушенням селективності уваги.

При проходженні 3-го етапу тесту пацієнти з ОГ, порівняно з ГК, надали меншу кількість правильних відповідей (64,0 % vs. 86,70 %) ($p < 0,01$), у 5 разів частіше не встигали обрати відповідь ($p < 0,01$) (див. рис. 1). Як і при виконанні 1-го етапу тесту, час помилкових реакцій в обох групах був у декілька разів меншим, ніж час правильних відповідей ($p > 0,01$) (див. рис. 2). Тобто, в умовах зменшення складності завдання у осіб ОГ спостерігалось зниження концентрації та селективності уваги на тлі прискорення реакції вибору.

Під час виконання 1-го етапу цифрового тесту Струпа пацієнти з ОГ правильно розрізнили значення цифр у 65,1 % пред'явлень, що було на 20 % менше, ніж у контролі ($p > 0,01$) (див. рис. 1). Вибір цифр за розміром на 2-му етапі тесту Струпа в осіб ОГ був більш успішним, хоча за ефективністю вони знову поступилися ГК (77,25 % vs. 95,45 %) ($p < 0,01$) та спізнувалися з відповіддю у 15—20 % випадків ($p < 0,01$). Тобто, вибір цифр за значенням очікувано виявився складнішим для пацієнтів ОГ, ніж вибір за розміром; з другого боку, спрощення завдання призвело до зниження пильності.

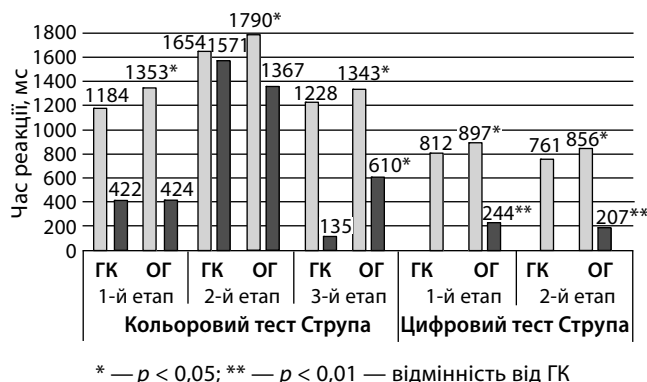


Рис. 2. Час реакції при виконанні тестів Струпа в основній та контрольній групах

Тягар ХМС мозку відбився на ефективності виконання тестів Струпа, особливо цифрової модифікації (рис. 3), але не позначився на швидкості правильних реакцій (рис. 4). Пацієнти з 3—4-бальним тягарем хвороби під час поліхромного етапу та при виборі цифрових значень правильно відповіли на таку ж саму кількість пред'явлень, на яку не встигли відповісти (див. рис. 2).

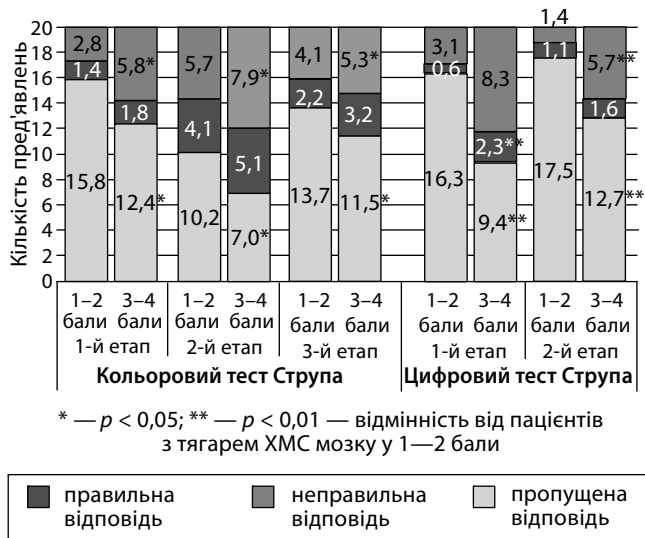


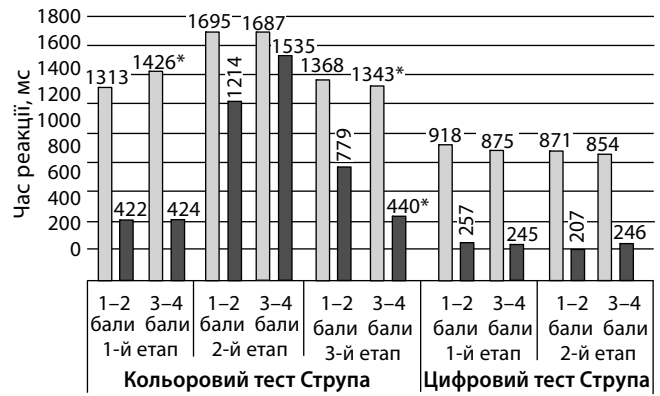
Рис. 3. Результати виконання тестів Струпа пацієнтами з різним тягарем ХМС мозку

Таблиця 3. Результати флангової задачі

Група	Параметри	Відповідь		Відмова від відповіді	
		правильна (n = 10)	неправильна	неправильна	правильна (n = 10)
Контроль (n = 20)	Відповідь, $M \pm t$	9,00 $\pm$ 0,34	1,00 $\pm$ 0,43	0,50 $\pm$ 0,48	9,65 $\pm$ 0,19
	Час реакції, мс	884,07 $\pm$ 39,00	600,83 $\pm$ 388,96	—	—
Основна (n = 50)	Відповідь, $M \pm t$	8,04 $\pm$ 0,35	2,08 $\pm$ 0,12	6,25 $\pm$ 0,80*	3,77 $\pm$ 0,90*
	Час реакції, мс	886,45 $\pm$ 32,89	408,17 $\pm$ 66,38	—	—
1—2 бали (n = 20)	Відповідь, $M \pm t$	8,24 $\pm$ 0,39	1,80 $\pm$ 0,18	5,45 $\pm$ 0,97*	4,90 $\pm$ 1,36*
	Час реакції, мс	874,41 $\pm$ 43,39	428,75 $\pm$ 101,43	—	—
3—4 бали (n = 20)	Відповідь, $M \pm t$	7,70 $\pm$ 0,34	2,40 $\pm$ 0,13*	7,40 $\pm$ 1,13*	2,56 $\pm$ 1,03*
	Час реакції, мс	908,91 $\pm$ 48,07	358,50 $\pm$ 30,50	—	—

Ефективність виконання усіх етапів «odd-ball» тесту у ОГ була нижчою, ніж у ГК (табл. 4). У ОГ виникали проблеми з селективністю та концентрацією уваги на усіх етапах тесту, на 2-му та 3-му етапах траплялися збої з переключенням і утриманням уваги, помилки при виконанні етапу з відміною реакції свідчили про зниження когнітивної гнучкості. Під час «odd-ball» тестів, як і у інших тестах, пацієнти з різним тягарем ХМС мозку вірогідно не відрізнялися між собою за швидкістю реакцій, але порівняно з особами ГК хворі з 3—4-бальним тягарем мали істотно нижчу кількість правильних дій, ніж хворі з тягарем у 1 або 2 бали.

Дослідження за «odd-ball» парадигмою КВП у ОГ і ГК дозволило уточнити ключові ланки порушень уваги та виконавської функції у пацієнтів з ХМС мозку, при



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — відмінність від пацієнтів з тягарем ХМС мозку у 1—2 бали

□ правильна відповідь ■ неправильна відповідь

Рис. 4. Час реакцій при виконанні тестів Струпа пацієнтами з різним тягарем ХМС мозку

Результати виконання флангової задачі продемонстрували наявність у пацієнтів ОГ проблем з утриманням уваги та швидкістю переключення типу реагування, про що свідчили у 2,5 рази менша кількість правильних відмов від відповідей ($p < 0,01$), у 12,5 разів частіша помилкова відмова від відповіді ($p < 0,01$), ніж у ГК (табл. 3). Пацієнти з 3—4-бальним тягарем ХМС мозку продемонстрували найгірший результат виконання флангової задачі.

цьому складові кожної відповіді умовно було оцінено за латентним періодом відповідних компонентів КВП: сприйняття (P1N2), впізнання (N2P3), прийняття рішення (P3N3) [22—25]. Амплітуда комплексу P1—N1—P2, яка прямо корелює з рівнем пильності та ефективністю виконання завдання [23, 24], у осіб ОГ була вдвічі нижчою ($p < 0,01$), ніж у контролі (табл. 5), що підтвердило зниження пильності та зменшення контролю реакцій у пацієнтів з ХМС мозку. При 1—2-бальному тягарі хвороби зниження у 2 рази амплітуди N1-компонента КВП спостерігалось лише у передньо-фронтальних відведеннях, у темені значення цього параметра вірогідно не відрізнялось від такого у осіб ГК. У пацієнтів з великим тягарем ХМС мозку амплітуда N1-компонента КВП в усіх відведеннях була втричі нижчою, ніж у осіб ГК (див. табл. 5).

Таблиця 4. Результати 3-х етапів «Odd-ball» тесту

Група	Параметри	Правильна відповідь		
		«Odd-ball»(n = 8)	Зворотний «Odd-ball»(n = 17)	«Go/NoGo»(n = 10)
Контроль (n = 20)	Відповідь, $M \pm m$	6,75 $\pm$ 1,00	16,61 $\pm$ 0,63	9,88 $\pm$ 0,11
	Час реакції, мс	688,98 $\pm$ 17,48	904,53 $\pm$ 28,75	2597,34 $\pm$ 191,50
Основна (n = 50)	Відповідь, $M \pm m$	3,62 $\pm$ 0,60**	12,62 $\pm$ 0,67**	8,00 $\pm$ 0,40*
	Час реакції, мс	810,74 $\pm$ 49,04*	828,05 $\pm$ 25,87	2275,52 $\pm$ 207,90
1—2 бали (n = 20)	Відповідь, $M \pm m$	4,38 $\pm$ 0,76	13,25 $\pm$ 0,82*	8,33 $\pm$ 0,50
	Час реакції, мс	731,01 $\pm$ 44,94	818,18 $\pm$ 32,42	2352,72 $\pm$ 260,06
3—4 бали (n = 20)	Відповідь, $M \pm m$	2,40 $\pm$ 0,88**†	11,60 $\pm$ 1,14**	7,33 $\pm$ 0,62**
	Час реакції, мс	841,48 $\pm$ 95,74*	876,24 $\pm$ 35,03	2138,26 $\pm$ 362,01

Примітка: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — відмінність від ГК; † — $p < 0,05$ — відмінність від пацієнтів з тягарем ХМС мозку у 1—2 бали

Таблиця 5. Амплітуда N1-компонента КВП

Група	Кількість пацієнтів, n	Амплітуда ($M \pm m$), мкВ			
		Fpz	Fz	Cz	Pz
Контроль	20	9,95 $\pm$ 1,00	9,76 $\pm$ 0,61	9,41 $\pm$ 0,22	9,41 $\pm$ 0,28
Основна	50	3,93 $\pm$ 0,67**	4,37 $\pm$ 0,78**	4,57 $\pm$ 0,74**	3,91 $\pm$ 0,78**
1—2 бали	20	4,81 $\pm$ 0,67**	6,63 $\pm$ 0,83*	7,02 $\pm$ 0,93	6,46 $\pm$ 1,12*
3—4 бали	20	3,31 $\pm$ 0,82**	3,14 $\pm$ 0,81**†	3,40 $\pm$ 0,78**†	2,96 $\pm$ 0,82**†

Примітка: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — відмінність від ГК; † — $p < 0,05$ — відмінність від пацієнтів з тягарем ХМС мозку у 1—2 бали

У пацієнтів ОГ оброблення інформації, що складається, умовно, з часу сприйняття та впізнання стимулу, тривало у середньому 454 мс, що на 25 % було довшим ($p < 0,05$), ніж у осіб ГК (табл. 6). Істотно більшим, ніж у ГК, у ОГ був і час прийняття рішення: у 1,8 раза ($p < 0,05$).

Між пацієнтами з різним тягарем хвороби розбіжність за швидкістю оброблення інформації складала лише 18 %, але час прийняття рішення у пацієнтів з тягарем хвороби у 3—4 бали був вдвічі більшим ($p < 0,01$), ніж у хворих з 1—2 балами.

Таблиця 6. Час складових КВП

Групи	Кількість пацієнтів, n	Час ($M \pm m$), мс		
		Сприйняття	Впізнання	Прийняття рішення
Контроль	20	246,54 $\pm$ 6,86	112,07 $\pm$ 6,11	140,14 $\pm$ 27,33
Основна	50	306,43 $\pm$ 6,65*	147,86 $\pm$ 15,53*	262,36 $\pm$ 32,82*
1—2 бали	20	287,20 $\pm$ 7,17	116,40 $\pm$ 9,55	155,20 $\pm$ 14,91
3—4 бали	20	313,40 $\pm$ 7,73*†	164,29 $\pm$ 26,82*†	308,43 $\pm$ 42,53**†

Примітка: * — $p < 0,05$ — відмінність від ГК; † — $p < 0,05$ — відмінність від пацієнтів з тягарем ХМС мозку у 1—2 бали; ** — $p < 0,01$ — відмінність від пацієнтів з тягарем ХМС мозку у 1—2 бали

Кількісні характеристики РЗ-компонента (латентний період, амплітуда) КВП підтверджують наявність у пацієнтів ОГ проблем з часом, що потрібний для класифікування стимулів ($p < 0,05$) (табл. 7). Водночас латентний період РЗ у пацієнтів з тягарем хвороби у 1—2 бали

був на 17,5 % коротшим, ніж у пацієнтів з 3—4 балами за ХМС мозку (404 мс vs. 475 мс) ($p < 0,05$), що підтверджує зв'язок між кількістю МРТ-ознак ХМС мозку та станом когнітивних функцій, оскільки параметри РЗ корелюють зі ступенем когнітивних порушень [24, 25].

Таблиця 7. Параметри РЗ-компонента КВП

Група	Латентний період ($M \pm m$), мс			Амплітуда ($M \pm m$), мкВ		
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
Контроль	368,41 $\pm$ 12,56	364,24 $\pm$ 10,01	354,62 $\pm$ 5,18	15,45 $\pm$ 0,25	12,09 $\pm$ 1,65	10,50 $\pm$ 0,40
Основна	434,22 $\pm$ 11,60*	424,22 $\pm$ 9,95*	420,44 $\pm$ 10,96*	9,35 $\pm$ 1,20*	10,64 $\pm$ 0,70	7,97 $\pm$ 0,65*

Отже, результати КВП демонструють причини, з яких, з одного боку, під час виконання КНТ тягар ХМС мозку практично не відбився на швидкості правильних реакцій, але, з другого боку, пацієнти з більшою кількістю МРТ-ознак ХМС мозку частіше помилялися та не встигали відповісти. Більша кількість пропусків пред'явлень при більшому тягарі ХМС мозку була пов'язаною не з моторною частиною реакції, а зі зниженням пильності (передубаги) та темпу когнітивних процесів: збільшення часу, потрібного на впізнання і розрізнення стимулів безпосередньо відбивалося на зростанні часу, потрібного на планування та прийняття рішення. Саме тому пацієнти з різним тягарем ХМС мозку мали різні стратегії виконання складних завдань. При 1—2-бальному тягарі хвороби ускладнення завдань змушувало пацієнтів зосередитися, збільшити контроль, що уповільнювало оброблення інформації, збільшуючи час реакції, але не впливало на ефективність виконання, оскільки ці хворі мали більший резерв часу, ніж пацієнти з великим тягарем хвороби, про що свідчила менша різниця між латентними періодами складових КВП у хворих з 1—2 балами за ХМС мозку та у осіб ГК. Через велике збільшення тривалості сприйняття, впізнання та прийняття рішення на тлі зниження гнучкості когнітивних процесів та порушення функції планування і контролю дій, пацієнти з 3—4-бальним тягарем ХМС мозку під час виконання складних тестів мали труднощі з переключенням типу реагування, тому реалізовували тактику «натиснути про всяк випадок», що призводило до накопичення помилкових відповідей, після яких хворі запускали тактику «не натискати про всяк випадок», що призводило до помилкових відмов від відповіді. При спрощенні завдань в усіх пацієнтів з ХМС мозку спостерігалось зниження рівня селективності уваги на тлі підвищення кількості імпульсивних реакцій, через які пацієнти скорочували собі час, потрібний для оброблення інформації, що призводило до збільшення кількості помилок. Імпульсивність рішень/рухів, зниження уваги через схильність до відволікання для коментарів/зауважень, переживань з приводу помилок, пропусків і забудькуватості у пацієнтів з ХМС мозку були пов'язаними з емоційною складовою, що впливало на результативність реакції під час тестування.

Отже, показники КНТ та КВП продемонстрували чутливість до тягаря ХМС мозку, яка проявилася у тенденції до зниження ефективності проходження тестів і збільшення уражених когнітивних функцій зі збільшенням бала за шкалою хвороби. Найбільш вразливими до ХМС мозку і чутливими до тягаря хвороби були увага (пильність, селективність, концентрація, утримання), швидкість оброблення інформації та виконавська функція (когнітивна гнучкість, планування і контроль дій). Відчутний вклад у когнітивні зміни при ХМС мозку вносить емоційна складова, що потребує подальшого вивчення та врахування під час оцінювання когнітивного статусу цієї когорти пацієнтів.

Для пацієнтів з ХМС мозку КНТ з використанням планшетного персонального комп'ютера з тач-екраном є точним, швидким та економним методом оцінки та моніторингу когнітивних порушень.

Список літератури

1. Structural network connectivity and cognition in cerebral small vessel disease / A. M. Tuladhar, E. van Dijk, M. P. Zwiers

[et al.] // Hum. Brain Mapp. 2016. Vol. 37. No. 1. P. 300—310. DOI: 10.1002/hbm.23032.

2. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease / A. J. Lawrence, A. W. Chung, R. G. Morris [et al.] // Neurology. 2014. Vol. 83. No. 4. P. 304—311. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000612.

3. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline / L. Østergaard, T. S. Engedal, F. Moreton [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2016. Vol. 36. No. 2. P. 302—325. DOI: 10.1177/0271678X15606723.

4. Capillary dysfunction: its detection and causative role in dementias and stroke / L. Østergaard, S. N. Jespersen, T. S. Engedal [et al.] // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2015. Vol. 15. No. 6. P. 37. DOI: 10.1007/s11910-015-0557-x.

5. Когнітивні порушення при хворобі малих судин мозку / Т. С. Міщенко, І. М. Нікішкова, В. М. Міщенко, Д. О. Кутіков // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 3 (92). С. 8—12.

6. Нікішкова І. М., Міщенко В. М., Кутіков Д. О. «Лобовий» характер когнітивних порушень при хворобі малих судин мозку // Там само. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 95—96.

7. Захаров В. В., Вахнина Н. В. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений // Рос. мед. журнал «Неврология». 2013. № 10. С. 518—523.

8. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal Cognitive Assessment but not with Mini Mental State Examination performances: vascular mild cognitive impairment Tuscany study / M. Pasi, E. Salvadori, A. Poggesi [et al.] // Stroke. 2015. Vol. 46. No. 1. P. 262—264. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007553.

9. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden / J. Staals, S. Makin, F. Doubal [et al.] // Neurology. 2014. Vol. 83. No. 14. P. 1228—1234. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000837.

10. А. с. 78399 України. Комп'ютерна програма «Кроссплатформова екосистема програмних компонентів Prototypus Operationis Testificationis pro Morbi Anime et Nervi» («Екосистема програмних компонентів POTesMANU») / Д. О. Кутіков (Україна). № 79539; заявл. 11.04.2018; реєстр. 19.04.2018; опубл. 27.07.2018, Бюл. Авторське право і суміжні права № 49. С. 184.

11. Gualtieri C. T., Johnson L. G. Neurocognitive testing supports a broader concept of mild cognitive impairment // Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement. 2005. Vol. 20(6). P. 359—366. DOI: 10.1177/153331750502000607.

12. Validity of a novel computerized cognitive battery for mild cognitive impairment / T. Dwolatzky, V. Whitehead, G. Doniger [et al.] // BMC Geriatrics. 2003. Vol. 3. P. 4—15. DOI: 10.1186/1471-2318-3-4.

13. Intraindividual cognitive decline using a brief computerized cognitive screening test / Darby D. G., Pietrzak R. H., Fredrickson J. [et al.] // Alzheimers Dement. 2012. Vol. 8. P. 95—104. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.12.009.

14. Squires N. K., Squires K. C., Hillyard S. A. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1975. Vol. 38. No. 4. P. 387—401. URL : [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(75\)90263-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(75)90263-1).

15. Huettel S., McCarthy G. What is odd about the odd-ball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy // Neuropsychologia. 2004. Vol. 42. P. 379—386.

16. Eriksen B. A., Eriksen C. W. Effects of noise letters upon identification of a target letter in a non-search task // Perception and Psychophysics. 1974. Vol. 16. P. 143—149.

17. Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions // J. Experimental. Psychology. 1935. Vol. 18. No. 6. P. 643—662.

18. Henik A., Tzelgov J. Is three greater than five: The relation between physical and semantic size in comparison tasks // Memory & Cognition. 1982. Vol. 10. No. 4. P. 389—395.

19. Craik F. I. M., Tulving E. Depth of processing and the retention of words in episodic memory // J. Experimental Psychology. 1975. Vol. 104. P. 268—294.

20. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 3: A proposal for standard montages to be used in clinical EEG / J. N. Acharya, A. J. Hani, P. D. Thirumala, T. N. Tsuchida // J. Clin. Neurophysiol. 2016. Vol. 33. P. 312—316. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000317.

21. A Unifying Information-Theoretic Framework for Independent Component Analysis / T.-W. Lee, M. Girolami, A. J. Bell, T. J. Sejnowski // Computers & Mathematics with Application. 2000. Vol. 39. P. 1—21. URL : [https://doi.org/10.1016/S0898-1221\(00\)00101-2](https://doi.org/10.1016/S0898-1221(00)00101-2).

22. Luck S. J. An Introduction to the Event-Related Potential Technique. Second Edition. Cambridge, MA : MIT Press, 2014. 416 pp.

23. Наатанен Р. Внимание и функции мозга / под ред. Соколова Е. Н. М. : Изд-во МГУ, 1998. 559 с.

24. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог : Изд-во ТРТУ, 1997. 252 с.

25. Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). М. : МЕДпресс-информ, 2004. 624 с.

Надійшла до редакції 04.01.2019 р.

НИКИШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу нейроінфекцій та 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

МІЩЕНКО Владислав Миколайович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, науковий керівник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: 1976mv@ukr.net

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

NIKISHKOVA Iryna, MSc, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" State Institution ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

MISHCHENKO Vladyslav, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net

KUTIKOV Damir, CMCT, Research Laboratory Assistant of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: damirkut@gmail.com