

## МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА: КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<sup>1,3</sup>И. К. Стулов<sup>✉</sup>, <sup>1,2</sup>Н. И. Ананьева<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Л. В. Лукина<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Н. М. Залуцкая<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Н. А. Гомзякова<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>А. Я. Вукс<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

**ВВЕДЕНИЕ:** Дифференциальная диагностика умеренных когнитивных расстройств (УКР) в связи с их высокой распространенностью в популяции и быстрым ростом заболеваемости представляет собой актуальную задачу. Наиболее распространенными причинами, приводящими к развитию когнитивных нарушений, являются болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярная патология и их сочетание. БА обычно проявляется амнестическим типом умеренных когнитивных расстройств (аУКР) на додементной стадии. Подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства (псУКР) рассматриваются как продромальная стадия подкорковой сосудистой деменции. По результатам патоморфологических исследований установлено, что субполя гиппокампальной формации избирательно уязвимы для БА, ишемии/гипоксии и старения.

В настоящее время с помощью программного обеспечения FreeSerfer 6.0 появилась возможность получать количественные показатели субполей гиппокампальной формации *in vivo*.

Современной тенденцией в медицине является развитие и внедрение новых диагностических решений на основе искусственного интеллекта и машинного обучения. Один из алгоритмов машинного обучения — бинарная логистическая регрессия, которую мы применили в ходе исследования для дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

**ЦЕЛЬ:** Разработать метод дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В исследование включены пациенты с синдромом умеренных когнитивных расстройств, прошедшие обследование в отделении гериатрической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», из числа которых сформированы две группы: 1-я группа — пациенты с аУКР, 2-я группа — пациенты с псУКР. Условно здоровые добровольцы, сопоставимые по возрасту, полу и уровню образования, составили 3-ю группу (контрольную). МР-исследование проведено на магнитно-резонансном томографе Excelart Vantage Atlas XGV (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т с последующим выполнением МР-морфометрии субполей гиппокампальной формации.

**Статистика:** Статистический анализ проводился с использованием данных, которые конвертировались из базы в Microsoft Excel в статистический пакет IBM SPSS 21. Для разработки метода дифференциальной диагностики на основании полученных данных использовался метод бинарной регрессии и ROC-анализ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** На основании полученных данных МР-морфометрии разработан метод с использованием уравнения бинарной логистической регрессии. В качестве порога принято значение 0,5: значение  $p \geq 0,5$  позволяет отнести пациента к группе аУКР, а значение  $p < 0,5$  — к псУКР. Чувствительность метода составляет 90%, специфичность — 80%, точность — 85%.

**ОБСУЖДЕНИЕ:** С использованием бинарной логистической регрессии проведен отбор вариантов наборов переменных (количественных показателей), для которых построены ROC-кривые. Критерием отбора была выбрана площадь под ROC-кривой — критерий AUC (Area Under the Curve). Наибольшая площадь под кривой ( $AUC = 0,824$ ) в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР определялась для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры. Так как пациенты в группе аУКР имели значительно меньшее количество сосудистых очагов, чем в группе псУКР ( $p < 0,05$ ), на следующем этапе к выбранной комбинации двух переменных (объем левого субикулюма и толщина правой энторинальной коры) добавлена еще одна переменная — фракция объема гипопинтенсивных очагов. При проведении ROC-анализа с вариантом комбинации трех переменных отмечалось увеличение AUC до 0,892. Далее с использованием комбинации трех переменных и уравнения бинарной логистической регрессии разработан метод дифференциальной диагностики аУКР и псУКР.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Метод дифференциальной диагностики, основанный на бинарной логистической регрессии с использованием данных МР-морфометрии, позволяет отличать пациентов с аУКР от пациентов с псУКР с высокой чувствительностью и специфичностью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** субполя гиппокампальной формации, субикулум, энторинальная кора, МР-морфометрия, искусственный интеллект, машинное обучение, подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства, амнестические умеренные когнитивные расстройства

\*Для корреспонденции: Стулов Илья Константинович, e-mail: [symrak.spb@mail.ru](mailto:symrak.spb@mail.ru)

Для цитирования: Стулов И.К., Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Залуцкая Н.М., Гомзякова Н.А., Вукс А.Я. Метод дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза: кросс-секционное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 64–73, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-64-73>.

## METHOD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT OF VARIOUS ORIGINS: CROSS SECTIONAL STUDY

<sup>1,3</sup>Ilya K. Stulov<sup>✉</sup>\*, <sup>1,2</sup>Natalia I. Ananyeva<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Larisa V. Lukina<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Natalya M. Zalutskaya<sup>✉</sup>,  
<sup>1</sup>Natalya A. Gomzyakova<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Aleksandr Ya. Vuks<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Scientific, Clinical and Educational Center for Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine, Institute of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

**INTRODUCTION:** The differential diagnosis of mild cognitive impairment (MCI), due to the high prevalence in the population and the rapid increase in incidence, is an urgent task. The most common causes leading to the development of cognitive impairment are Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular pathology, and their combination. AD usually manifests as an amnestic type of mild cognitive impairment (aMCI) at the pre-dementia stage. Subcortical vascular mild cognitive impairment (svMCI) is considered as the prodromal stage of subcortical vascular dementia. According to the results of pathomorphological studies, it was found that subfields of the hippocampal formation are selective vulnerability to AD, ischemia/hypoxia, and aging. Currently, using the FreeSurfer 6.0 software, it is possible to obtain quantitative indicators of the hippocampal formation subfields *in vivo*.

The current trend in medicine is the development and implementation of new diagnostic solutions based on artificial intelligence and machine learning. One of the machine learning algorithms is binary logistic regression, which we used in the course of the study for the differential diagnosis of MCI of various origins.

**OBJECTIVE:** To develop a method for the differential diagnosis of mild cognitive impairment of various origins.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included patients with the syndrome of mild cognitive impairment who were examined in the department of geriatric psychiatry of the V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, from which two groups were formed: group 1 — patients with aMCI, group 2 — patients with svMCI. Conditionally healthy volunteers, comparable in age, sex and level of education, made up the 3<sup>rd</sup> group (control). MRI examination was performed using a Excelart Vantage Atlas XGV magnetic resonance imaging system (Toshiba, Japan) with a magnetic field strength of 1.5 T, followed by MR morphometry of the subfields of the hippocampal formation.

**Statistics:** Statistical analysis was carried out using data that was converted from a database in Microsoft Excel to the statistical package IBM SPSS 21. To develop a differential diagnosis method, based on the data obtained, the binary regression method and ROC analysis were used.

**RESULTS:** Based on the obtained MR-morphometry data, a method was developed using the binary logistic regression equation. The value of  $p \geq 0.5$  makes it possible to classify the patient to the aMCI group, and the value of  $p < 0.5$  — to the svMCI. The sensitivity of the method is 90%, the specificity is 80%, and the accuracy is 85%.

**DISCUSSION:** Using binary logistic regression, the selection of variants of sets of variables (quantitative indicators) was carried out, for which ROC curves were constructed. The selection criterion was the area under the ROC curve — the AUC criterion (Area Under the Curve). The largest area under the curve (AUC=0.824) in the differential diagnosis of aMCI from svMCI was determined for the combination of the volume of the left subiculum and the thickness of the right entorhinal cortex.

Since patients in the aMCI group have a significantly lower number of vascular foci than in the svMCI group ( $p < 0.05$ ), at the next stage, one more variable, the volume fraction, was added to the selected combination of two variables (volume of the left subiculum and thickness of the right entorhinal cortex) hypointense foci. When conducting an ROC analysis with a combination of three variables, an increase in AUC to 0.892 was noted. Further, using a combination of three variables and a binary logistic regression equation, a method for differential diagnosis of aMCI from svMCI was developed.

**CONCLUSION:** The method of differential diagnosis based on binary logistic regression using MR morphometry data allows to distinguish patients with aMCI from patients with svMCI with high sensitivity and specificity.

**KEYWORDS:** subfields of the hippocampal formation, subiculum, entorhinal cortex, MR morphometry, artificial intelligence, machine learning, subcortical vascular mild cognitive impairment, amnestic mild cognitive impairment

\*For correspondence: Ilya K. Stulov, e-mail: symrak.spb@mail.ru

For citation: Stulov I.K., Ananyeva N.I., Lukina L.V., Zalutskaya N.M., Gomzyakova N.A., Vuks A.Ya. Method of differential diagnosis of mild cognitive impairment of various origins: cross sectional study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 64–73, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-64-73>.

**Введение.** Умеренные когнитивные расстройства (УКР) — это синдром, характеризующийся снижением интеллектуальных функций, выходящим за рамки естественной возрастной нормы, но не вызывающим нарушений в повседневной деятельности. Распространенность синдрома УКР у пожилых лиц увеличивается с возрастом, так в возрастной группе 60–64 года она составляет 6,7%, а в группе 80–84 лет — 25,2% [1]. Риск развития деменции среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями составляет до 10–15% в год.

Следует отметить, что лица с УКР подвержены более высокому риску прогрессирования до деменции, чем лица без когнитивных нарушений аналогичного возраста. Тем не менее лица с синдромом УКР могут оставаться стабильными или возвращаться к исходному состоянию.

Наиболее частой причиной снижения когнитивных функций является болезнь Альцгеймера (БА), сосудистые когнитивные расстройства (СКР), а также их смешанные формы.

БА представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с внеклеточным отложением бета-амилоидных (Аβ) бляшек и внутриклеточным накоплением нейрофибриллярных клубков (NFT). По данным клинико-морфологических сопоставлений было показано, что нейродегенеративный процесс при БА начинается за 15–20 лет до развития клинической симптоматики. Амнестический тип умеренных когнитивных расстройств (аУКР) рассматривается как продромальная стадия БА и характеризуется преимущественно нарушением эпизодической памяти.

СКР в зависимости от выраженности когнитивных нарушений разделяют на сосудистую деменцию и недементные СКР. Наиболее распространенным патогенетическим вариантом СКР является «подкорковый вариант», связанный с болезнью мелких сосудов головного мозга (БМС) [2]. Учитывая стремления к диагностике когнитивных расстройств на додементной стадии, в зарубежной литературе появился термин *subcortical vascular mild cognitive impairment* (svMCI), что дословно переводится «*подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства*» (псУКР) и рассматривается как продромальная стадия подкорковой сосудистой деменции. Клиническая картина при псУКР преимущественно характеризуется нарушением управляющих (регуляторных, исполнительных) функций мозга.

В последнее время в связи определенными успехами в лечении нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний все больше внимания врачей

и ученых привлекает их диагностика на ранних стадиях, в том числе на стадии УКР [3, 4].

Современное развитие нейровизуализации позволяет провести прижизненную морфометрическую характеристику различных структур головного мозга, что имеет большое прикладное значение для выявления биомаркеров нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний. Воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ) (англ. voxel-based morphometry — VBM) является наиболее распространенной методикой количественной оценки структур головного мозга, основанная на высокой контрастности изображений между серым и белым веществом головного мозга и цереброспинальной жидкостью. В настоящее время полностью автоматизированные методики ВОМ с помощью современного программного обеспечения позволяют с высокой надежностью определять изменения субполей гиппокампальной формации [5].

Медиальные отделы височной доли представлены гиппокампальной формацией, парагиппокампальной областью и миндалевидным комплексом [6]. Гиппокампальная формация является ключевой структурой лимбической системы мозга, принимающей участие во многих когнитивных процессах, включая консолидацию памяти и воспроизведение воспоминаний, пространственную навигацию, творчество, эмоции и социальное поведение. Особенность гиппокампальной формации — наличие анатомически и функционально различных субполей: собственно гиппокампа (или аммонова рога), зубчатой извилины и субикулярного комплекса. Также некоторые авторы относят к гиппокампальной формации энторинальную кору. Аммонов рог делится на четыре сектора (CA1–CA4). К субикулярному комплексу относят субиклюм, пресубикулюм, парасубикулюм и просубикулюм.

С помощью программного обеспечения FreeSurfer 6.0 можно получить 12 субполей гиппокампальной формации: сектора аммонова рога (CA1, CA3, CA4), зубчатую извилину (гранулярные клетки и молекулярный слой) (англ. granule cell and molecular layer of the dentate gyrus — GC–ML–DG), субикулюм, пресубикулюм, парасубикулюм, молекулярный слой гиппокампа, область перехода гиппокампа в миндалевидное тело (ОПГМ) (англ. hippocampus-amygdala transition area — HATA), гиппокампальную борозду, фимбрию и хвост гиппокампа.

Известно, что атрофические изменения гиппокампальной формации происходят на ранних стадиях БА, при этом часть исследователей описывают изменения определенных субполей даже на доклинических стадиях [7]. По данным патоморфологических

и нейровизуализационных исследований, наиболее уязвимыми субполями гиппокампальной формации являются субикулум, СА1 и энторинальная кора [8].

Однако, атрофические изменения гиппокампальной формации встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при СКР. Так, при псУКР в нескольких исследованиях было выявлено снижение объемных показателей субикулюмов, СА1, СА4, молекулярного слоя и зубчатой извилины [9, 10]. В недавнем продольном исследовании было показано, что годовая скорость атрофии субикулюма была значительно выше у людей с высокой скоростью прогрессирования гиперинтенсивности белого вещества по данным МРТ [11]. Нарушение кальциевого гомеостаза, окислительный стресс, нейровоспаление и другие патофизиологические механизмы, участвующие в ишемическом/гипоксическом повреждении, способствуют повреждению и гибели нейронов гиппокампа.

В доступной литературе работы, посвященные дифференциальной диагностике аУКР и псУКР с помощью ВОМ, малочисленны и противоречивы. Изучение различий регионарной атрофии гиппокампальной формации при УКР различного генеза, является актуальной задачей, что позволит улучшить дифференциальную диагностику БА и СКР на ранних стадиях.

В последние годы наблюдается прогрессирующее увеличение количества публикаций, посвященных искусственному интеллекту и, в частности, машинному обучению, в диагностике когнитивных нарушений [12]. К алгоритмам машинного обучения относятся: деревья решений, логистическая регрессия, метод опорных векторов, «случайный лес» и др. Бинарная логистическая регрессия применяется в случае, когда зависимая переменная может принимать только два значения. С помощью бинарной логистической регрессии можно оценить вероятность принадлежности пациента к одному из двух классов. Для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении наиболее часто используется ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic).

Таким образом, в связи с потребностью раннего выявления БА и СКР и усовершенствованием интеллектуальных систем диагностики актуальна разработка метода дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

**Цель.** Разработать метод для улучшения дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза.

**Материалы и методы.** Информированное согласие получено от каждого пациента. В данное исследование включено 60 пациентов с синдромом УКР в возрасте 60–88 лет, проходивших обследование на гериатрическом отделении ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», в том числе 30 пациентов с аУКР (9 мужчин и 21 женщина, средний возраст

71,67±6,93 года) и 30 пациентов с псУКР (9 мужчин и 21 женщина, средний возраст 75,67±5,29 года). Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст 71,50±5,43 года) без неврологической и психопатологической симптоматики, а также без клинически значимых изменений на МРТ головного мозга.

Пациенты с аУКР соответствовали критериям Национального института старения и Ассоциации болезни Альцгеймера (The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) 2011 года [13], при отсутствии клинически значимых изменений на МРТ головного мозга. Клинико-нейропсихологический профиль пациентов с аУКР характеризовался прогрессирующим ухудшением памяти, при относительной сохранности остальных когнитивных функций.

Пациенты относились к группе псУКР при соответствии клинико-нейропсихологического профиля УКР по дизрегуляторному типу и наличию признаков болезни мелких сосудов по критериям STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging).

Всем пациентам для уточнения клинико-нейропсихологического профиля выполнен общий и неврологический осмотр, проведено нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), батареи лобной дисфункции (FAB), теста рисования часов и шкалы памяти Векслера. Для исключения депрессивных расстройств, способных повлиять на когнитивные функции применялась шкала Бека (BDI). Пациенты с суммарным баллом 20 и более по шкале Бека не включались в исследование.

Сканирование проводилось на МРТ сканере Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 тесла. Стандартный протокол МРТ головного мозга включал в себя импульсные последовательности (ИП) быстрого спинного эха (FSE) для получения T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и T2-ВИ, а также T2-FLAIR-ИП и T2\* ИП (HEMO).

Для проведения МР-морфометрии выполнялась 3D-MP-RAGE в аксиальной плоскости со следующими параметрами: изотропный воксель 1×1×1 мм, полем обзора 25,6×25,6 см, матрица 256×256, время повторения — 12 мс, время эхо — 5 мс, угол отклонения — 20°, количество срезов — 150, количество повторений — 1, время сканирования — 9 мин 32 сек. Постобработка проводилась на персональном компьютере (4-ядерный процессор IntelCorei5, рабочая частота 2,3 ГГц, объем оперативной памяти 16 Гб) с использованием программного обеспечения FreeSurfer 6.0, в рабочем окружении LinuxUbuntu 16.04.1 LTS. Полученные файлы 3D-MP-RAGE в формате DICOM конвертировали в формат NIFTI FSL с помощью программного пакета MRI Convert.

В программном обеспечении FreeSerfer 6.0 была выполнена количественная оценка субполей гиппокампальной формации (рис. 1), энторинальной коры, объема гипоинтенсивных очагов и определен внутричерепной объем (ВЧО). Фракция гипоинтенсивных очагов определялась как объем гипоинтенсивных очагов ( $\text{мм}^3$ )/ВЧО $\times 100$ . Цифровые результаты экспортировались в табличный процессор Microsoft Excel, который применялся для построения базы данных пациентов.

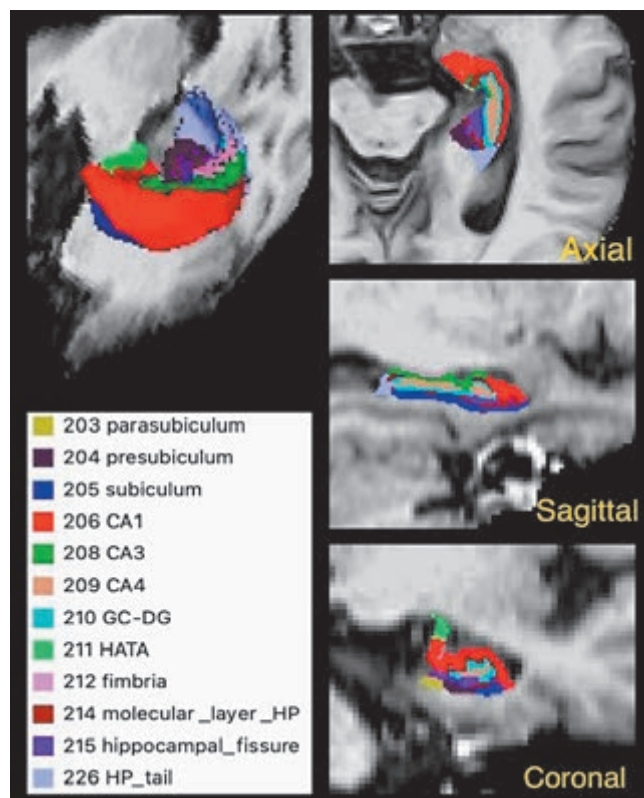


Рис. 1. Сегментация гиппокампальной формации  
Fig. 1. Segmentation of the hippocampal formation

Статистический анализ проводился с использованием данных, которые конвертировались из базы в Microsoft Excel в статистический пакет IBM SPSS 21.

Предварительный анализ включал в себя изучение распределений анкетных и клинических данных в группах аУКР, псУКР и нормы. Уровень значимости во всех случаях считался достаточным для отвержения нулевой гипотезы при  $p \leq 0,05$ .

Нормальность распределений устанавливалась с помощью критерия Шапиро–Уилка, различия частот градаций номинальных признаков в трех группах — с помощью Z-критерия с учетом поправки Бонферрони, различия ранговых признаков анализировались с применением критерия Краскела–Уоллиса с последующим использованием критерия Манна–Уитни и поправки Бонферрони. Этот же подход применялся при анализе различий центральных тенденций признаков шкалы отношений и интервальной шкалы в случае неравного числа наблюдений в группах и неоднородности дисперсий.

Дисперсионный анализ использован для сравнения средних в трех группах равной численности с последующим применением множественного сравнения средних по критерию Тьюки при однородности дисперсий и критерия Тамхейна в противном случае. В случае двух сравниваемых групп применялся критерий Стьюдента при нормальности распределения признаков или критерий Манна–Уитни при отсутствии нормальности.

Различия трех исследуемых групп по количественным показателям субполей гиппокампальной формации исследовались с помощью ковариационного анализа (ANCOVA) для учета влияния возраста, пола, образования и внутричерепного объема. Предварительный отбор предполагаемых ковариат для ковариационного анализа признаков морфологии в группах проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена и коэффициента связи гамма Гудмена и Краскела.

Задача построения решающего правила классификации для дифференциальной диагностики классов аУКР и псУКР решалась с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки качества полученных уравнений и выбора точки отсечения применялся ROC-анализ.

**Результаты.** Результаты волюметрических изменений субполей правой и левой гиппокампальных формаций представлены на рис. 2 и 3.

В группе аУКР по сравнению с контрольной группой статистически значимые атрофические изменения в обеих гиппокампальных формациях обнаружены практически по всем субполям за исключением левого парасубикулюма, а также СА4 справа у мужчин. Наиболее значимым оказалось снижение объемов обоих субикулюмов ( $p < 0,001$ ), при этом снижение объемов правого и левого субикулюмов было более выражено (на 22,7% и 22,5% соответственно) по сравнению со снижением общих объемов левой и правой гиппокампальных формации (на 19% и 17,7% соответственно). Также определялось статистически значимое снижение объема и толщины правой и левой энторинальной коры ( $p \leq 0,001$ ).

В группе псУКР по сравнению с контрольной группой отмечается снижение объемных показателей нескольких субполей левой гиппокампальной формации ( $p = 0,05–0,01$ ), а именно: субикулюма, пресубикулюма, молекулярного слоя, зубчатой извилины, СА4. Однако из субполей правой гиппокампальной формации статистически значимым было только снижение объема пресубикулюма ( $p < 0,05$ ).

При сравнении количественных показателей гиппокампальных формаций в группах аУКР и псУКР отмечались статически значимые различия по объемным показателям нескольких субполей. В группе аУКР в наибольшей степени определялось снижение объемов обоих субикулюмов ( $p < 0,001$ ), при этом снижение объемов правого и левого субикулю-

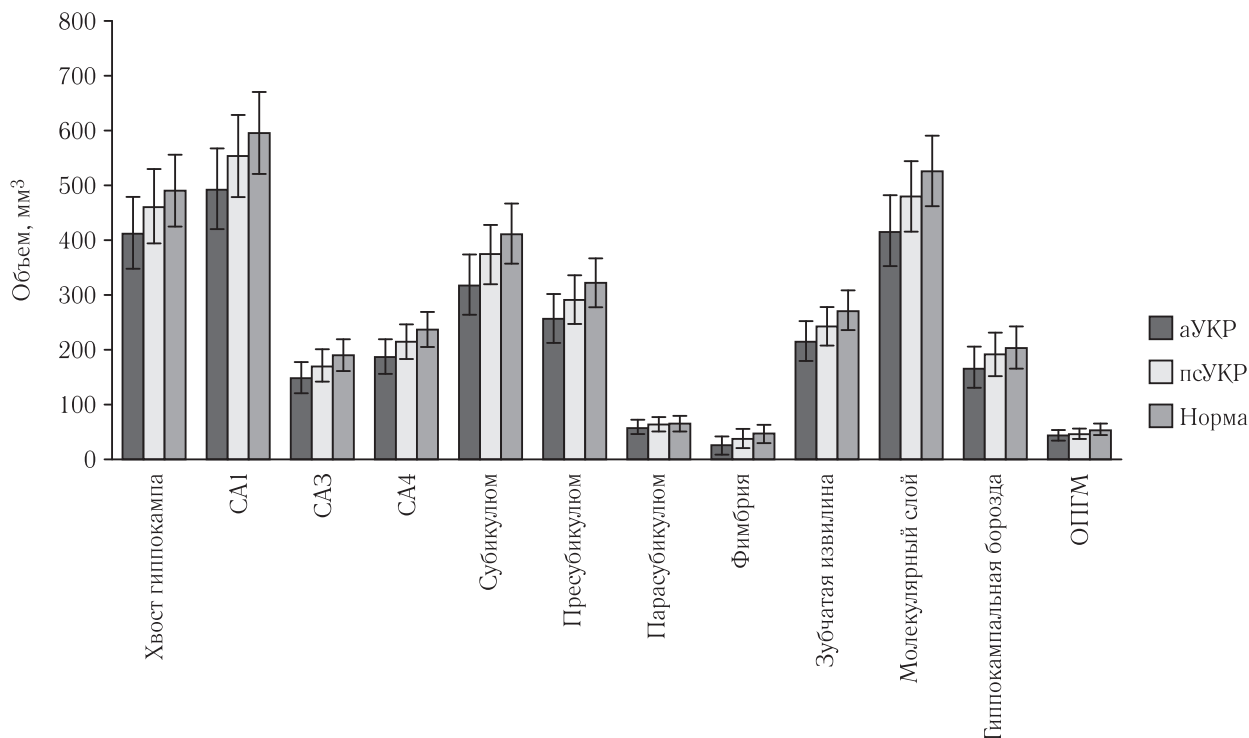


Рис. 2. Волюметрические изменения субполей левой гиппокампальной формации

Fig. 2. Volumetric changes in the subfields of the left hippocampal formation

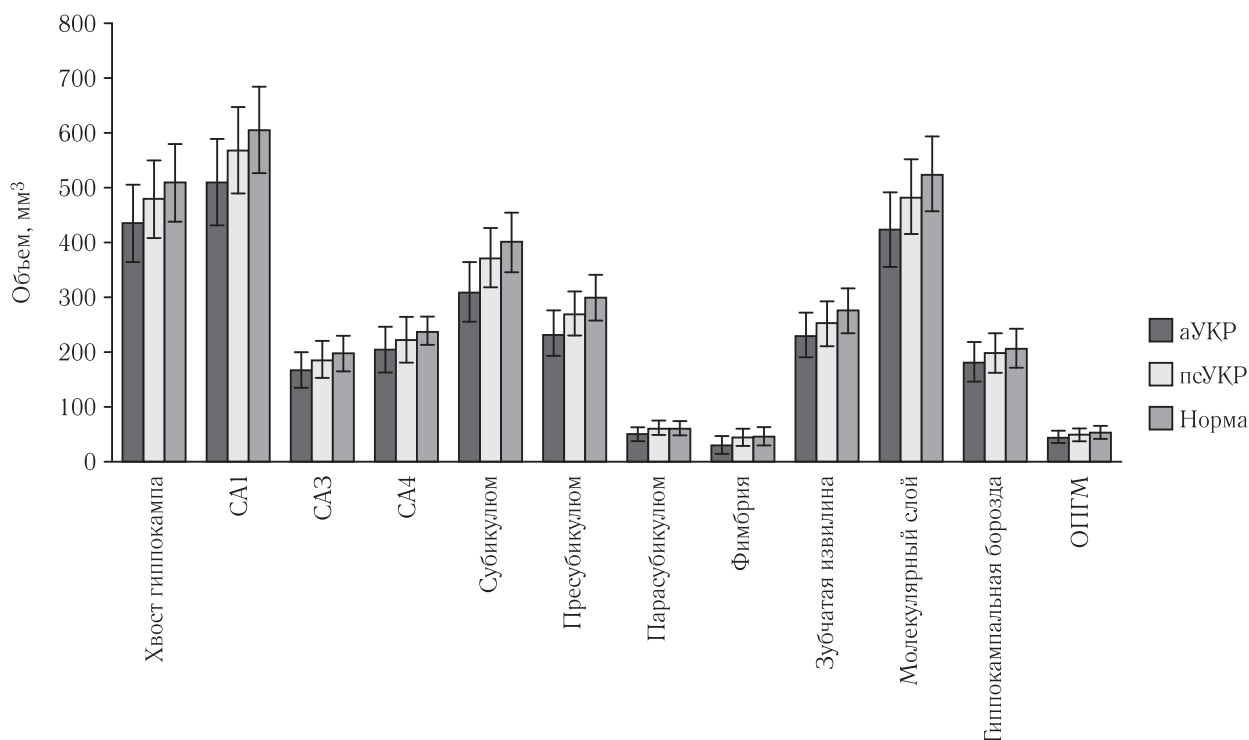


Рис. 3. Волюметрические изменения субполей правой гиппокампальной формации

Fig. 3. Volumetric changes in the subfields of the right hippocampal formation

мов было более выражено (на 14,7% и 16,5% соответственно) по сравнению со снижением общих объемов левой и правой гиппокампальных формаций (на 11,5% и 11,5% соответственно).

При анализе количественных показателей энторинальной коры пациентов с аУКР и псУКР наблюдалось значимое снижение объема и толщины правой и левой энторинальной коры в группе аУКР ( $p=0,05-0,01$ ).

Фракция объема гипопинтенсивных очагов в группе псУКР составила  $0,59 \pm 0,40$ , что значимо больше, чем в группе аУКР ( $0,33 \pm 0,26$ ;  $p < 0,05$ ) и группе контроля ( $0,17 \pm 0,10$ ;  $p < 0,001$ ).

В рамках решения задачи исследования по дифференциальной диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза был использован метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ.

По результатам бинарной логистической регрессии проведен отбор вариантов наборов переменных, для которых построены ROC-кривые.

Для оценки вариантов полученных бинарных логистических уравнений использовалась точность — процент суммы правильных решений по обоим классам из общего числа наблюдений. Наибольший показатель точности решений (73,3%) был достигнут при использовании в качестве переменной правого субикулюма, а также при комбинации двух переменных — объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры.

Далее проводился ROC-анализ как для варианта правого субикулюма, так и для варианта комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры с вычислением площади под ROC-кривой (критерий AUC) (рис. 4).

Наибольшая площадь под кривой (AUC=0,824) в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР определялась именно для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры.

Так как пациенты в группе аУКР имеют значительно меньшее количество сосудистых очагов, чем в группе

псУКР ( $p < 0,05$ ), на следующем этапе к выбранной комбинации двух переменных (объем левого субикулюма и толщина правой энторинальной коры) добавлена еще одна переменная — фракция гипоинтенсивных очагов (табл. 1).

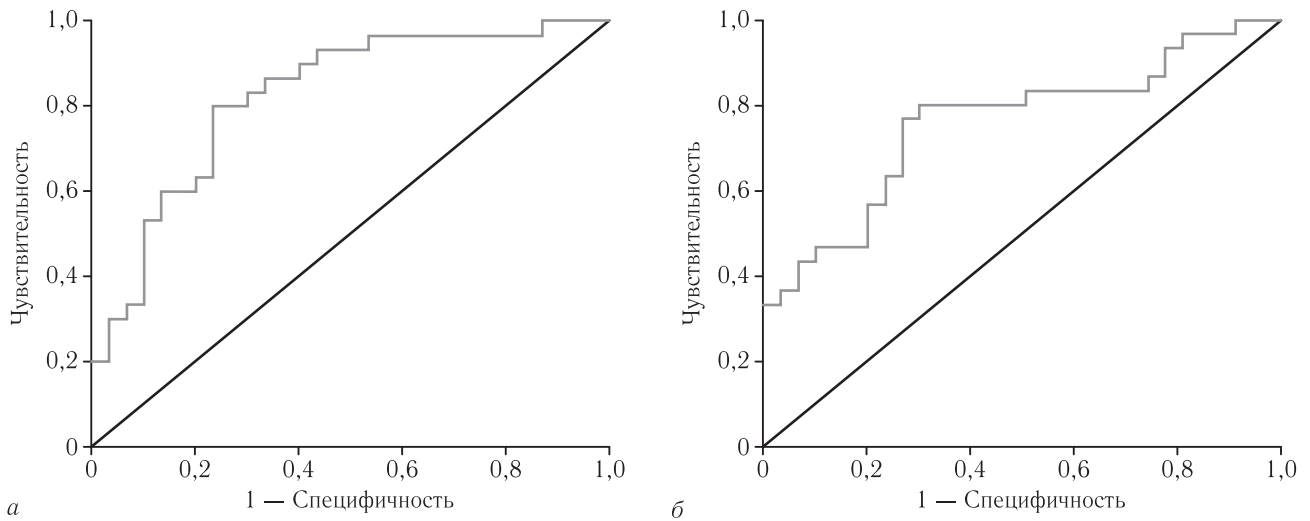
Как следует из таблицы, показатель точности при данной комбинации трех переменных увеличился до 85%. Построена ROC-кривая (рис. 5).

При проведении ROC-анализа с вариантом комбинации трех переменных отмечается увеличение AUC до  $0,892 \pm 0,042$ .

С целью улучшения дифференциальной диагностики аУКР от псУКР предлагается к применению метод с использованием уравнения бинарной логистической регрессии (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3)}} \quad (1),$$

где:  $b_0$  — константа;  $b_1, b_2, b_3$  — значение коэффициентов переменных, полученные при построении бинарной логистической регрессии (табл. 2);  $x_1, x_2, x_3$  — значение переменных для конкретного наблюдения;  $p$  — вероятность принадлежности этого наблюдения к целевому классу.



**Рис. 4.** ROC-кривые в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР: а — для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры (AUC=0,824); б — для объема правого субикулюма (AUC=0,761)

**Fig. 4.** ROC-curves in the differential diagnosis of aMCI from svMCI: а — for a combination of the volume of the left subiculum and the thickness of the right entorhinal cortex (AUC=0.824); б — for the volume of the right subiculum (AUC=0.761)

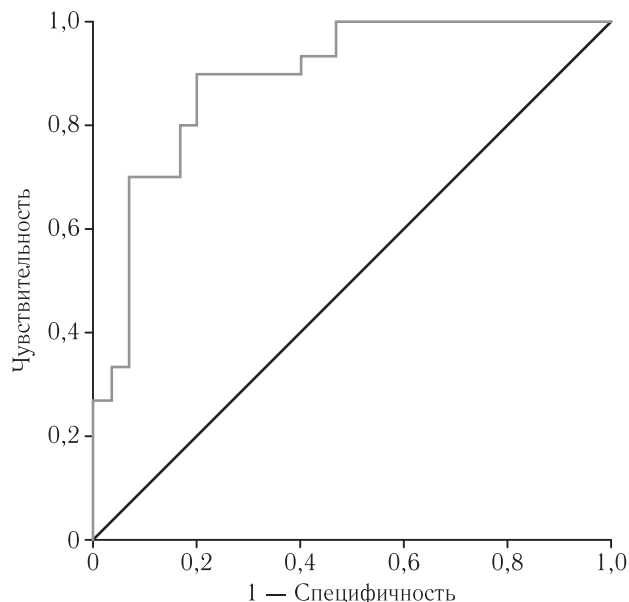
Таблица 1

**Классификационная таблица для объема левого субикулюма, толщины правой энторинальной коры и фракции гипоинтенсивных очагов**

Table 1

**Classification table for a combination of the volume left subiculum, the thickness of the right entorhinal cortex and the fraction of the hypointense foci**

Наблюдаемые		Предсказанные		
		группа		% правильных решений
		аУКР	псУКР	
Группа	псУКР	6	24	80
	аУКР	27	3	90
Точность				85



**Рис. 5.** ROC-кривая для комбинации объема левого субикулюма, толщины правой энторинальной коры и фракции гипоинтенсивных очагов в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР

**Fig. 5.** ROC-curves for a combination of the volume of the left subiculum, the thickness of the right entorhinal cortex and the fraction of the hypointense foci in the differential diagnosis of aMCI from svMCI

кампальной формации в целом. Для корректного сравнения объемов субполей гиппокампальной формации между группами был применен ковариационный анализ, что позволило учесть внутрочерепной объем и влияние пола, возраста и образования.

При анализе количественных показателей гиппокампальной формации наблюдались статистически значимые различия между группой аУКР и контрольной группой как по объему правой и левой гиппокампальной формации в целом, так и практически по всем субполям. Несмотря на значимые различия целого ряда количественных показателей между группами, в наибольшей степени значимости, определялось снижение объемов обоих субикулюмов, что подтверждает результаты ряда проведенных исследований [14]. Кроме того, по данным нескольких исследований, субикулюм является одним из наиболее важных биомаркеров для прогноза конверсии здоровых пожилых людей и лиц с УКР в деменцию при БА [15, 16].

В группе аУКР выявлено значительное снижение объема и толщины энторинальной коры по сравнению с группой контроля. Атрофические изменения энторинальной коры выявляются уже на стадии субъективного когнитивного снижения, еще до атрофии самого гиппокампа, что рассматривается

**Значения коэффициентов для выбранных переменных**

Таблица 2

**Coefficient values for selected variables**

Table 2

Коэффициент	Переменные	Значения коэффициентов
b <sub>0</sub>	Константа	14,678
b <sub>1</sub>	Объем левого субикулюма, мм <sup>3</sup>	-0,0171
b <sub>2</sub>	Толщина правой энторинальной коры, мм	-2,4824
b <sub>3</sub>	Фракция гипоинтенсивных очагов (объем очагов/ВЧО×100)	-4,3096

С учетом значений коэффициентов для выбранных переменных формула принимает вид (2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(14,678 - 0,017x_1 - 2,482x_2 - 4,310x_3)}} \quad (2),$$

Определение варианта УКР осуществляется путем вычисления вероятности по данной формуле с подставлением значений признаков, включенных в модель, полученных при обследовании конкретного пациента. Вычисление может быть осуществлено с помощью калькулятора. Значение  $p \geq 0,5$  позволяет отнести пациента к группе аУКР, а значение  $p < 0,5$  — к псУКР.

Чувствительность метода составляет 90%, специфичность — 80%, точность 85%.

**Обсуждение.** В соответствии с последними достижениями нейровизуализации мы попытались улучшить дифференциальную диагностику УКР, сосредоточив наше внимание на регионарной атрофии субполей гиппокампальной формации, а не на гиппо-

некоторыми авторами как потенциальный биомаркер БА [17].

Основные отличия количественных показателей аУКР от псУКР отмечаются по субикулюмам и энторинальной коре, что позволяет предположить, что данные структуры являются более уязвимыми для нейродегенеративного процесса, чем для ишемии, вследствие раннего накопления нейрофибриллярных клубков при БА. Эти результаты позволили использовать данные структуры в качестве переменных для метода бинарной логистической регрессии и ROC-анализа.

В настоящее время одной из актуальных научных задач в медицине является создание больших баз медицинских данных и разработка систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) для диагностики и лечения. Активно развиваются новые аналитические и диагностические решения на основе искусственного интеллекта и машинного обучения. Алгоритмы машинного обучения способны анализировать большие базы данных, обнаруживать



закономерности и классифицировать объекты, а также позволяют с высокой точностью прогнозировать результат, что имеет большое прикладное значение в медицине. Одним из методов машинного обучения является бинарная логистическая регрессия, которую мы применили в ходе исследования для дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

Для дальнейших разработок необходимо применить мультидисциплинарный подход, включив в модель наиболее чувствительные нейропсихологические тесты и лабораторные данные (концентрации бета-амилоида, тау-белка в цереброспинальной

жидкости), а также использовать модель на большей выборке пациентов.

**Заключение.** МР-морфометрия с помощью программного обеспечения FreeSurfer 6.0 представляет собой современный и перспективный инструмент для получения количественных данных субполей гиппокампальной формации. Метод дифференциальной диагностики, основанный на бинарной логистической регрессии с использованием данных МР-морфометрии, позволяет отличать пациентов аУКР от пациентов с псУКР с высокой чувствительностью и специфичностью.

#### Сведения об авторах:

*Стулов Илья Константинович* — врач-рентгенолог рентгеновского отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 1 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: symrak.spb@mail.com; ORCID 0000-0001-5413-9460;

*Ананьева Наталия Исаевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: ananieva\_n@mail.ru; ORCID 0000-0002-7087-0437;

*Лукина Лариса Викторовна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель отделения нейровизуализационных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: larisalu@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8500-7268;

*Залуцкая Наталья Михайловна* — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: nzalutskaya@yandex.ru; ORCID 0000-0001-5929-1437;

*Гомзякова Наталья Александровна* — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: astragothic@gmail.com; ORCID 0000-0002-0300-0861.

*Вукс Александр Янович* — главный специалист научно-организационного отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: a.ja.vuks@gmail.com; ORCID 0000-0002-6700-0609.

#### Information about the authors:

*Ilya K. Stulov* — radiologist of the Radiological Department V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: symrak.spb@mail.ru; ORCID 0000-0002-5776-1252;

*Natalia I. Ananieva* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiological Department V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; Scientific, Clinical and Educational Center «Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine» of the Institute of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya, 7–9; e-mail: ananieva\_n@mail.ru; ORCID 0000-0002-7087-0437;

*Larisa V. Lukina* — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the V. M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: larisalu@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8500-7268;

*Natalia M. Zalutskaya* — Cand. of Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher of the Department of Geriatric Psychiatry V. M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: nzalutskaya@yandex.ru; ORCID 0000-0001-5929-1437;

*Natalia A. Gomzyakova* — Junior Researcher of the Department of Geriatric Psychiatry V. M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: astragothic@gmail.com; ORCID 0000-0002-0300-0861;

*Aleksandr Ya. Vuks* — Head Specialist of the Scientific and organizational Department V. M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology; 192019, St. Petersburg, Bekhtereva st., 3; e-mail: a.ja.vuks@gmail.com; ORCID 0000-0002-6700-0609.

**Вклад авторов:** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *И. К. Стулов*; сбор и математический анализ данных — *Н. М. Залуцкая, Н. А. Гомзякова, А. Я. Вукс*; подготовка рукописи — *И. К. Стулов, Л. В. Лукина, Н. И. Ананьева*.

**Authors' contributions.** All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *IKS* aided in the concept and plan of the study; *NMZ, NAG, AYAV* provided collection and mathematical analysis of data; *IKS, LVL, NIA* preparation of the manuscript.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure:** The author declares no conflict of interest.

**Соответствие принципам этики:** Одобрение этического комитета не требовалось, информированное согласие получено от каждого пациента.

**Adherence to ethical standards.** The approval of the ethics committee was not required, informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 30.12.2022.

Принята к печати/Accepted: 26.02.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Petersen R.C., Lopez O, Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2018. Vol. 90, No. 3. P. 126–135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.

2. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021. Т. 121, № 10–3. С. 6–137. [Bogolepova A.N. et al. Clinical guidelines «Cognitive disorders in elderly and senile patients». *Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakov*, 2021, Vol. 121, No. 10–3, pp. 6–137 (In Russ.)].
3. Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Андреев Е.В., Ахмерова Л.Р., Ежова Р.В., Саломатина Т.А., Стулов И.К. Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018. № 4. С. 3–11. [Neznanov N.G., Ananyeva N.I., Zalutskaya N.M., Andreev E.V., Akhmerova L.R., Ezhova R.V., Salomatina T.A., Stulov I.K. Neurovisualisation of the hippocampus: role in diagnostic of the early Alzheimer disease. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*, 2018, No. 4, pp. 3–11 (In Russ.)]. doi: 10.31363/2313-7053-20.
4. Стулов И.К., Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Залуцкая Н.М. Роль МР-морфометрии субполей гиппокампа в диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2022. Т. 14, № 2. С. 153–159. [Stulov I.K., Ananyeva N.I., Lukina L.V., Zalutskaya N.M. The role of MR-morphometry of the hippocampal subfields in the diagnosis of mild cognitive impairment of various origins. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*, 2022, Vol. 14, No 2, pp. 153–159 (In Russ.)].
5. Firbank M.J., Barber R., Burton E.J. et al. Validation of a fully automated hippocampal segmentation method on patients with dementia // *Human brain mapping*. 2008. Vol. 29, No. 12. P. 1442–1449. doi: 10.1002/hbm.20480.
6. Van Staaldin E.K., Zeineh M.M. Medial Temporal Lobe Anatomy // *Neuroimaging Clinics*. 2022. Vol. 32, No. 3. P. 475–489. doi: 10.1016/j.nic.2022.04.012.
7. Wu J., Shahid S.S., Lin Q. et al. Multimodal magnetic resonance imaging reveals distinct sensitivity of hippocampal subfields in asymptomatic stage of Alzheimer's disease // *Frontiers in aging neuroscience*. 2022. Vol. 4. P. 1–15. doi: 10.3389/fnagi.2022.901140.
8. Tran T.T., Speck C.L., Gallagher M. et al. Lateral entorhinal cortex dysfunction in amnesic mild cognitive impairment // *Neurobiology of aging*. 2022. Vol. 112. P. 151–160. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.008.
9. Wong F.C.C., Yatawara C., Low A. et al. Cerebral small vessel disease influences hippocampal subfield atrophy in mild cognitive impairment // *Translational Stroke Research*. 2021. Vol. 12, No. 2. P. 284–292. doi: 10.1007/s12975-020-00847-4.
10. He M., Li Y., Zhou L. et al. Relationships Between Memory Impairments and Hippocampal Structure in Patients With Subcortical Ischemic Vascular Disease // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022. Vol. 14. P. 1–12. doi: 10.3389/fnagi.2022.823535.
11. Pin G., Coupé P., Nadal L. et al. Distinct hippocampal subfields atrophy in older people with vascular brain injuries // *Stroke*. 2021. Vol. 52, No. 5. P. 1741–1750. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.03174.
12. Popuri K., Ma D., Wang L. et al. Using machine learning to quantify structural MRI neurodegeneration patterns of Alzheimer's disease into dementia score: Independent validation on 8,834 images from ADNI, AIBL, OASIS, and MIRIAD databases // *Human Brain Mapping*. 2020. Vol. 41, No. 14. P. 4127–4147. doi: 10.1002/hbm.25115.
13. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's & dementia*. 2011. Vol. 7, No. 3. P. 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
14. Tardif C.L., Devenyi G.A., Amaral R.S.C. et al. Regionally specific changes in the hippocampal circuitry accompany progression of cerebrospinal fluid biomarkers in preclinical Alzheimer's disease // *Human brain mapping*. 2018. Vol. 39, No. 2. P. 971–984. doi: 10.1002/hbm.23897.
15. Izzo J., Andreassen O.A., Westlye L.T. et al. The association between hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and conversion to Alzheimer's disease // *Brain Research*. 2020. Vol. 1728. P. 146591. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146591.
16. Kagerer S. M., Schroeder C., Van Bergen J.M.G. et al. Low Subicular Volume as an Indicator of Dementia-Risk Susceptibility in Old Age // *Frontiers in aging neuroscience*. 2022. Vol. 14. P. 811146. doi: 10.3389/fnagi.2022.811146.
17. Enkirsch S. J., Träschütz A., Müller A. et al. The ERICA score: an MR imaging-based visual scoring system for the assessment of entorhinal cortex atrophy in Alzheimer disease // *Radiology*. 2018. Vol. 288, No. 1. P. 226–333. doi: 10.1148/radiol.2018171888.

Открыта подписка на 2-е полугодие 2023 года.

Подписной индекс:

Объединенный каталог «Пресса России» **42177**