

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140>

## Использование кластерного анализа и логистической регрессии для оценки риска болезни Альцгеймера у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа

А.Н. СИМОНОВ\*, Т.П. КЛЮШНИК, Л.В. АНДРОСОВА, Н.М. МИХАЙЛОВА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

**Цель исследования.** Оценка риска развития болезни Альцгеймера (БА) у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа (аМКС) на основе кластерного анализа и логистической регрессии с использованием маркеров воспаления — энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональной активности  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ). **Материал и методы.** Объектом математического анализа служила база данных, включавшая результаты определения иммунологических показателей (ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ) в плазме крови 78 пациентов с аМКС, находящихся на амбулаторном лечении. Среди обследованных было 25 мужчин и 53 женщины в возрасте от 44 до 89 лет (средний возраст  $69,1 \pm 9,95$  года). **Результаты и заключение.** Кластеризация методом k-средних и классификация при помощи логистической регрессии указывают с высокой вероятностью на возможность развития у пациентов с аМКС БА в зависимости от активности ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ в плазме крови. Общее совпадение объектов, вошедших в кластеры и в группы риска БА, составило 94%. Высокое совпадение двух различных методов группировки подтверждает высказанное ранее положение о возможности выявления пациентов с высоким риском БА среди пациентов с аМКС по активности ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ в крови пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа, лейкоцитарная эластаза,  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор, логистическая регрессия, кластерный анализ.

## The use of cluster analysis and logistic regression for assessing the risk of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment, amnestic type

A.N. SIMONOV, T.P. KLYUSHNIK, L.V. ANDROSOVA, N.M. MIKHAILOVA

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

**Objective.** The evaluation of the risk of Alzheimer disease (AD) in patients with cognitive impairment, amnestic type (aMCI) on the basis of cluster analysis and logistic regression with the use of such markers of inflammation as enzymatic activity of leukocyte elastase (LE) and the functional activity of  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor ( $\alpha_1$ -PI). **Material and methods.** The study object of statistical analysis was the database, including the results of LE activity and functional  $\alpha_1$ -PI activity in blood plasma of 78 outpatients with aMCI (25 men and 53 women, aged 44 to 89 years ( $69.1 \pm 9.95$ )). **Results and conclusion.** Clustering by k-means and classification by logistic regression indicate a high probability of AD in patients with aMCI depending on the activity of LE and  $\alpha_1$ -PI in blood plasma. The total coincidence of objects included in the clusters and in the AD risk group was 94%. The high coincidence of two different methods of grouping confirms the previously stated notion of the possibility of identifying patients with the high risk of AD among patients with aMCI by the activity of LE and  $\alpha_1$ -PI in the blood.

**Keywords:** Alzheimer's disease, amnestic type of mild cognitive impairment, leukocyte elastase,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor, logistic regression, cluster analysis.

Деменция альцгеймеровского типа, обусловленная первичным нейродегенеративным процессом, в течение длительного времени (месяцы или даже годы) может развиваться бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями (синдром мягкого когнитивного снижения — МКС). В тех случаях, когда МКС характеризуется амнезией, его обозначают как МКС амнестического типа (аМКС). Такой синдром часто занимает промежуточное положение между возрастной нормой и деменцией. Уста-

новлено, что от 3 до 15% случаев аМКС в течение одного года трансформируется в деменцию; за 6 лет почти у 80% пациентов с синдромом аМКС развивается болезнь Альцгеймера (БА) [1].

Выявление прогностических критериев развития БА у пациентов пожилого возраста с аМКС позволит в перспективе сделать их объектом превентивной терапии БА и других заболеваний, приводящих к развитию деменции. В связи с этим установление факторов, предрасполагающих к

развитию БА, а также тех или иных биологических маркеров аМКС является одной из актуальных задач геронтологической психиатрии и неврологии.

Среди множества факторов, предрасполагающих к развитию БА, значительное место отводится хроническому воспалению, а в качестве иммунных маркеров рассматриваются повышенные уровни медиаторных и острофазных молекул в сыворотке/плазме крови: интерлейкина 6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) и  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) [2–5]. Однако повышение уровня провоспалительных цитокинов и острофазных белков в крови не является специфичным для БА, а характерно для других нейродегенеративных заболеваний [6–8].

Ранее нами [2–5] было выявлено достоверное снижение активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) в крови пациентов с БА по сравнению с контролем, сочетающееся с повышенной активностью уровней  $\alpha_1$ -ПИ, ИЛ-6 и СРБ, что не характерно для других форм деменции. В работе А.Н. Симонова и соавт. [9] была построена модель логистической регрессии, связывающая активность ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ с вероятностью наличия у пациента БА. Модель строилась на основании обследования двух групп: 1-й группы, включающей 91 пациента с БА, и 2-й (контрольной) группы, в которую вошли 37 здоровых аналогичного возраста без клинических признаков соматической и психической патологии. Эта модель была использована для выявления высокого риска БА в группе пациентов с аМКС.

Для математического подтверждения наличия подгруппы пациентов с высоким риском БА среди пациентов с аМКС, выявленной с помощью модели логистической ре-

грессии, целесообразно провести кластерный анализ этой же выборки пациентов с использованием тех же классифицирующих признаков: ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ. Если подгруппы, выявленные этими двумя независимыми методами, будут иметь совпадение, это должно являться дополнительным подтверждением возможности выделения пациентов с высоким риском развития БА среди больных с аМКС по определению в их крови энзиматической активности ЛЭ и функциональной активности  $\alpha_1$ -ПИ.

Цель настоящего исследования — оценка риска развития БА у пациентов с синдромом аМКС на основе кластерного анализа и логистической регрессии с использованием таких маркеров воспаления, как энзиматическая активность ЛЭ и функциональная активность  $\alpha_1$ -ПИ.

## Материал и методы

База данных аМКС включала 78 пациентов (25 мужчин и 53 женщины) в возрасте от 44 до 89 лет (средний возраст  $69,1 \pm 9,95$  года), находящиеся на амбулаторном лечении в клинике Научного центра психического здоровья.

Энзиматическую активность ЛЭ и функциональную активность  $\alpha_1$ -ПИ определяли при помощи методов, описанных в предыдущих публикациях [10, 11].

В предлагаемой работе для оценки количества кластеров в исследуемой выборке пациентов с аМКС использовали алгоритм кластеризации на основе одномерной оценки плотности ядра (kernel density estimation), а для распределения объектов по кластерам использовали итеративный алгоритм k-средних (k-means) [12–14].

Таблица 1. Статистика лабораторных показателей пациентов с аМКС

Статистический показатель	ЛЭ, нмоль/мин·мл	$\alpha_1$ -ПИ, ИЕ/мл
Среднее	212,41	44,52
Медиана	215,55	43,05
Мода	175,00	45,60
Стандартное отклонение	31,59	7,52
Дисперсия выборки	997,86	56,54
Минимум	113,90	18,70
Максимум	293,80	64,40
Число объектов	78	78

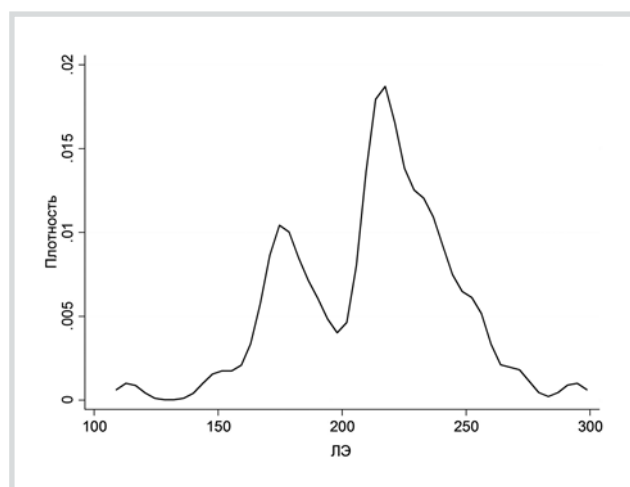


Рис. 1. Ядерная оценка плотности для активности ЛЭ, нмоль/мин·мл.

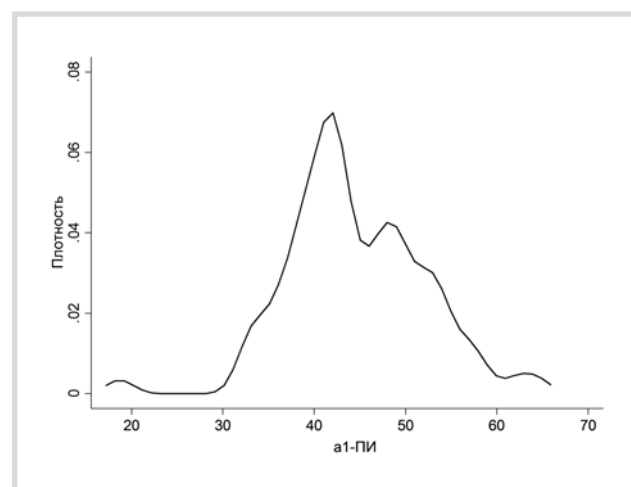


Рис. 2. Ядерная оценка плотности для функциональной активности  $\alpha_1$ -ПИ, ИЕ/мл.

Таблица 2. Статистика групп, полученных при помощи кластерного анализа и логистической регрессии

Статистический показатель	ЛЭ, нмоль/мин*мл		$\alpha_1$ -ПИ, ИЕ/мл	
	высокий риск БА	низкий риск БА	Кластер 1	Кластер 2
Среднее	189,66	225,14	50,84	40,97
Медиана	188,45	224,15	50,55	41,25
Мода	175,00	213,80	42,70	42,50
Стандартное отклонение	29,11	25,30	6,08	5,73
Минимум	113,90	172,40	38,20	18,70
Максимум	243,00	293,80	64,40	52,60
Число объектов	28	50	28	50
Среднее	187,20	229,03	49,40	41,29
Медиана	179,30	227,90	49,70	41,50
Мода	175,00	213,80	42,70	42,50
Стандартное отклонение	27,23	21,82	7,01	6,00
Минимум	113,90	181,40	38,20	18,70
Максимум	243,00	293,80	64,40	52,60
Число объектов	31	47	31	47

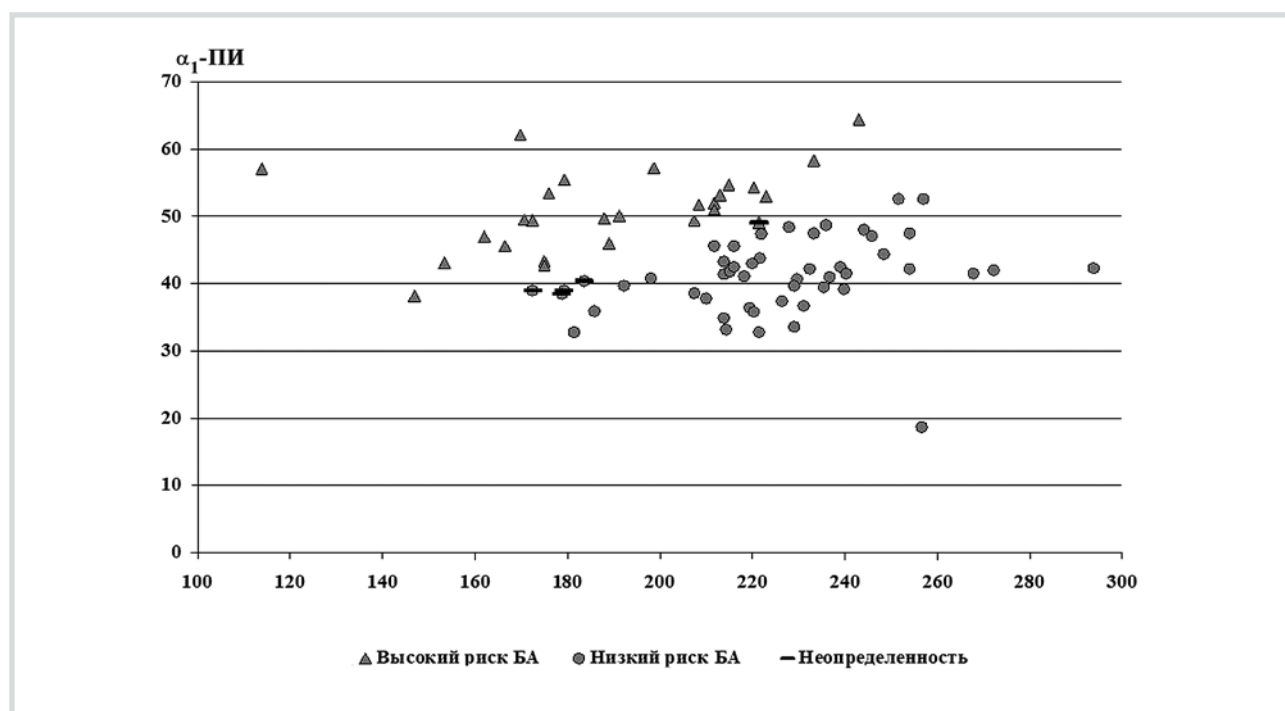


Рис. 3. Диаграмма распределения объектов по группам риска БА в пространстве активности ЛЭ/ $\alpha_1$ -ПИ.

Классификацию пациентов с аМКС по вероятности риска БА проводили на основе модели логистической регрессии, полученной в работе А.Н. Симонова и соавт. [9].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ R (R version 3.2.4) и STATA (version 12.1).

### Результаты и обсуждение

Основные результаты обследования пациентов приведены в табл. 1.

На рис. 1 и 2 приведены оценки плотности вероятности для активности ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ, полученные при помощи

одномерной оценки плотности с использованием гауссовой функции ядра. На них видно, что и активность ЛЭ, и функциональная активность  $\alpha_1$ -ПИ демонстрируют более или менее выраженную бимодальность. Наличие двух мод свидетельствует о наличии в изучаемой выборке двух кластеров.

При помощи итеративного метода k-средних объекты распределяются в заданное число групп. Таким образом, оценив число кластеров при помощи метода ядерной оценки плотности, метод k-средних оптимальным образом распределяет объекты по кластерам. Результаты кластеризации методом k-средних приведены ниже в сопоставлении с результатами, полученными методом логистической регрессии.

В табл. 2 дана описательная статистика результатов кластеризации и результатов логистической регрессии выборки пациентов с аМКС.

Таким образом, кластер 1 и группа с высоким риском БА и кластер 2 и группа с низким риском БА очень близки по своим характеристикам. Общее совпадение объектов, вошедших в кластеры и группы риска БА, составило 94%. Всего пять кластерных объектов не совпали с объектами, входящие в группу риска БА.

На рис. 3 представлена диаграмма распределения объектов по кластерам и по группам риска в пространстве активности ЛЭ/α<sub>1</sub>-ПИ. Пять кластерных объектов, не совпавших с объектами групп риска БА, оценивались как неопределенность (на рис. 3 обозначены горизонтальной чертой).

Полученные в настоящей работе результаты показывают, что кластеризация методом k-средних и классификация при помощи логистической регрессии приводят к практически совпадающим результатам: общее совпадение объектов, вошедших в кластеры и в группы риска БА, составило 94%. Такое высокое совпадение двух различных методов группировки подтверждает высказанное ранее положение о возможности выявления пациентов с высоким риском БА среди пациентов с аМКС по активности ЛЭ и α<sub>1</sub>-ПИ в крови пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рошина И.Ф., Коровайцева Г.И. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(1):1-11. [Gavrilova SI, Fedorova IaB, Roshchina IF, Korovaitseva GI. Prognosis of the syndrome of mild cognitive impairment: the data of the biennial follow-up study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(1):1-11. (In Russ.)].
2. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Дупин А.М., Рассадина Г.А., Лаврентьева Н.В., Ключник Т.П. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(2):49-53. [Androsova LV, Mikhailova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Rassadina GA, Lavrent'eva NV, Klyushnik TP. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(2):49-53. (In Russ.)].
3. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Соколов А.В., Костевич В.А., Захарова Е.Т., Васильев В.Б. Потенциальные маркеры болезни Альцгеймера, ассоциированные с воспалением. *Психиатрия (Научно-практический журнал)*. 2014;61(01):26-32. [Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM, Sokolov AV, Kostevich VA, Zakharova ET, Vasilyev VB Potential markers of Alzheimer's disease associated with inflammation. *Psychiatry (Scientific and Practical Journal)*. 2014;61(01):26-32. (In Russ.)].
4. Androsova L, Mikhailova N, Zozulya S, Dupin A, Klyushnik T. A comparative study of innate immunity markers in Alzheimer's disease, Mixed dementia and Vascular dementia. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*. 2016;3(suppl 1):03. [https://doi.org/10.21035/ijcnmh.2016.3\(Suppl.1\).S03](https://doi.org/10.21035/ijcnmh.2016.3(Suppl.1).S03)
5. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Дупин А.М., Ключник Т.П. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. *Российский психиатрический журнал*. 2017;4:61-66. [Androsova LV, Mikhailova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Immunobiokhimicheskie markery vospaleniya pri dementsiyakh, assotsiirovannykh s vozrastom. *Rossiiskii Psikhiatricheskii Zhurnal*. 2017;4:61-66. (In Russ.)].
6. Alam Q, Alam MZ, Mushtaq G, Damanhour GA, Rasool M, Kamal MA, Haque A. Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines. *Curr Pharm Des*. 2016;22(5):541-548.
7. Saghazadeh A, Ferrari CC, Rezaei N. Deciphering variability in the role of interleukin-1β in Parkinson's disease. *Rev Neurosci*. 2016;27(6):635-650. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0059>
8. King E, Thomas A. Systemic Inflammation in Lewy Body Diseases: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017;31(4):346-356. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000211>
9. Симонов А.Н., Ключник Т.П., Андросова Л.В., Михайлова Н.М. Количественная оценка связи воспалительных маркеров с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118:5:58-63. [Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM. Kolichestvennaya otsenka vzaimosvyazi vospalitel'nykh markerov s boleznyu Al'tsgeimera. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118:5:58-63. (In Russ.)].
10. Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Макарова Л.О., Ключник Т.П. Воспалительные и аутоиммунные маркеры расстройств аутистического спектра у детей. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016;2:5-10. [Androsova LV, Simashkova NV, Zozulya SA, Otman IN, Shushpanova O. V., Makarova L. O., Klyushnik T. P. Vospalitel'nye i autoimmunnye markery rasstroivst avtisticheskogo spektra u detei. *Sibirskii Vestnik Psikhiiatrii i Narkologii*. 2016;2:5-10. (In Russ.)].
11. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Брусов О.С. Клинико-лабораторная диагностика расстройств аутистического спектра у детей. *Лабораторная служба*. 2016;2:22-27. [Klyushnik TP, Androsova LV, Simashkova NV, Zozulya SA, Otman IN, Shushpanova OV, Brusov OS. Kliniko-laboratornaya diagnostika rasstroivst avtisticheskogo spektra u detei. *Laboratornaya Sluzhba*. 2016;2:22-27. (In Russ.)].
12. Дюрэн Б., Одедл П. *Кластерный анализ*. Пер. с англ. М.: Статистика; 1977. [Dyuran B, Odell P. *Klasternyi analiz*. Per. s angl. M.: Statistika; 1977].
13. Azzalini A, Menardi G. Clustering via Nonparametric Density Estimation: The R Package pdfCluster. *Journal of Statistical Software*. 2014;57(11):1-26. <https://doi.org/10.18637/jss.v057.i11/>
14. Matioli LC, Santos SR, Kleina M, Leite EA. A new algorithm for clustering based on kernel density estimation. *Journal of Applied Statistics*. 2018;45(2):347-366. <https://doi.org/10.1080/02664763.2016.1277191>