Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение)

С.И. ГАВРИЛОВА[1], И.В. КОЛЫХАЛОВ[1], Я.Б. ФЕДОРОВА[1], Я.Б. КАЛЫН[1], Н.Д. СЕЛЕЗНЕВА[1], А.В. САМОРОДОВ[2], С.Н. МЯСОЕДОВ[1], И.С. БОКША[1]*

[1]Научный центр психического здоровья РАМН, Москва; [2]Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, Москва

Prognosis of cognitive deficit progression in aged patients with mild cognitive impairment under prolonged therapy (a three year observation)

S.I. GAVRILOVA, I.V. KOLYKHALOV, YA.B. FEDOROVA, YA.B. KALYN, N.D. SELEZNEVA, A.V. SAMORODOV, S.N. MIASOEDOV, I.S. BOKSHA

Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; Bauman Moscow State Technical University, Moscow

Цель исследования — индивидуальный прогноз эффективности терапии церебролизином при синдроме мягкого когнитивного снижения (МКС) и выявление наиболее информативных тестов для прогноза развития деменции. 53 пациента с амнестическим типом МКС находились на лечении церебролизином в течение трех лет и регулярно проходили нейрокогнитивное и психиатрическое клиническое тестирование, результаты которого анализировали методами непараметрической статистики, кластерного анализа и линейного дискриминантного анализа. Сочетание математических методов позволило прогнозировать снижение когнитивных функций вплоть до деменции. Обнаружена «группа риска» с быстрым снижением когнитивных функций и угрозой деменции (т.е. низкой эффективностью терапии). Тесты ранжированы по их прогностической значимости.

Ключевые слова: *синдром мягкого когнитивного снижения, деменция, прогноз, статистические методы.*

The aim of the study was to predict treatment efficacy in patients with mild cognitive impairment (MCI) and to find the most reliable clinical tests for the prediction of dementia. Patients with amnestic MCI (*n*=53) were treated with cerebrolysin for three years and underwent regularly neurocognitive and clinical psychiatric tests. The data were analyzed using non-parametric statistics, cluster analysis, and linear discriminate analysis. The combination of statistical methods has enabled to predict the degree of cognitive impairment as well as the development of dementia. A «dementia risk group» with fast cognitive decline (i.e. the low efficacy of the treatment) was identified. The tests are ranked according to their predictive values.

Key words: *mild cognitive impairmen, dementia, prognosis, statistical methods.*

В целях предотвращения прогрессирования когнитивного дефицита и, возможно, клинической манифестации болезни Альцгеймера (БА) у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС) без выраженных сосудистых нарушений было выполнено сравнительное контролируемое многоцентровое исследование [3], в рамках которого проводилась 3-летняя терапия церебролизином 4-недельными курсами 2 раза в год. Хотя была показана [2, 3] эффективность препарата в отношении предотвращения снижения когнитивных функций и развития деменции, среди пролеченных пациентов были такие, у которых за 3-летний период наблюдения произошло ухудшение когнитивных функций, вплоть до развития БА.

Настоящая работа является продолжением указанных исследований. Ее цель — выявление наиболее информативных прогностических признаков снижения когнитивных функций, а также раннее выделение «группы риска» пациентов в отношении возможного развития деменции на основе применения специальных методов математического анализа и использования ранее полученных и опубликованных [2, 3] клинических наблюдений.

Поскольку было показано, что наличие в генотипе аллеля ApoE-ε4 достоверно чаще обнаруживается среди представителей российской популяции, страдающих различными формами БА [4], и именно носители ApoE-ε4 встречаются достоверно чаще среди пациентов с МКС, которым угрожает развитие БА [3, 9], в настоящее иссле-

© Коллектив авторов, 2013

*e-mail: boksha@irina@mail.ru

дование были включены данные генотипирования всех пациентов с МКС на наличие аллеля ApoE-ε4.

Материал и методы

Исследование выполнялось по унифицированной методике в трех исследовательских центрах: в отделе по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств (рук. — С.И. Гаврилова) Научного центра психического здоровья (НЦПЗ) РАМН, на кафедре нервных болезней (рук. — М.М. Одинак) Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) и кафедре неврологии, нейрохирургии и психиатрии (рук. — А.В. Густов) Нижегородской государственной медицинской академии. Терапевтические группы в каждом из центров (25, 15 и 15 пациентов соответственно) составлялись по единой методике из когорты пожилых пациентов, соответствовавших приведенным ниже критериям включения—исключения.

В исследование были включены 53 пациента: 13 мужчин и 40 женщин. Медиана по возрасту составила 68 лет (от 53 до 83 лет), 25-й и 75-й процентили 59 лет и 72 года соответственно.

Критерии включения: женщины (в постменопаузальном периоде) и мужчины в возрасте 55—85 лет; оценка по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) более 26 баллов; жалобы больного на снижение памяти, подтверждаемые информантом (обычно член семьи), и объективно выявляемые признаки легких когнитивных дисфункций (по меньшей мере в тестах на исследование памяти и тех когнитивных сфер, которые обычно явно нарушаются при БА); признаки когнитивного дефицита соответствуют III стадии по шкале общего ухудшения когнитивных функций (GDS) и оценке 0,5 по шкале тяжести деменции (CDR); диагноз деменции не может быть поставлен; повседневная активность пациентов остается сохранной, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и/или профессиональной деятельности; оценка по модифицированной шкале Хачински (MIS) не более 4; получение письменного информированного согласия от пациента.

Критерии исключения: диагноз деменции (по критериям DSM-IV, МКБ-10); неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция, инсульт, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС); неопластические и/или травматические повреждения головного мозга; системные заболевания; психические заболевания; тяжелая органная патология, злокачественные экстрацеребральные опухоли, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания; алкоголизм и/или лекарственная зависимость; медикаментозная или иная интоксикация; оценка более 18 баллов по шкале Гамильтона для депрессии (HAM-D); уровень систолического давления более 180 мм рт.ст., уровень диастолического — более 95 мм рт.ст.; дефицит фолиевой кислоты и/или витамина B_{12}.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали 2 раза в год в течение 3 лет курсовую терапию церебролизином: по 20 внутривенных инфузий церебролизина (по 30 мл препарата в 100 мл физиологического раствора) на протяжении 4 нед.

Для оценки состояния когнитивных функций использовали следующие психометрические тесты и шкалы: шкала общего ухудшения когнитивных функций (GDS) [25]; шкала тяжести деменции (CDR) [21]; шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) [18]; модифицированная шкала Хачински (MIS) [17]; краткая шкала оценки когнитивных функций (MMSE) [15]; субтесты шкалы деменции Маттиса (MDRS), включающие оценку реципрокной координации, графомоторный тест, тесты на сходство и память [20]; субтесты шкалы Векслера (WAIS), включающие звуковые и категориальные ассоциации, прямой и обратный счет, тесты немедленного и отсроченного воспроизведения 10 слов [11, 29]; батарея лобной дисфункции (FAB) [14]; тест рисования часов (CDT) [8, 12, 13, 27, 28]; бостонский тест называния (BNT) [19].

Для исключения объемных образований, воспалительных, травматических повреждений головного мозга, оценки степени расширения желудочков мозга и выраженности очаговых (сосудистых) изменений проводили исследование головного мозга методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Было проведено также генетическое исследование всех пациентов (определение ApoE-ε4 генотипа)[1]. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью стандартной методики фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование ApoE-ε4-аллелей проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по стандартной процедуре. ApoE-ε4-генотип: у 25 пациентов был ApoE-ε4 (+), у 28 пациентов — ApoE-ε4(–) генотип.

В работе использовали комплекс статистических приемов, который включал следующие методы:

1. Методы непараметрической статистики (ранговые корреляции — определение коэффициентов корреляции Спирмена, U-тест Манна—Уитни, тест Краскела—Уоллиса, χ^2).

2. Методы кластерного анализа: метод k-средних, методы иерархической кластеризации, а также разработанные в НЦПЗ РАМН алгоритм Clust1 и его модификация [5].

3. Линейный дискриминантный анализ (ЛДА). В ходе ЛДА определяется линейное преобразование для перехода от значений учитываемых результатов тестов к некоторому признаку, по значению которого две рассчитываемые группы пациентов (респондеры и нонреспондеры) разделяются наилучшим образом, если вероятностное распределение значений результатов тестов описывается законом нормального распределения. Значение итогового признака для каждого пациента вычисляется по формуле:

$$y = \sum_{i=1}^{N} a_i x_i ,$$

где N — число учитываемых результатов тестов, a_i — весовой коэффициент результата i-го теста, x_i — численное значение результата i-го теста.

Статистическую обработку данных проводили И.С. Бокша (НЦПЗ РАМН), А.В. Самородов (МГТУ им. Н.Э. Баумана) и С.Н. Мясоедов (НЦПЗ РАМН).

[1]Это исследование проводилось Г.И. Коровайцевой (лаборатория клинической генетики НЦПЗ РАМН).

Результаты

По результатам 3-летнего исследования пациентов с синдромом МКС была создана база данных, включающая такие признаки, как возраст, пол, результаты ApoE-ε4-генотипирования, а также показатели использованных шкал и нейрокогнитивных тестов до и после терапии церебролизином. Троим пациентам, у которых произошло ухудшение состояния, был поставлен диагноз деменции при БА.

Результаты корреляционного и кластерного анализа

В результате корреляционного анализа признаков пациентов из базы данных были обнаружены достоверные корреляции признаки при уровне значимости $p<0{,}0025$ **(табл. 1)**. Расчеты проводились с учетом поправки Бонферрони. Все связи положительные (r>0 по Спирмену) за исключением корреляции между баллами по HAM-D и субтеста MDRS «сходство». Обнаруженные корреляции принимали во внимание при кластерном анализе, отдав предпочтение алгоритмам кластеризации, учитывающим тесные корреляционные связи признаков. Вместе с тем выяснено, что ни один признак не коррелировал с возрастом больных ни до, ни после лечения.

Кластерный анализ, примененный для классификации объектов (пациенты), позволяет объективно выделить максимально сходные объекты, составляющие однородные подгруппы среди общей когорты пациентов. Речь идет о выделении подгруппы пациентов, которые после лечения оказались сходными по результатам тестирования с теми 3 пациентами, которым после лечения был поставлен диагноз деменции.

Была проведена кластеризация по результатам выполнения четырнадцати нейрокогнитивных тестов после лечения.

Из полученных разными способами — базовым и модифицированным (учитывающий тесные корреляции признаков) алгоритмом Clust1 — четырех результатов кластеризации выбрали один, в котором на первом уровне кластеризации было выделено 2 кластера (К1 и К2), содержащие соответственно 34 и 19 пациентов, причем в кластер К2 попали все 3 пациента с исходом в деменцию: этот кластер можно условно обозначить как «нонреспондеры», или группа риска в отношении эффективности терапии. Кластер К1 можно условно назвать «респондеры».

Кластеры К1 и К2 по возрасту пациентов достоверно не различались, но если в К1 мужчин и женщин оказалось поровну, то в К2 было больше женщин (15 из 19).

С использованием U-критерия Манна—Уитни были обнаружены достоверные различия кластеров К1 и К2 по ряду признаков (результаты тестов) после лечения. Рассматривали только достоверные различия с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений ($p<0{,}006$). В таком случае кластеры К1 и К2 можно считать достоверно различающимися по результатам следующих тестов после курса лечения: MMSE, FAB, категориальные ассоциации, запоминание 10 слов (немедленное воспроизведение), субтест «память» MDRS, BNT.

Результаты тестирования представителей кластеров К1 и К2 после лечения представлены в **табл. 2**. Из нее вид-

Таблица 1. **Корреляции результатов тестов до лечения (ранговые корреляции, непараметрический анализ). Приведены достоверные корреляции ($p<0{,}003$) пятнадцати признаков для всех 53 пациентов**

Сопоставляемые показатели	Коэффициент r по Спирмену	*p*
HAM-D — сходство	—0,4	0,002
MMSE—FAB	0,5	0,0002
FAB — звуковые ассоциации	0,4	0,002
FAB — категориальные ассоциации	0,4	0,002
FAB — немедленное воспроизведение 10 слов	0,6	0,00002
FAB — сходства	0,6	0,000001
CDT—BNT	0,4	0,002
CDT — немедленное воспроизведение 10 слов	0,5	0,0002
CDT — сходства	0,5	0,0002
CDT — субтест MDRS память	0,4	0,001
Звуковые ассоциации — категориальные ассоциации	0,5	0,0002
Звуковые ассоциации — обратный счет	0,5	0,0004
Звуковые ассоциации — BNT	0,5	0,0001
Категориальные ассоциации — реципрокная координация	0,4	0,002
Категориальные ассоциации — BNT	0,4	0,001
Категориальные ассоциации — немедленное воспроизведение 10 слов	0,5	0,0004
Категориальные ассоциации — субтест MDRS память	0,4	0,001
Прямой счет — реципрокная координация	0,4	0,001
Реципрокная координация — BNT	0,4	0,001
BNT — немедленное воспроизведение 10 слов	0,4	0,001
BNT — сходства	0,5	0,0007
Немедленное воспроизведение 10 слов — отсроченное воспроизведение 10 слов	0,5	0,00005
Немедленное воспроизведение 10 слов — реципрокная координация	0,5	0,0002
Немедленное воспроизведение 10 слов — сходства	0,4	0,001
Отсроченное вопроизведение 10 слов — реципрокная координация	0,4	0,0009
Субтест MDRS память — немедленное воспроизведение 10 слов	0,4	0,001

Таблица 2. **Результаты тестирований представителей кластеров K1 (респондеры) и K2 (нонреспондеры) после лечения**

Статистические данные	MMSE, баллы	FAB, баллы	Категориальные ассоциации, баллы	BNT, баллы	Запоминание 10 слов (немедленное воспроизведение), число слов	Субтест MDRS память, баллы
Медиана K1	29	14	17	50	8	23
Разброс значений: минимум K1 — максимум K1	27—30	9—15	5—20	33—55	4—10	18—25
Медиана K2	28	12	14	49	7	22
Разброс значений: минимум K2 — максимум K2	27—30	6—15	7—18	26—53	4—8	15—23

но, что результаты выполнения всех тестов хуже у представителей K2, чем у K1.

Таким образом, были обозначены признаки, наиболее тесно связанные с эффективностью лечения. Задача состояла в том, чтобы найти признаки-предикторы неблагоприятного исхода (ослабление когнитивных функций и развитие деменции), т.е. признаки, которые достоверно различаются у респондеров и нонреспондеров до лечения всей когорты. Были выявлены следующие признаки, в которых наблюдались достоверные различия (по U-критерию Манна—Уитни с поправкой Бонферрони $p<0{,}006$) результатов тестирования пациентов кластеров K1 и K2 до лечения: FAB, запоминание 10 слов (немедленное воспроизведение) и субтеста «память» MDRS, а также — на уровне тенденции — HAM-D.

Первый этап классификации пациентов можно подытожить следующим образом: в подгруппу нонреспондеров (пациенты с менее благоприятным исходом, включая больных, которым был поставлен диагноз «деменция» после курса лечения) попали те больные, у которых изначально были более высокие баллы, характеризующие уровень депрессии по HAM-D, и относительно более низкие результаты выполнения тестов FAB, запоминания 10 слов и немедленное их воспроизведение и субтеста «память» MDRS. Кроме того, в «неблагоприятной подгруппе» оказалось достоверно больше женщин. «Неблагоприятная» подгруппа выявленных нонреспондеров оказалась довольно большой — 19 из 53 пациентов.

Особый интерес представлял поиск информативных признаков в группе из 3 пациентов с исходом в деменцию. С целью уменьшения числа признаков, участвующих в классификации пациентов по исходу лечения (т.е. ранжирование признаков по значимости и выделение наиболее «информативных», позволяющих отделить 3 пациентов с деменцией от остальных), всю когорту пациентов разделили на две подгруппы: 3 — которым был поставлен диагноз «деменция» после лечения, и остальные 50, которым такой диагноз поставлен не был. Отметим, что все трое пациентов с исходом в деменцию были женщины и имели генотип ApoE-ε4(+).

Иерархический кластерный анализ (с использованием расстояния Спирмена): рассмотрим результаты кластеризации пациентов по достоверно различающимся признакам **(табл. 3)**. До лечения — это показатели субтеста «память» MDRS, HAM-D, MMSE, теста запоминания 10 слов (немедленное воспроизведение). Отметим, что эти признаки входят в список тестов, результаты выполнения которых достоверно различались у пациентов кластеров K1 и K2. А по изменениям в результате лечения — это MMSE, BNT, прямой счет и категориальные ассоциации (субтесты MDRS) (в порядке убывания информативности).

При использовании отобранных признаков до лечения на полученной в результате итерационного кластерного анализа с использованием расстояния Спирмена дендрограмме выявлено три непересекающихся кластера объектов. Численный состав кластеров: $K1_a$ — 16 пациентов, $K2_a$ — 6, $K3_a$ — 31. В составе первого кластера ($K1_a$, 16 пациентов) оказались 2 пациента с исходом в деменцию, а в составе второго ($K2_a$, 6 пациентов) — 1, поэтому кластеры условно обозначили как «неблагоприятный» и «промежуточный» соответственно. В третий кластер ($K3_a$) не попал ни один из трех пациентов, которым был поставлен диагноз «деменция» после лечения, следовательно, эту подгруппу можно назвать «предполагаемые респондеры» с возможным благоприятным исходом лечения.

Кластерный анализ с использованием метода k-средних: провели кластеризацию пациентов, используя метод k-means (k-средние), где k можно принять равным 3, основываясь на предыдущих результатах. При решении задачи этим методом использовали евклидову метрику. Численный состав полученных кластеров $K1_b$ — 20 пациентов, $K2_b$ — 6 и $K3_b$ — 27. Состав кластеров, полученных этим методом, лишь незначительно отличался от предыдущего результата (как и численное распределение: 20, 6 и 27 пациентов), при этом в состав кластера $K1_b$ попал 1 пациент с исходом в деменцию, а в $K2_b$ — 2.

С помощью критериев Краскела—Уоллиса и χ^2 сравнили признаки до и после лечения, а также признаки, определенные однократно (HAM-D, MIS, генотипирование ApoE-ε4) в получившихся кластерах. Оказалось, что наибольшие различия наблюдаются в результатах HAM-D, также наблюдаются достоверные различия в результатах MIS.

В результатах тестов MMSE, FAB, запоминания 10 слов (немедленное воспроизведение), а также субтеста MDRS «память» наблюдались различия как до, так и после лечения. В результатах тестов BNT и запоминания 10 слов (отсроченное воспроизведение) — достоверные различия после лечения.

Стоит отметить, что признак «баллы, набранные по HAM-D» оказывает большое влияние на результаты кластеризации, так как если его исключить из группы признаков, суммированных в **табл. 3**, то все пациенты будут объединяться в один кластер. Это еще раз указывает на важность результатов тестирования по HAM-D для классификации пациентов: самые высокие значения результатов этого теста встречаются именно в кластере с «неблагоприятным» исходом лечения (в него попали 2 пациента с деменцией), а самые низкие баллы — в кластере пациен-

Таблица 3. **Результаты сравнения 3 пациентов с исходом в деменцию и остальных 50 пациентов когорты по признакам до лечения и изменениям значений признаков по U-критерию Манна—Уитни**

Когнитивные тесты и шкалы	Результат тестов до лечения Z	Изменение результата тестов Z
Субтест MDRS память	**2,5**	1,1
HAM-D	**2,0**	—
MMSE	**1,7**	**1,9**
Немедленное воспроизведение 10 слов	**1,7**	0,9
BNT	1,6	**2,8**
Прямой счет	0,5	**2,5**
Категориальные ассоциации	0,2	**1,9**

Примечание. Для каждого признака были получены два числовых значения, найденные с помощью критерия Манна—Уитни. Первое значение (второй столбец таблицы) характеризует различие между двумя группами по признакам до лечения, второе значение (третий столбец) — различие между этими группами по изменениям признаков, т.е. разностям числовых значений результатов тестов после и до лечения. Приведены (выделены жирным шрифтом) те признаки, для которых Z>1,64, т.е. с вероятностью 90% можно утверждать о достоверном различии групп по данному признаку.

тов с «благоприятным» исходом, среди которых не встретилось ни одного пациента с деменцией.

Если сравнить составы кластеров $K1_a$, $K2_a$, $K3_a$, Kl_b, $K2_b$, $K3_b$, полученные двумя методами кластеризации признаков до лечения, с составом кластеров K1 и K2, полученных кластеризацией Clustl после лечения, то можно отметить следующее. В каждом из двух вариантов кластеризации по признакам до лечения выделяются кластеры пациентов с неблагоприятным исходом, в которые вместе с пациентами с исходом в деменцию попадают также пациенты, которым после лечения такой диагноз поставлен не был. Таким образом, с помощью кластерного анализа на основании результатов клинических тестов до лечения можно выделить группу пациентов, у всех членов которой после лечения результаты тестов будут достоверно хуже, чем у остальных. Однако ни один результат кластерного анализа не привел к выделению пациентов с исходом в деменцию в отдельный кластер: получались смешанные кластеры, в которые попадали как пациенты с исходом в деменцию, так и те, кому диагноз поставлен не был.

Из этого следует, что с помощью примененных способов кластерного анализа на основании только результатов клинических тестов до лечения можно идентифицировать группу риска, в которой могут оказаться пациенты с ухудшением когнитивных функций за 3-летний период наблюдения.

Из результатов кластерного анализа можно сделать вывод, относящийся к информативности отдельных тестов в прогностическом плане: изначально высокие баллы по HAM-D и низкие — по MMSE субтесту «память» MDRS, а также тестам на запоминание 10 слов (немедленное воспроизведение) и FAB встречаются у пациентов, у которых после курса лечения произойдут ухудшения когнитивного функционирования, сходные с теми, что наблюдаются у пациентов с исходом в деменцию. Говоря о низких или высоких значениях, мы имеем в виду баллы относительно максимума — пика частотных распределений в когорте пациентов, т.е. значений, наиболее часто встречающихся в обследованной когорте из 53 человек.

Таким образом, изначально высокие и низкие баллы по результатам указанных шкал могут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе, т.е. ухудшении когнитивного функционирования и развитии деменции (несмотря на проводимую в течение 3 лет терапию церебролизином).

Результаты ЛДА

ЛДА данных клинических тестирований был выполнен для проверки принципиальной возможности разделить пациентов на две группы (с неразвившейся и развившейся деменцией). 1-ю группу составили 50 пациентов с неразвившейся деменцией, 2-ю — 3 пациента с развившейся.

Так как имелись две группы пациентов, то результатом ЛДА должно являться математическое преобразование результатов исследований пациентов, представляющее собой их линейную комбинацию с вычислением одного итогового численного признака. По значению полученного признака группы пациентов будут разделяться наилучшим образом в случае, если распределение исходных данных подчиняется закону нормального распределения. В данной работе группа пациентов с развившейся деменцией представлена всего 3 пациентами, поэтому выполнить проверку нормальности распределения исходных данных в данной группе не представлялось возможным.

Исходные данные представляют собой совокупность всех признаков, т.е. результаты однократных исследований (ApoE-ε4 генотип, MIS, HAM-D), 14 тестов до начала лечения и этих же тестов через 3 года после начала лечения.

Проведена проверка линейной разделимости групп пациентов в трех вариантах: 1) по данным, полученным до лечения и по изменению результатов тестов за период лечения; 2) только по изменению результатов тестов за период лечения; 3) только по данным до лечения.

Значения весовых коэффициентов, полученных в случае использования в качестве исходных данных значений результатов до начала лечения и разности (Δ) значений результатов тестов после окончания лечения и до его начала (1), представлены в **табл. 4**. Распределение пациентов по полученному признаку представлено на **рис. 1**.

Проверка линейной разделимости групп пациентов по изменению результатов тестов за период лечения (2) проведена в двух вариантах: (2а) — с учетом результатов однократных тестирований (HAM-D, MIS и генотипирования ApoE-ε4) и (2б) — без их учета. Исходные данные состояли из результатов трех однократных тестов и четырнадцати разностей (Δ) между результатами соответствующих тестов после 3 лет лечения и до его начала. В результате ЛДА были получены весовые коэффициен-

Таблица 4. **Весовые коэффициенты результатов тестов**

Показатель	Весовой коэффициент
Исходные данные	
код генотипа	–2,39
MIS	–0,12
HAM-D	–1,99
Начальные результаты тестирования	
MMSE	0,55
FAB	5,41
CDT	2,46
звуковые ассоциации	–2,88
категориальные ассоциации	–1,17
прямой счет	0,92
обратный счет	–4,59
BNT	2,12
немедленное воспроизведение 10 слов	–3,19
отсроченное воспроизведение 10 слов	0,22
реципрокная координация	5,24
графомоторный тест	0,04
сходство	–6,40
субтест MDRS память	1,97
Изменения результатов тестирования	
Δ MMSE	4,37
Δ FAB	1,92
Δ CDT	13,61
Δ звуковые ассоциации	–2,53
Δ категориальные ассоциации	–0,02
Δ прямой счет	10,64
Δ орбратный счет	–4,82
Δ BNT	3,84
Δ немедленное воспроизведение 10 слов	–8,99
Δ отсроченное воспроизведение 10 слов	0,61
Δ реципрокная координация	4,71
Δ графомоторный тест	–0,37
Δ сходство	–0,15
Δ субтест MDRS память	–1,03

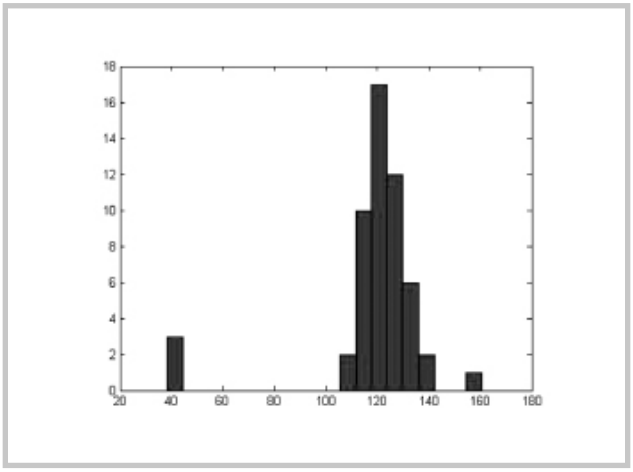

Рис. 1. **Гистограмма распределения пациентов по полученному после применения ЛДА численному признаку результатов тестирования до лечения, изменений результатов тестирования за его период и результатов MIS, HAM-D и генотипирования ApoE-ε4.**

Здесь и на рис. 3—5: по оси абсцисс — численный признак, полученный в результате ЛДА, по оси ординат — число пациентов.

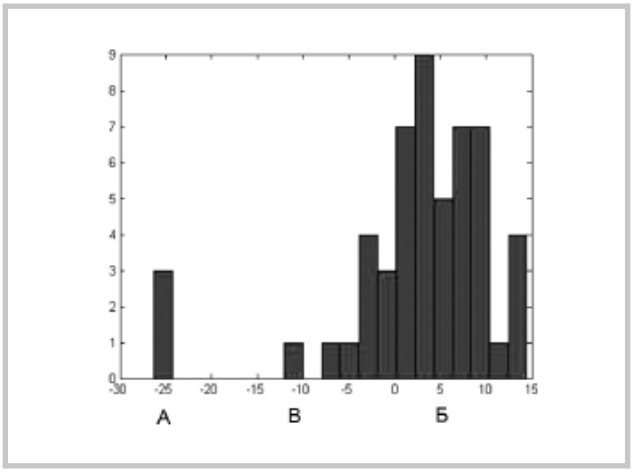

Рис. 2. **Гистограмма распределения пациентов по полученному после применения ЛДА численному признаку изменений результатов тестирования за период лечения с учетом результатов MIS, HAM-D и генотипирования ApoE-ε4.**

Здесь и на рис. 3 и 4: 3 пациента с деменцией (А); от основной группы пациентов без деменции (Б) отделяется 1 (В).

ты для рассматриваемых исходных данных (не приведены — операция аналогична предыдущему случаю), а распределение пациентов по полученному признаку представлено на **рис. 2**.

В варианте без учета трех однократных тестов (2б) в результате ЛДА были получены весовые коэффициенты для рассматриваемых входных данных (не приведены), а распределение пациентов по полученному признаку представлено на **рис. 3**.

Особый интерес с точки зрения предсказания исхода лечения представляют результаты ЛДА данных до лечения (3), который также проводился в двух вариантах: с учетом трех однократных тестов и без такового. Аналогично предыдущим случаям в результате ЛДА были получены весовые коэффициенты для рассматриваемых входных данных, а распределение пациентов по полученному признаку представлено на **рис. 4**.

Из **рис. 4** видно, что группы пациентов разделяются хуже, чем при использовании признаков, учитывающих результаты тестов после лечения. Однако по-прежнему 3 пациента с развившейся деменцией (представлены крайним левым столбцом гистограммы) выделяются из группы других больных. Заметим, что без учета трех однократных тестов разделение пациентов происходит хуже, чем с их учетом.

Таким образом, совокупность представленных данных позволяет разделить пациентов с деменцией и остальных. Это свидетельствует об информативности (в целом) представленных данных, даже без учета трех однократно определенных признаков (ApoE-ε4 генотип, результаты по MIS и HAM-D), хотя их учет повышает качество разделения групп.

ЛДА данных до лечения с выделением группы риска

Исходя из результатов ЛДА по признакам до лечения с учетом трех однократных тестирований, к пациентам с развившейся деменцией добавлены наиболее близко рас-

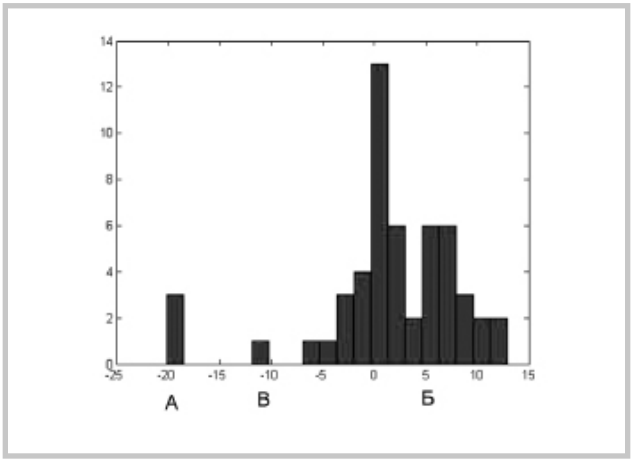

Рис. 3. **Гистограмма распределения пациентов по полученному после применения ЛДА численному признаку изменений результатов тестирования за период лечения без учета результатов тестов MIS, HAM-D и генотипирования ApoE-ε4.**

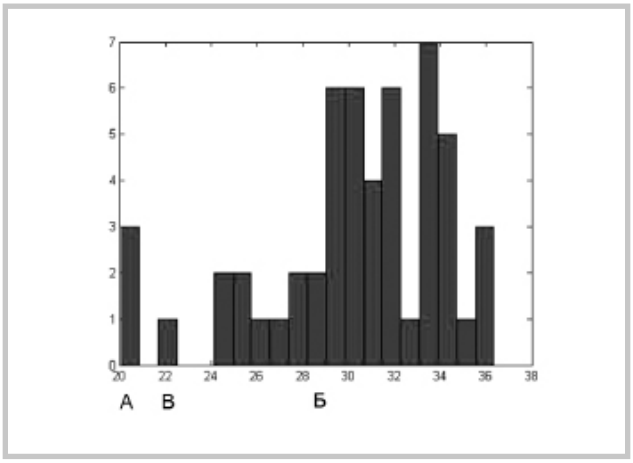

Рис. 4. **Гистограмма распределения пациентов по полученному после применения ЛДА численному признаку результатов тестирования до лечения с учетом результатов MIS, HAM-D и генотипирования ApoE-ε4.**

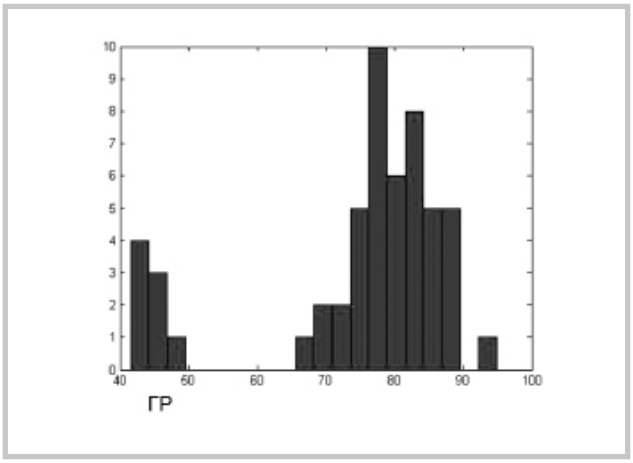

Рис. 5. **Гистограмма распределения пациентов после применения ЛДА по численному признаку результатов тестирования до лечения с выделением группы риска (ГР), состоящей из 8 пациентов.**

положенные к ним пациенты без деменции, при этом группу риска составили 8 пациентов. Результат ЛДА для выделенных групп пациентов представлен на **рис. 5**, на котором расположенные слева три столбца относятся к пациентам группы риска, которая хорошо отделяется от остальных пациентов.

В качестве порогового значения для выделения «группы риска» целесообразно взять значение, равное 55, равноудаленное как от группы риска, так и от основной подгруппы пациентов, с учетом внутригруппового разброса.

Из результатов применения ЛДА к результатам рассматриваемых тестов можно сделать следующие выводы: 1) по совокупности всех представленных результатов с использованием метода ЛДА можно отделить 3 пациентов с развившейся деменцией от остальной группы (50); 2) изменения результатов тестов более информативны для выделения пациентов с развившейся деменцией, чем результаты тестов до лечения, но в обоих случаях ЛДА позволяет отделить 3 пациентов с исходом в деменцию от остальных; 3) при использовании для классификации пациентов только результатов тестов до лечения целесообразно выделить так называемую группу риска, в которой наряду с пациентами с развившейся деменцией присутствуют пациенты, наиболее близко расположенные к ним по результатам тестов, но у которых деменция не развилась за период лечения. При использовании результатов трех однократных тестов и четырнадцати — до лечения наилучшие показатели по разделению групп соответствуют группе риска из 8 пациентов: 3 с развившейся деменцией и 5 с неразвившейся (37,5 и 62,5% от объема группы риска соответственно). Значение линейной комбинации результатов всех семнадцати тестов, меньшее порогового значения (55), свидетельствует о вероятности развития деменции в 37,5%.

Обсуждение

В ряду терапевтических превентивных мер, направленных на предотвращение снижения когнитивного функционирования у пациентов с деменцией, синдромом МКС, а также пожилых лиц без снижения когнитивного функционирования церебролизин рассматривается как достаточно эффективное средство [1—3, 6, 7, 24, 30]. Эти оценки сделаны на основе изучения эффективности, безопасности, побочных эффектов применения церебролизина у пациентов с МКС.

Вместе с тем ввиду гетерогенности психического состояния, выражающегося в различии результатов тестирования (начальные параметры) пациентов с МКС, терапевтический эффект церебролизина (задержка процесса снижения когнитивного функционирования) также различен [22, 23], хотя в настоящее исследование включались только пациенты с амнестическим типом МКС [3]. Различия терапевтического эффекта вполне понятны, поскольку моно- и мультифункциональные подтипы МКС, различаемые внутри его амнестического типа, имеют различные биологическую основу и вероятность развития в деменцию [16, 26].

В настоящей работе внимание было сосредоточено на показателях, отличающих пациентов со стабильным состоянием и даже улучшением когнитивных функций при терапии церебролизином (респондеры) от пациентов с ос-

лаблением когнитивных функций и ухудшением психического состояния (нонреспондеры). Критерием понятий «нонреспондер» и «эффективность терапии» была в данном случае достоверность различий (оцененная методами непараметрической статистики) между группами, полученными в результате кластерного анализа.

Кластерный анализ, наряду с факторным и другими видами анализа, признан удобным и информативным способом классификации объектов (пациенты и/или обследуемые лица) и признаков (результаты нейрокогнитивных и психометрических тестов, различного вида анкетирования, демографических сведений и биологических исследований) в базах данных, анализируемых в психиатрических и нейропсихологических исследованиях [5, 10]. Результаты кластерного анализа, проведенного в настоящей работе, позволили выделить однородные подгруппы пациентов, после чего методами непараметрической статистики были обнаружены достоверные различия в результатах тестирования этих подгрупп, которые наблюдались до лечения когорты пациентов. Посредством такого подхода удалось ранжировать признаки, т.е. выделить наиболее информативные нейрокогнитивные «предикторы» неблагоприятного результата (исход) лечения церебролизином — дальнейшее снижение когнитивных функций и развитие деменции.

Следует отметить, что среди обследованных пациентов с МКС с помощью кластерного анализа оказалось возможным выделить подгруппу пациентов с вероятным неблагоприятным исходом (группа риска), зная только результаты нейрокогнитивных тестов до лечения. Однако не все пациенты в этой подгруппе получили диагноз деменция по окончании 3-летнего срока наблюдения и лечения. Возможно, это указывает на то, что среди тестов, вошедших в базу данных, отсутствуют важные признаки, которые позволили бы идентифицировать в группе риска пациентов с максимально высоким риском развития деменции. Это могли бы быть биологические параметры, поиску которых уделяется большое внимание [4].

С помощью ЛДА также удалось выделить «группу риска» с последующим снижением когнитивных функций и неблагоприятным исходом лечения на основании результатов тестов до лечения, что особенно важно для прогноза эффективности лечения. Таким образом, найден подход, позволяющий прогнозировать развитие деменции у пациентов с МКС, хотя методом ЛДА ранжировать признаки и сократить количество тестов, участвующих в расчетах, проблематично. Возможно, проведенные на более многочисленной когорте пациентов с включением биологических признаков (в дополнение к генотипированию ApoE-ε4) исследования позволят повысить вероятность индивидуальных прогнозов развития деменции для каждого пациента с МКС и разработать максимально дифференцированный подход при превентивной терапии БА церебролизином.

Таким образом, на основании проведенного исследования может быть сделано следующее заключение.

Результаты тестов могут быть ранжированы по информативности для предсказания прогрессирующего снижения когнитивных функций после курса лечения церебролизином; наиболее информативные тесты до лечения — это субтест «память» MDRS, HAM-D, MMSE, запоминание 10 слов и немедленное воспроизведение. Изначально относительно более низкие оценки, набранные в этих тестах, а также в тесте FAB, и более высокие — по HAM-D могут указывать на неблагоприятный прогноз эффективности лечения церебролизином пациентов с МКС.

При использовании для классификации пациентов только результатов тестов до лечения целесообразно выделить так называемую группу риска, в которой наряду с пациентами с развившейся деменцией присутствуют пациенты, наиболее близко расположенные к ним по результатам тестирования, но у которых деменция не развилась за период лечения. При использовании результатов всех семнадцати тестов (три однократных теста и четырнадцать результатов тестов до лечения) наилучшие результаты ЛДА по разделению групп соответствуют группе риска из 8 пациентов: 3 с развившейся деменцией и 5 с неразвившейся. Значение линейной комбинации результатов 17 тестов менее 55 свидетельствует о вероятности развития деменции после 3-летнего курса лечения церебролизином 37,5%.

Изменения результатов тестов за курс лечения более информативны для выделения пациентов с развившейся деменцией, чем результаты тестов до лечения, причем наиболее информативны изменения результатов тестов MMSE, BNT, называние цифр в прямом порядке и субтест WAIS «категориальные ассоциации».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И.* Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования. Неврол и психиат 2007; 107: 1: 4—10.
2. *Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Колыхалов И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Кашин А.В., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф.* Терапевтический потенциал церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера. Неврол и психиат 2008; 8: 24—28
3. *Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Кашин А.В., Густов А.В., Антипенко Е.А., Коршунова Ю.А., Давыдова Т.А., Месслер Г.* Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизином и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. Неврол и психиат 2010; 110: 1: 62—69.
4. *Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.В., Гаврилова С.И., Голимбет В.Е., Воскресенская Н.И., Рогаев Е.И.* Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (ApoE) и различными формами болезни Альцгеймера. Генетика 2001; 37: 4: 529—535.
5. *Судаков С.А.* Кластерный анализ в психиатрии и клинической психологии. Под ред. А.С. Тиганова. М: МИА 2010.
6. *Alvarez X.A., Lombardi V.R., Corzo L., Pérez P., Pichel V., Laredo M., Hernández A., Freixeiro F., Sampedro C., Lorenzo R., Alcaraz M., Windisch M., Cacabelos R.* Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects. J Neural Transm Suppl 2000; 59: 315—328.
7. *Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sampedro C., Varela M., Corzo L., Fernandez-Novoa L., Vargas M., Aleixandre M., Linares C., Granizo E., Muresanu D., Moessler H.* 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2006; 13: 1: 43—54.
8. *Brodaty H., Gresham M., Luscombe G.* The prince Henry hospital dementia caregivers' training programme. International J Geriatric Psychiatry 1997; 12: 2: 183—192.

9. *Caselli R.J., Dueck A.C., Osborne D., Sabbagh M.N., Connor D.J., Ahern G.L., Baxter L.C., Rapcsak S.Z., Shi J., Woodruff B.K., Locke D.E., Snyder C.H., Alexander G.E., Rademakers R., Reiman E.M.* Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon4 effect. N Engl J Med 2009; 361: 3: 255—263.
10. *Chiu Ch.-Y., Douglas J., Li X.* Cluster analysis for cognitive diagnosis: Theory and applications. Psychometrika 2009; 74: 4: 633—665.
11. *Collie A., Myers C., Schnirman G., Wood S., Maruff P.* Selectively impaired associative learning in older people with cognitive decline. J Cogn Neurosci 2002; 14: 484—492.
12. *De Jager C.A.* Changes over time in memory, processing speed and clock drawing tests help to discriminate between vascular cognitive impairment, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurol Res 2004; 26: 481—487.
13. *De Jager C.A., Schrijnemaekers A.C., Honey T.E., Budge M.M.* Detection of MCI in the clinic: Evaluation of the sensitivity and specificity of a computerised test battery, the Hopkins Verbal Learning Test and the MMSE. Age Ageing 2009; 38: 4: 455—460.
14. *Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B.* The FAB: A frontal assessment battery at bedside. Neurology 2000; 55: 1621—1626.
15. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189—198.
16. *Golob E.J., Irimajiri R., Starr A.* Auditory cortical activity in amnestic mild cognitive impairment: Relationship to subtype and conversion to dementia. Brain 2007; 130: 740—752.
17. *Hachinski V.C.* erebral blood flow differentiation of Alzheimer's disease from multi-infarct dementia. In: Alzheimer's disease: Senile dementia and related disorder. Eds: Katzman R., Terry R.D., Bick K.L. Raven press, New York 1978; 97—104.
18. *Hamilton M.* A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56—62.
19. *Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S.* The Boston Naming Test (2nd ed.) Philadelphia: Lea & Febiger 1983.
20. *Mattis S.* Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Geriatric psychiatry. Ed. Bellack L., Karusu T.B. Grune & Stratton: New York 1976; 77—121.
21. *Morris J.C.* The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology 1993; 43: 11: 2412—2414.
22. *Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E.* Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 3: 303—308.
23. *Petersen R.C.* Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 2004; 256: 3: 183—194.
24. *Plosker G.L., Gauthier S.* Spotlight on cerebrolysin in dementia. CNS Drugs 2010; 24: 3: 263—266.
25. *Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T.* Global Deterioration Scale (GDS). Psychopharmacol Bull 1988; 24: 4: 661—663.
26. *Schmidtke K., Hermeneit S.* High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnestic MCI patients. Int Psychogeriatr 2008; 20: 96—108.
27. *Shulman K.I., Shedletsky R., Silver I.L.* The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. Int J Geriatr Psychiatr 1986; 1: 135—140.
28. *Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M., Lawlor B.A., Gundersheimer J., Newhouse P.A., Grafman J.H.* Clock drawing in Alzheimer's Disease: A novel measure of dementia severity. J Am Geriatr Soc 1989; 37: 8: 725—729.
29. *Wechsler D.* Wechsler adult intelligence scale-revised. New York: Psychological Corporation 1981.
30. *Wei Z.H., He Q.B., Wang H., Su B.H., Chen H.Z.* Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. J Neural Transm 2007; 114: 5: 629—634.