

І. М. Нікішкова, Д. О. Кутіков, І. К. Волошин-Гапонов
**МОНІТОРИНГ АДЕКВАТНОСТІ/ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
 У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ВІЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА ЗА ДОПОМОГОЮ
 КОМП'ЮТЕРИЗОВАНОГО ТЕСТУВАННЯ МОТОРИКИ РУК**

І. Н. Нікішкова, Д. А. Кутіков, І. К. Волошин-Гапонов
**Мониторинг адекватности/эффективности патогенетической терапии у пациентов
 с болезнью Вильсона — Коновалова с помощью компьютеризированного тестирования моторики рук**

I. M. Nikishkova, D. O. Kutikov, I. K. Voloshyn-Gaponov
**Monitoring of adequacy/efficacy of pathogenetic therapy in patients with Wilson's disease
 by means of computerized testing of hand motor activity**

Пацієнти з хворобою Вільсона — Коновалова (ХВК) потребують пожиттєвої патогенетичної терапії (ПГТ) для запобігання прогресуванню, зокрема, нейродегенеративних процесів. Однак фармакологічне керування рівновагою міді є дуже складним завданням через можливість різкого погіршення неврологічного статусу хворого, потенційні побічні ефекти ліків, неадекватність схеми ПГТ та порушення або відмову деяких пацієнтів від ПГТ. Необхідність ефективного методу моніторингу адекватності ПГТ і прихильності до неї пацієнтів при ХВК спонукала нас до створення додатку Motus Test Set (набір моторних тестів) для планшетного персонального комп'ютера (ПК) з сенсорним екраном для тестування моторної активності рук, оскільки серед неврологічних проявів ХВК найбільш поширеними та чутливими до терапії є тремор та гіперкінези. Motus Test Set складається з 4-х типів завдань (малювання кубу, малювання траєкторії у лабіринтах, невідривне слідування за об'єктом, що рухається, «піаніно»), що виконують за допомогою пальців.

Оцінювання моторики рук за допомогою Motus Test Set на початку та наприкінці госпіталізації було проведено 30 пацієнтам з різними схемами ПГТ. Використання Motus Test Set у більшій частині пацієнтів (86,67 %) не спричинило жодних проблем та не впливало на їхній психофізичний стан. Комп'ютеризоване тестування виявило розбіжності між хворими з різними схемами ПГТ, як за хронометричними показниками, так і за якістю малювання. Найкращу якість малюнків продемонстрували пацієнти з монотерапією Цинктералом, найгірше малювали пацієнти з дозою Купренілу 1500—2250 мг на добу та половиною хворих з порушенням ПГТ. Після зниження дозування/заміщення Купренілу у хворих збільшився час контакту з екраном, зменшився час малювання кубу майже на 60 %, значущо покращилася якість графічних зображень. У пацієнтів, що повернулися до ПГТ, збільшився час контакту з екраном ПК під час виконання завдань з лабіринтами, покращилася якість намальованих траєкторій, відновився алгоритм малювання кубу. Отже, Motus Test Set є зручним інструментом оцінювання адекватності/ефективності ПГТ та прихильності до неї пацієнтів з ХВК.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова, комп'ютеризоване тестування, патогенетична терапія, оцінка адекватності/ефективності

Пациенты с болезнью Вильсона — Коновалова (БВК) нуждаются в пожизненной патогенетической терапии (ПГТ) для предотвращения прогрессирования, в частности, нейродегенеративных процессов. Однако фармакологическое управление равновесием меди является очень сложной задачей из-за возможности резкого ухудшения неврологического статуса больного, потенциальных побочных эффектов препаратов, неадекватности схемы ПГТ и нарушения или отказа некоторых пациентов от ПГТ. Необходимость эффективного метода мониторинга адекватности ПГ и приверженности к ней пациентов с БВК привела нас к созданию приложения Motus Test Set (набора моторных тестов) для планшетного персонального компьютера (ПК) с сенсорным экраном для тестирования моторной активности рук, поскольку среди неврологических проявлений БВК наиболее распространенными и чувствительными к терапии являются тремор и гиперкинезы. Motus Test Set состоит из 4-х типов заданий (рисование куба, рисование траектории в лабиринтах, неотрывное следование за движущимся объектом, «пианино»), выполняемых при помощи пальцев.

Оценка моторики рук при помощи Motus Test Set в начале и в конце госпитализации была проведена 30 пациентам с разными схемами ПГТ. Использование Motus Test Set у большинства пациентов (86,67 %) не вызвало никаких проблем и не влияло на психофизическое состояние. Компьютеризированное тестирование выявило различия между больными с разными схемами ПГТ, как по хронометрическим показателям, так и по качеству рисования. Самое лучшее качество рисунков продемонстрировали пациенты с монотерапией Цинктералом, хуже всех рисовали пациенты с дозой Купренила 1500—2250 мг в сутки и половина пациентов с нарушением ПГТ. После снижения дозировки/замещения Купренила у больных увеличилось время контакта с экраном, уменьшилось время рисования куба практически на 60 %, значительно улучшилось качество графических изображений. У пациентов, вернувшихся к ПГТ, увеличилось время контакта с экраном ПК при выполнении заданий с лабиринтами, улучшилось качество траекторий, восстановился алгоритм рисования куба. Таким образом, Motus Test Set является удобным инструментом оценки адекватности/эффективности ПГТ и приверженности к ней пациентов с БВК.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, компьютеризированное тестирование, патогенетическая терапия, оценка адекватности/эффективности

Patients with Wilson's disease (WD) need lifelong pathogenetic therapy (PGT) to prevent progress of neurodegenerative processes in particular. However, a pharmacological management of copper balance is very difficult task because there are the possibility of worsening dramatically of a patient's neurological status, the potential side effects of drugs, inadequacy of the PGT scheme, and the PGT regime violation or refusal of some patients. The necessity of effective method for assessment of the adequacy of PGT and monitoring of compliance of patients has led us to create the application Motus Test Set for a Tablet PC with a touch screen. Motus Test Set is aimed for testing of motor actions of the hands, since among the WD neurological manifestations, tremor and hyperkinesia are the most common and sensitive to therapy. Motus Test Set consists of four kinds of tasks (drawing of the cube and tracts in labyrinths, a continuous following a moving object, "piano") which are performed by fingers.

Hand motor activity was assessed by means of Motus Test Set at the beginning and at the end of hospitalization in 30 WD patients with different PGTs. The usage of the Motus Test Set in most patients (86.67 %) did not cause any problem, as well as did not affect their psychosomatic conditions. The computerized testing has defined differences between patients with various PGT schemes, both on chronometric indices and quality of drawing. The best quality of drawings was demonstrated by patients with Zincteral monotherapy. The patients with the Cuprenyl dose of 1500 to 2250 mg per day and half of the patients with PGT regime violation had the worst drawing. In patients after a lowering dosage/replacement of Cuprenyl, the time of contact with the screen increased, the drawing time of the cube was reduced by almost 60 %, the quality of graphic images improved significantly. In patients, who returned to PGT, the time of contact with the PC screen in labyrinths tasks significantly increased, the quality of the tracts drawn was improved, the algorithm of a cube drawing was restored. Therefore, the Motus Test Set is a useful tool to assess the PGT adequacy / efficacy and the compliance of WD patients.

Key words: Wilson's disease, computerized testing, pathogenetic therapy, assessment of adequacy/efficacy

Пацієнти, що страждають на хворобу Вільсона — Коновалова (ХВК) — рідкісну, аутосомно-рецесивну патологію, спричинену порушенням метаболізму міді через мутацію гену АТР7В, — потребують позитивної патогенетичної терапії (ПГТ), основним завданням якої є запобігання прогресуванню, зокрема, нейродегенеративних процесів [1—6]. «Золотим стандартом» терапії при ХВК є хелатування надмірної міді [1—5], але фармакологічне керування рівновагою міді є дуже складним завданням, оскільки початок терапії [2, 5—8], а особливо тривала незмінна терапія [1, 5, 10] та/або терапія великими дозами Пеніциламіну [9—12] часто супроводжуються неочікуваним неврологічним «зсувом», а також побічними ефектами препаратів-хелаторів. Однак у разі ХВК є не тільки проблема підбору ліків і схем ПГТ, також складним питанням є усвідомлення пацієнтом неминучості позитивної ПГТ і медичного супроводу. За нашими спостереженнями, протягом 10 років в середньому третина хворих систематично порушує або самовільно припиняє приймання препаратів-хелаторів та не дотримується призначеної дієти. Все вищенаведене зумовлює актуальність розроблення ефективного та чутливого методу моніторингу адекватності ПГТ і прихильності до неї пацієнтів з ХВК. Серед неврологічних проявів ХВК найбільш поширеними та найбільш чутливими до терапії є тремор та гіперкінези [4, 7, 11], але глобальні шкали з широкими «кроками» ранжування порушень за ступенем тяжкості не дозволяють зареєструвати невеликі зміни у моторному функціонуванні пацієнтів з ХВК, за якими можна було б у короткі строки оцінити адекватність/ефективність терапії. Окрім того, обмеження фізичних можливостей, зокрема мовлення та письма, набагато утруднює тестування цих хворих у режимі «папір — олівець», але розв'язати цю проблему можливо за допомогою тестування на персональному комп'ютері (ПК) з тач-режимом. Безумовно, тестування за допомогою ПК з сенсорним екраном має свої особливості, оскільки принцип роботи проекційно-ємнісного сенсорного дисплею ґрунтується на утворенні тілом людини і екраном біоконденсатора, який складається з діелектрика (шкірні покриви, переважно епідерміс і сітчастий шар дерми), зовнішнього струмопровідного контуру (екран, вкритий резистивним сплавом-напівпровідником, і гідроліпідна мантия епідермісу людини), внутрішнього струмопровідного контуру (кров мікроциркуляторного русла і не зв'язана гідратуючими сполуками вода підшкірної жирової клітковини) [13]. Тому при певних патологічних станах контакт між екраном ПК і пальцем може не виникати або бути нестабільним: внаслідок порушення утворення гідроліпідної мантиї (склеродермія та інші аутоімунні ураження сальних залоз пальців рук), збільшення ефективної товщини діелектричного шару (гіперкератоз пальців рук, іхтіоз, оmozоління, грибові ураження шкіри пальців), слабку струмопровідність внутрішнього контуру через гематологічні проблеми (зниження поверхневого заряду, зниження зарядженості або вмісту альбумінів крові) або через дисциркуляторні порушення (вегетативна дизрегуляція, патології судинної стінки). Але, з другого боку, тач-режим, окрім звичайних якісних та кількісних показників тестування на ПК, дозволяє виявити додатково інші, не пов'язані з моторикою порушення, які впливають на сприйняття торкань дисплеєм.

Практично усі наявні додатки з комп'ютеризованого тестування є графічно-текстовими, спрямованими на оцінювання психометричних показників [14—18]

і тому не фіксують характеристики канвасних подій, яка є необхідною для оцінювання параметрів малювання на сенсорному екрані. По-друге, жодний з наявних додатків через їхню спрямованість фіксувати кожне торкання не придатний для тестування осіб з тремором, а частина додатків через спрямованість оцінювати ефективність (кількість дій у встановлений час) для осіб з низьким контролем рухів буде нервовувати хворих ще більше, ніж режим «папір — олівець».

Для можливості тестування моторної активності рук при ХВК ми створили для планшетного ПК з сенсорним екраном з OS Google Android 5.0.1 (та вище) додаток Motus Test Set (набір моторних тестів) як компонент раніше розробленої нами «Кросплатформової екосистеми програмних компонентів "Prototypus Operationis Testificationis pro Morbi Anime et Nervi Universalis" (POTesMANU)» (свідоцтво про реєстрацію авторського права № 78399) [19]. Цей додаток дозволяє швидко і точно визначити та порівняти з попередніми результатами кількісні та якісні показники малювання, алгоритм послідовності дій під час малювання (рис. 1А, 1Б) та виконання інших вправ з оцінювання моторики рук.

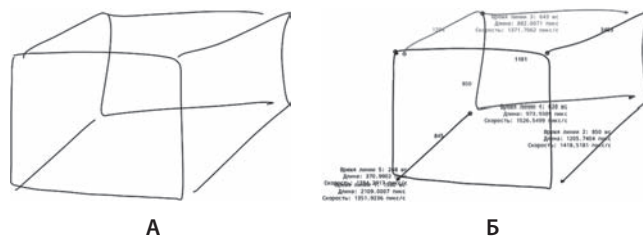


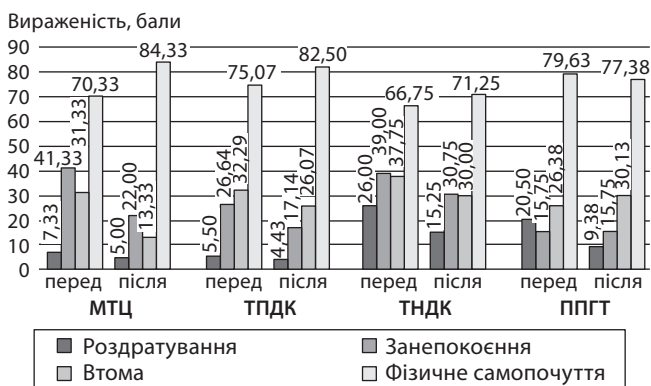
Рис. 1. Параметри оцінювання малювання кубу (час, алгоритм дій)

Складається Motus Test Set з 4-х типів завдань: малювання кубу, малювання траєкторії у лабіринтах (неритмічний та ритмічний круговий, ритмічний кутовий та неритмічний кутовий), невідривне слідування за об'єктом, що рухається (повільно-плавно, швидко-різко), «піаніно» (вимикання кольорової плями швидким торканням тим пальцем, під яким вона засвітилася). Окрім того, до додатку введено оцінювання тяжкості проходження тесту і самооцінювання фізичного і психоемоційного стану (фізичне самопочуття, втома, занепокоєння, роздратування) за шкалою від 0 до 100 балів, ці шкали з'являються на початку тестування та після його закінчення. Пацієнти мають виконувати завдання тесту за допомогою пальця, водночас з цим кінцевий результат тестування є захищеним від помилкового обліку повторних натискань, що спостерігаються внаслідок тремору, завдяки автоматичному фіксуванню лише одного первинного торкання до екрану планшета.

Оцінювання стану моторики рук за допомогою Motus Test Set було проведено 30 пацієнтам (зокрема 11 жінкам) у віці від 24 до 56 років (середній вік — $33,21 \pm 1,42$ роки). Усі пацієнти протягом двох тижнів перебували у відділенні нейроінфекцій і розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» для проходження планової госпіталізації з проведенням курсу симптоматичної/підтримувальної терапії або для корекції патогенетичної терапії. За схемою ПГТ пацієнтів було поділено на 4 групи: 3 хворих з монотерапією Цинктералом (МТЦ), 15 пацієнтів з терапією протокольними дозами Купренілу (до 1250 мг на добу) (ТПДК), 4 пацієнти, які звернулися до Інституту через різке погіршення стану, тривалий час

мали призначення надвисоких доз Купренілу (1500—2250 мг на добу) (ТНДК), 8 пацієнтів з порушеннями патогенетичної терапії (ППГТ) внаслідок відмови від ліків ПГТ та з систематичним порушенням дієти. Пацієнти цих груп вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялися між собою за балом Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS): $7,33 \pm 2,91$ vs. $16,58 \pm 2,58$ vs. $32,50 \pm 2,36$ vs. $23,57 \pm 1,43$, відповідно. Тестування за допомогою Motus Test Set проводили пацієнтам двічі: у перший день госпіталізації до початку терапії або корекції схеми ПГТ та наприкінці госпіталізації. Для уточнення ефективності скорегованої або відновленої ПГТ через 6 місяців було проведено порівняльне тестування за Motus Test Set. Результати усіх тестувань пацієнтів порівнювали за кількісними і якісними показниками. Для кількісних величин оброблення було виконано методом середнього арифметичного, стандартних відхилень, одно- та двоспрямованих розподілів t -критерію Стьюдента.

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що у більшій частині пацієнтів (86,67 %) не виникало жодних проблем з тестуванням з Motus Test Set: середній бал складності виконання завдань (за шкалою від 0 до 100 балів) становив $10,28 \pm 4,62$ бали. Пацієнти з ТНДК, які мали найбільш тяжкі моторні порушення, зазнали найбільш труднощів під час тестування ($24,10 \pm 10,68$ балів). Пацієнти з ТПДК оцінили складність виконання завдань Motus Test Set у $7,71 \pm 6,46$ балів, хворі з ППГТ — у $10,88 \pm 5,94$ бали. Найменший показник складності тестування вказали пацієнти з МТЦ ($0,67 \pm 0,67$ балів). Порівняння самооцінки фізичного та емоційного стану хворих на початку та наприкінці Motus Test Set виявило, що комп'ютеризоване тестування не призвело до погіршення самопочуття або збільшення втоми, занепокоєння, роздратування. Навпаки, легкість виконання та ігровий характер Motus Test Set позитивно вплинули на емоційний стан більшої частини пацієнтів, знизили рівень занепокоєння, роздратування, відчуття втоми (рис. 2). У пацієнтів з ППГТ виконання Motus Test Set слабо вплинуло на фізичне самопочуття та втому, хоча рівень роздратування зменшився удвічі. Отже, виконання пацієнтами з ХВК комп'ютеризованих моторних тестів на планшетному ПК з сенсорним екраном дозволило виключити вплив негативних емоцій на результати тестування, яке у режимі «папір — олівець» спричиняло труднощі та незручності у цієї когорти пацієнтів.



МТЦ — монотерапія Цинктералом; ТПДК — терапія протокольними дозами Купренілу; ТНДК — терапія надвисокими дозами Купренілу; ППГТ — порушення патогенетичної терапії

Рис. 2. Вплив тестування на фізичний та емоційний стан за оцінкою хворих перед та після виконання завдань Motus Test Set

Комп'ютеризоване тестування виявило розбіжності між хворими з різними схемами ПГТ за хронометричними показниками Motus Test Set (табл. 1—3). Пацієнти з МТЦ і ППГТ вірогідно не відрізнялися між собою за часом малювання кубу, у пацієнтів з ТНДК це завдання забрало вдвічі більше часу, ніж у хворих з ТПДК і ППГТ ($p < 0,05$) та утричі більше ніж у хворих з МТЦ ($p < 0,05$). Виконання тесту «піаніно» робочою рукою очікувано було швидшим, ніж неробочою, в усіх пацієнтів, окрім хворих з ППГТ, у яких через поганий контроль робочої руки швидкість моторної реакції була у 1,5 раза нижчою, ніж у хворих з МТЦ і ТПДК.

Таблиця 1. Час малювання кубу, виконання тесту «піаніно» пацієнтами з різною ПГТ

Групи	Кількість пацієнтів	Малювання кубу, с	Час реакції натискання у тесті «піаніно», с	
			Робоча рука	Неробоча рука
МТЦ	3	$32,74 \pm 5,33$	$2,30 \pm 1,14$	$2,29 \pm 0,58$
ТПДК	15	$52,00 \pm 10,97^1$	$2,30 \pm 0,31$	$2,44 \pm 0,47$
ТНДК	4	$104,09 \pm 30,58^{1,2}$	$3,08 \pm 0,70^{1,2}$	$3,79 \pm 0,56^{1,2}$
ППГТ	8	$41,68 \pm 7,17^3$	$3,97 \pm 1,26$	$3,30 \pm 0,75$

Примітка: ¹ — відмінність від МТЦ; ² — відмінність від ТПДК; ³ — відмінність від ТНДК при $p < 0,05$

Пацієнти з МТЦ також мали кращий загальний час виконання завдань «прокладання» шляху у лабіринтах ($p < 0,01$), пацієнти з ТПДК у середньому на 30 % були повільнішими ($p < 0,01$) (див. табл. 2). У хворих з обох цих груп 20—25 % від загального часу виконання завдань з лабіринтами був відсутнім контакт з екраном. Пацієнти з ТНДК у виконанні завдань з лабіринтами були найповільнішими ($p < 0,05$). На їхній загальний час вплинула не тільки швидкість малювання, але і більша кількість відривів від екрану, помилкових рухів та тривала відсутність контакту з екраном (від 30 до 50 %). Пацієнти з ППГТ за швидкістю малювання траєкторій у лабіринтах не відрізнялися від пацієнтів з МТЦ, але вони довше виконували завдання через часте порушення контактів з екраном ПК, за відсотком яких (від 35 до 52 %) ці хворі були подібні до пацієнтів з ТНДК. Так само у пацієнтів з ТНДК і ППГТ під час виконання завдань слідування за об'єктом відсутність контакту з екраном ПК була у рази тривалішою, ніж у хворих з МТЦ і ТПДК ($p < 0,05$) (див. табл. 3). В усіх хворих періодичне або тривале несприйняття дисплею торкань було пов'язаним зі слабкою струмопровідністю внутрішнього контуру через гематологічні зміни, спричинені ураженням печінки, та/або через дисциркуляторні порушення, зокрема внаслідок уражень судинної стінки.

Найкращу якість малювання кубу та шляху у лабіринтах Motus Test Set продемонстрували пацієнти з МТЦ, найгірші малюнки мали пацієнти з ТНДК та половина хворих з ППГТ (рис. 3, 4). Для хворих з ТНДК найскладнішим було малювання кубу та шляху у неритмічному кутовому лабіринті через тремор та проблему своєчасного зупинення рухів. У ритмічному кутовому лабіринті остання проблема розв'язувалася саме завдяки можливості гармонізувати швидкість рухів, але сам малюнок очікувано набував вигляд ритмічного кругового (див. рис. 4).

Таблиця 2. Показники малювання траєкторії у лабіринтах пацієнтами з різною схемою ПГТ

Групи	Неритмічний круговий лабіринт		Ритмічний кутовий лабіринт		Неритмічний кутовий лабіринт	
	Загальний час, с	Час малювання, с	Загальний час, с	Час малювання, с	Загальний час, с	Час малювання, с
МТЦ	26,14 ± 2,55	17,92 ± 3,25	19,63 ± 0,52	14,82 ± 0,99	25,68 ± 2,59	20,04 ± 1,95
ТПДК	41,67 ± 3,84 ^{1,2}	31,80 ± 3,24 ^{1,3}	27,98 ± 1,95 ^{1,2}	21,40 ± 1,74	37,27 ± 3,03 ²	30,41 ± 2,66 ¹
ТНДК	75,37 ± 17,24 ^{1,3}	40,61 ± 17,79 ³	47,23 ± 12,09 ¹	20,11 ± 10,03	81,99 ± 27,38 ¹	49,35 ± 14,23 ^{1,3}
ППГТ	37,65 ± 6,17	15,16 ± 2,28	39,54 ± 18,85	14,74 ± 2,22	40,37 ± 11,10 ²	18,28 ± 1,18

Примітка. ¹ — відмінність від МТЦ ($p < 0,01$); ² — відмінність від ТНДК ($p < 0,05$); ³ — відмінність від ППГТ ($p < 0,05$)

Таблиця 3. Показники слідування за об'єктом у пацієнтів з різною схемою ПГТ

Групи	Об'єкт з повільно-плавним рухом			Об'єкт з швидко-різким рухом		
	Час правильних дій, %	Час помилок, %	Відсутність торкань, %	Час правильних дій, %	Час помилок, %	Відсутність торкань, %
МТЦ	77,27 ± 7,79	16,64 ± 6,75	6,09 ± 1,63	64,95 ± 5,19	32,14 ± 5,22	2,91 ± 0,59
ТПДК	75,70 ± 4,08	17,31 ± 2,04	6,99 ± 3,33	59,52 ± 2,69	37,69 ± 2,65	2,79 ± 0,33
ТНДК	54,67 ± 8,87 ^{1,2}	20,81 ± 6,56	24,52 ± 11,68 ¹	42,02 ± 7,03 ^{1,2}	31,57 ± 6,71	26,41 ± 13,63 ^{1,2}
ППГТ	67,79 ± 8,19	12,89 ± 2,96	19,33 ± 8,41 ¹	57,44 ± 4,07	35,50 ± 3,36	17,06 ± 3,03 ^{1,2}

Примітка: ¹ — відмінність від МТЦ; ² — відмінність від ТПДК, при $p < 0,05$

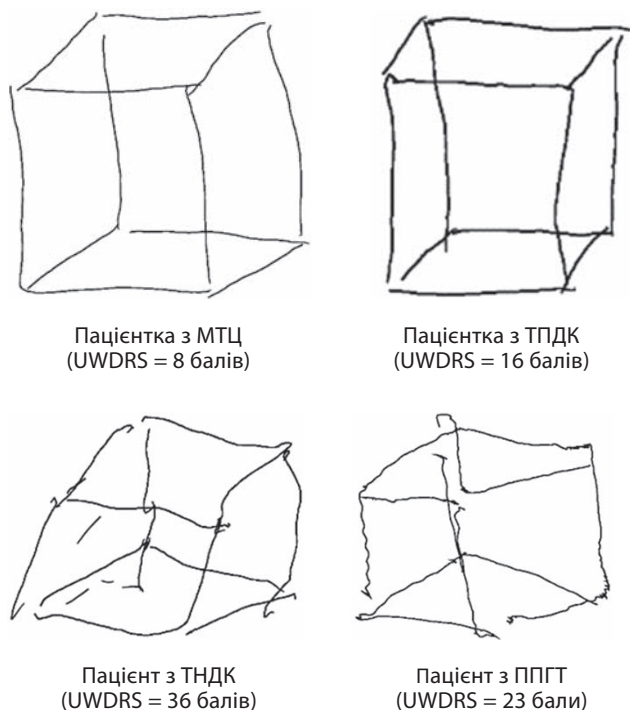


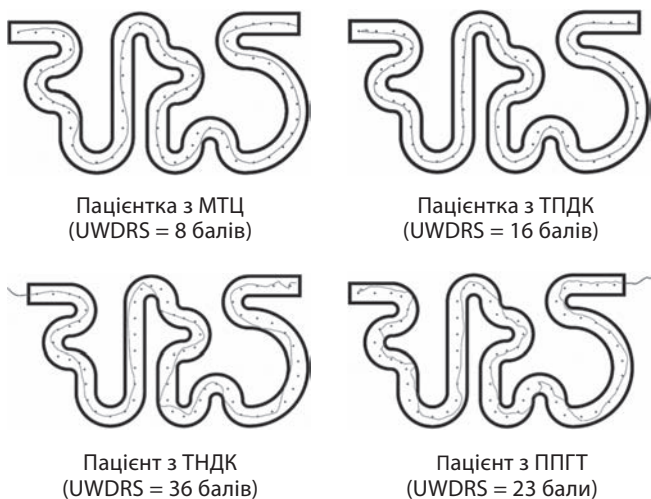
Рис. 3. Малювання кубу пацієнтами з різними схемами ПГТ

На відміну від усіх інших пацієнтів, у групі пацієнтів з ППГТ спостерігалася відсутність зв'язку між тяжкістю проявів хвороби за балом UWDRS та якістю малюнку. Якість малюнків у цих пацієнтів страждала, насамперед, через реалізацію ними «швидкої» стратегії виконання усіх завдань Motus Test Set. Суть цієї стратегії полягала у тому, що хворі намагалися, по-перше, як можна рідше відірватися від екрану через проблему повернутися у потрібну точку, що у завданні з кубом проявлялося реалізацією нестандартних алгоритмів малювання

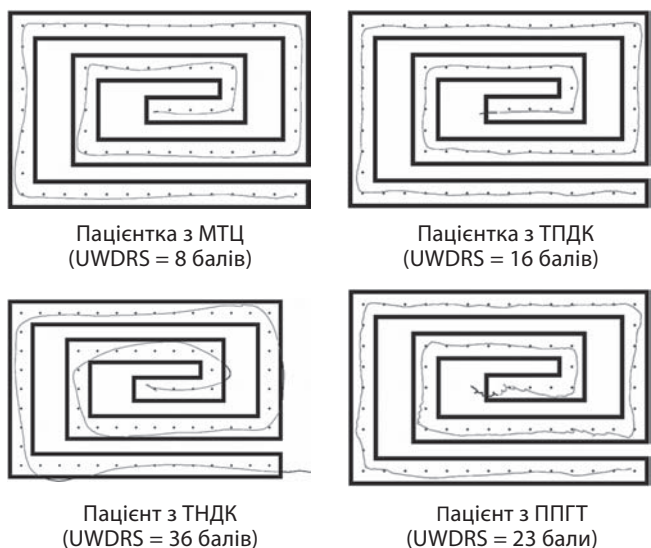
(див. рис. 3). По-друге, скорочувати траєкторію руху й уникати малювання прямих кутів через ризик застрягнути у точці повороту, а у подальшому — з можливим небажаним відривом пальцю від екрану, тому тримаючи загальний напрямок руху, більша частина пацієнтів не намагалися з'єднати пунктирні точки у лабіринтах (рис. 4). Тобто, у пацієнтів з ППГТ висока швидкість виконання завдань з малюванням є пов'язаною з неякісним результатом та порушенням алгоритму дій. Пацієнти з ТНДК, так само як і хворі з ППГТ, при проходженні кутових лабіринтів реалізували алгоритм скорочення шляху і зрізання кутів, але на прямих відрізках намагалися малювати по пунктиру, що разом з тремором та поганим контролем за руками вплинуло на швидкість виконання завдань.

Після курсу симптоматичної терапії і відкоригованої ПГТ в усіх пацієнтів з ТНДК та у 4-х хворих з ППГТ після відновлення ПГТ спостерігалася позитивна неврологічна динаміка, зокрема зменшувалися тремор, амплітуда мимовільних рухів, скутість.

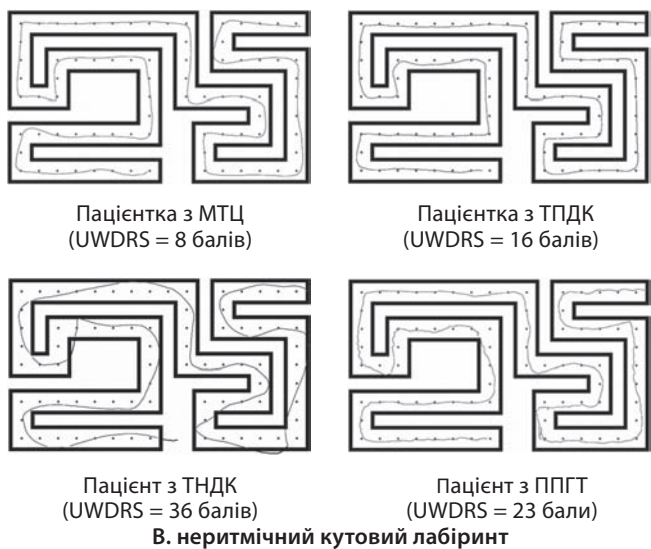
Результати Motus Test Set продемонстрували, що у пацієнтів з ТНДК після зниження дозування або заміщення Купренілу внаслідок збільшення контролю рук збільшився час плавних рухів та час контакту з екраном ПК ($p < 0,01$) (табл. 4), час малювання кубу зменшився майже на 60 % ($p < 0,001$) (104,09 с vs. 61,19 с), значущо покращилася якість графічних зображень (рис. 5). У пацієнтів, що повернулися до ПГТ, збільшився час контакту з екраном ПК під час виконання завдань з лабіринтами ($p < 0,05$), покращилася якість намальованих траєкторій та відновився алгоритм малювання кубу (рис. 6). Оскільки хворі цих груп відрізнялися за схемою ПГТ, можна припустити, що збільшення та стійкість контакту з дисплеєм ПК віддзеркалює, зокрема, і поліпшення кровотоку завдяки впливу симптоматичної та підтримувальної терапії на стан печінки та судин.



А. неритмічний круговий лабіринт



Б. ритмічний кутовий лабіринт



В. неритмічний кутовий лабіринт

Рис. 4. Виконання завдань з лабіринтами пацієнтами з різними схемами ПГТ

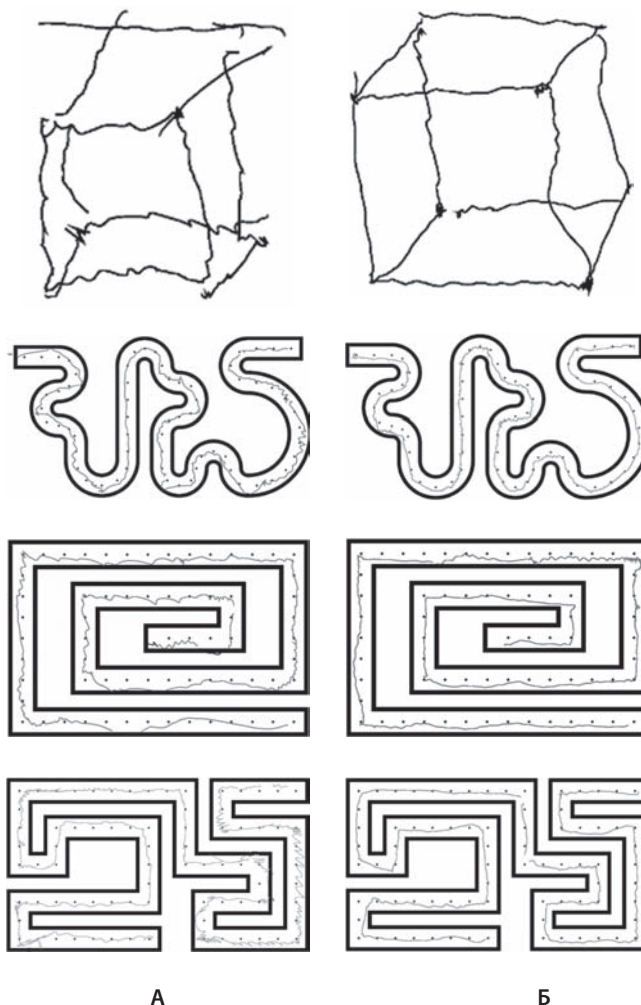


Рис. 5. Графічні результати Motus Test Set пацієнтки з ТНДК (UWDRS = 26): (А) перед та (Б) після 12-денного зниження дозування Купренілу зі 1500 мг/добу до 500 мг/добу та курсу симптоматичної терапії

Особливо показово виглядає динаміка змін результатів Motus Test Set протягом 6 та 12 місяців на прикладі пацієнтів з різним рівнем прихильності до патогенетичної та симптоматичної терапії. У пацієнтів, що протягом тривалого часу між госпіталізаціями (6 місяців) порушували або самовільно припиняли ПГТ, курс симптоматичної терапії без ПГТ не мав великого впливу на здатність креслення прямих ліній та відтворення прямих кутів під час малювання кубу (рис. 6А, Б). При черговій госпіталізації ще через 6 місяців без ПГТ малюнок кубу виглядав гіршим (див. рис. 6В), ніж наприкінці попередньої госпіталізації (див. рис. 6А). Після ознайомлення з власними результатами попередніх тестувань Motus Test Set частина пацієнтів погодилася повернутися до ПГТ та пройти курс симптоматичної терапії. Наприкінці госпіталізації якість малюнків покращилася, зокрема пацієнт був здатним малювати куб за стандартним алгоритмом, точно відтворюючи прямі кути та лінії (рис. 6Г). У пацієнтів з високим рівнем прихильності до терапії вигляд графічних об'єктів, зокрема кубу, через 6 місяців не відрізнявся від такого після попереднього курсу симптоматичної терапії та корекції ПГТ (рис. 7Б, В), або був кращим (паралельні лінії, прямі кути, чіткий алгоритм дій) (рис. 7А, Г).

Таблиця 4. Частка (%) часу малювання траєкторії у лабіринтах пацієнтами з ТНДК і ППГТ перед (1) та після (2) 12-денної корекції або відновлення ПГТ і симптоматичної терапії

Групи	Неритмічний круговий лабіринт		Ритмічний кутовий лабіринт		Неритмічний кутовий лабіринт	
	1	2	1	2	1	2
ТНДК	52,18 ± 13,80	91,01 ± 3,13 ¹	48,35 ± 17,83	81,29 ± 4,89 ¹	67,77 ± 12,77	75,33 ± 7,29
ППГТ	58,71 ± 1,86	76,44 ± 1,11 ²	61,11 ± 3,07	76,30 ± 3,06 ²	68,18 ± 4,49	78,86 ± 2,48

Примітка. ¹ $p < 0,01$ — відмінність від стану до корекції ПГТ; ² $p < 0,05$ — відмінність від стану до відновлення ПГТ

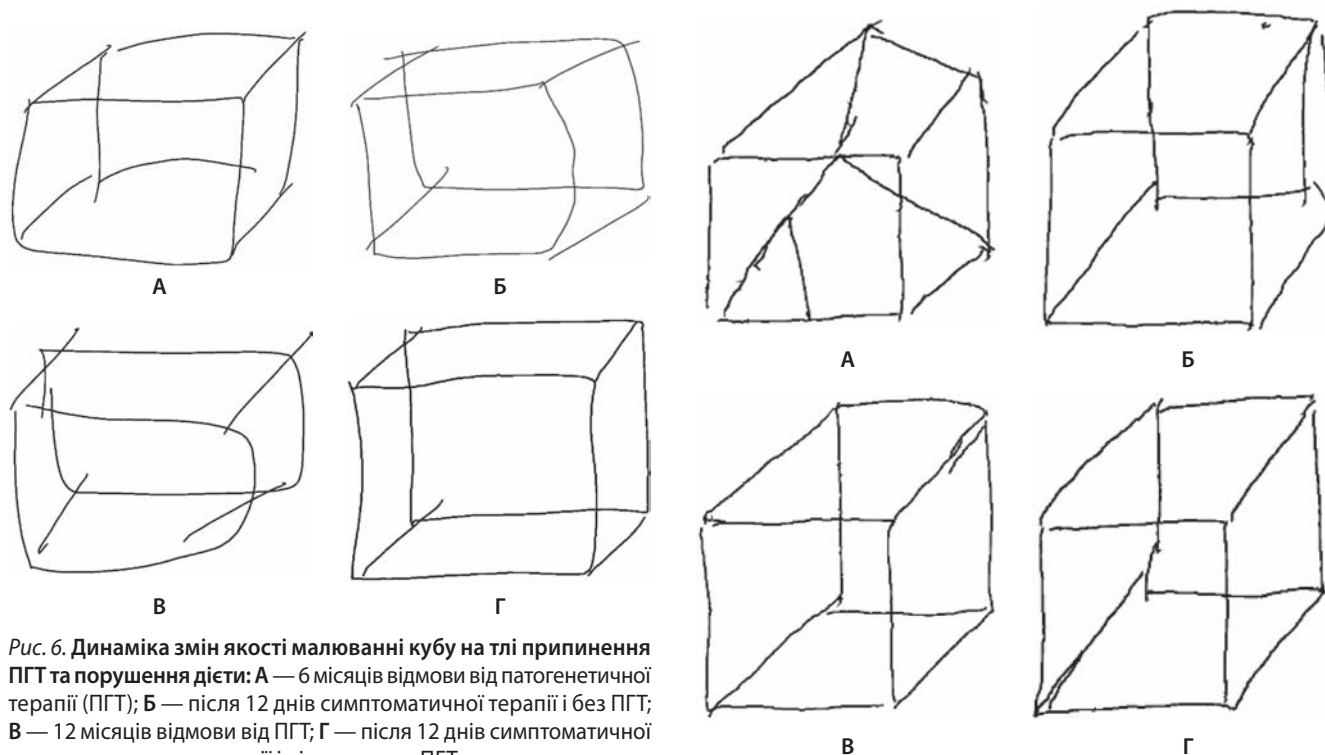


Рис. 6. Динаміка змін якості малюванні кубу на тлі припинення ПГТ та порушення дієти: А — 6 місяців відмови від патогенетичної терапії (ПГТ); Б — після 12 днів симптоматичної терапії і без ПГТ; В — 12 місяців відмови від ПГТ; Г — після 12 днів симптоматичної терапії і відновлення ПГТ

Рис. 7. Динаміка змін якості малюванні кубу на тлі корекції схеми ПГТ (Купреніл): А — на дозі 2000 мг/добу; Б — після 12 днів симптоматичної терапії та на дозі 1000 мг/добу; В — через 6 місяців на дозі 1000 мг/добу; Г — після 12 днів симптоматичної терапії та на дозі 500 мг/добу

Отже, Motus Test Set розв'язує цілу низку проблем пацієнта з ХВК і лікаря. Для пацієнтів Motus Test Set, по-перше, є зручним у використанні інструментом, який дозволяє уникнути негативного впливу на фізичний або емоційний стан хворого тестування у режимі «папір — олівець» у разі порушення мовлення та неможливості використання олівця. По-друге, пацієнт може перевірити свої можливості, уточнити труднощі, наочно оцінити ефективність призначеної терапії. Лікарю Motus Test Set дозволяє, по-перше, виявити невеликі зміни у моторному функціонуванні рук, до яких стандартні шкали й опитувальники можуть бути нечутливими, та визначити вектор змін за кількісним вираженням і якісним спрямуванням для оцінення ефективності лікування.

Список літератури

- Pfeiffer R. F. Wilson's disease // In book: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice (ed.: Watts R. L., Koller W. C.). N. Y. : McGraw-Hill Medical Publishers, 2004. P. 779—797.
- Pfeiffer R. F. Wilson's Disease // Semin. Neurol. 2007. Vol. 27, No. 2. P. 123—132. DOI: 10.1055/s-2007-971173.
- Roberts E. A., Schilsky M. L. A practice guideline on Wilson disease // Hepatology. 2003. Vol. 37, No. 6. P. 1475—1492. DOI: 10.1053/jhep.2003.50252.
- Brewer G. J. Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management. Boston : Kluwer Academic Publishers, 2001. 190 p.
- Wilson's disease: clinical, genetic and pharmacological findings / L. Leggio, G. Addolorato, L. Abenavoli, G. Gasbarrini // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2005. Vol. 18, No. 1. P. 7—14. DOI: 10.1177/039463200501800102.

6. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease // *Appl. Clin. Genet.* 2017. Vol. 10. P. 9—19. DOI: 10.2147/TACG.S79121.
7. Hoogenraad T. U. Paradigm shift in the treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice // *Brain Dev.* 2006. Vol. 28. P. 141—146. DOI: 10.1016/j.braindev.2005.08.008.
8. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate / G. J. Brewer, F. Askari, M. T. Lorincz [et al.] // *Arch. Neurol.* 2006. Vol. 63. P. 521—527. DOI: 10.1001/archneur.63.4.521.
9. Prognostic factors in patients presenting with severe neurological forms of Wilson's disease / L. K. Prashanth, A. B. Taly, S. Sinha [et al.] // *QJM: An International Journal of Medicine.* 2005. Vol. 98, No. 8. P. 557—563. DOI: 10.1093/qjmed/hci095.
10. Sternlieb I., Scheinberg I. H. Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration // *J. Am. Med. Assoc.* 1964. Vol. 189. P. 748—754. DOI: 10.1001/jama.1964.03070100042008.
11. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy / G. Brewer, C. Terry, A. Aisen, G. Hill // *Arch. Neurol.* 1987. Vol. 44. P. 490—493. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520170020016.
12. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine / G. J. Brewer, F. Askari, R. B. Dick [et al.] // *Transl. Res.* 2009. Vol. 154, No. 2. P. 70—77. DOI: 10.1016/j.trsl.2009.05.002.
13. Touch operated keyboard. European Patent Office. Publication number: EP0185671B1. Published: 02.07.86 (Bull. 86/27). URL: <https://patents.google.com/patent/EP0185671B1>.
14. Computerized Neuropsychological Assessment Devices: Joint Position Paper of the American Academy of Clinical Neuropsychology and the National Academy of Neuropsychology / R. M. Bauer, G. L. Iverson, A. N. Cernich [et al.] // *Arch. Clin. Neuropsychology.* 2012. Vol. 27. P. 362—373. DOI: 10.1093/arclin/acs027.
15. Automated Neuropsychological Assessment Metrics (v4) Traumatic Brain Injury Battery: military normative data / A. S. Vincent, T. Roebuck-Spencer, K. Gilliland, R. Schlegel // *Military Medicine.* 2012. Vol. 177, No. 3. P. 256—269. DOI: 10.7205/milmed-d-11-00289.
16. NIH toolbox for assessment of neurological and behavioral function / R. C. Gershon, M. V. Wagster, H. C. Hendrie [et al.] // *Neurology.* 2013. Vol. 80, No. 11. Suppl. 3. S2-6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182872e5f.
17. The computerized self test (CST): an interactive, internet accessible cognitive screening test for dementia / J. H. Dougherty, R. L. Cannon, C. R. Nicholas [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 20, No. 1. P. 185—195. DOI: 10.3233/JAD-2010-1354.
18. Computer assessment of mild cognitive impairment / J. Saxton, L. Morrow, A. Eschman [et al.] // *Postgrad. Med.* 2009. Vol. 121. P. 177—185. DOI: 10.3810/pgm.2009.03.1990.
19. А. с. 78399 України. Комп'ютерна програма «Кросплатформова екосистема програмних компонентів Prototurus 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.

Надійшла до редакції 31.05.2019 р.

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

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу медицини сну ДУ «ІНПН НАМН України»; професор кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

NIKISHKOVA Iryna, MSc, PhD (Biological Sciences), Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of Nervous System. Center of 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

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

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI; Professor of the Department of Clinical Neurology, Psychiatry and Narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com