



## Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях

А. П. Соловьева\*, Д. В. Горячев, В. В. Архипов

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** Для оценки когнитивных функций (КФ) используются нейропсихологические методы исследования. Тесты, используемые в клинической нейропсихологии, в большинстве случаев описывают один или более аспектов когнитивных доменов, представляющих собой теоретические конструкты, в которые вовлечены сразу несколько когнитивных процессов. Нейропсихологические тесты измеряют КФ независимо от медицинского диагноза субъекта тестирования. Это позволяет определять даже незначительные изменения КФ, в том числе в клинических исследованиях, что имеет принципиальное значение при изучении эффективности и безопасности той или иной терапии. В статье рассматриваются особенности применения инструментов нейропсихологического и скринингового тестирования когнитивных функций в отдельных доменах на основании зарубежного опыта. Обсуждаются критерии отбора и применения отдельных инструментов, их особенности и выбор критериев оценки результатов тестирования в клинических исследованиях при нарушении КФ при различных патологических состояниях, сопровождающихся когнитивными нарушениями. При планировании клинических исследований также необходимо учитывать, что расстройства тревожно-депрессивного спектра являются распространенной причиной субъективной забывчивости, что требует проведения дифференциальной диагностики и отражения в протоколах клинических исследований. Приветствуется использование подшкал и компонентов различных инструментов в комбинациях, исходя из поставленных целей проводимого клинического исследования, при этом используемые инструменты нейропсихологического исследования и оценки когнитивных функций должны быть валидированы с учетом специфичности и чувствительности метода с использованием методов статистического анализа к конкретным целям и задачам. Такой многосторонний подход к изучению когнитивных нарушений позволит значимо повысить уровень проводимых клинических исследований и в последующем вывести на рынок эффективные и безопасные лекарственные средства для лечения пациентов с когнитивными нарушениями.

**Ключевые слова:** когнитивные функции; умеренные когнитивные нарушения; нейропсихологические тесты; когнитивные домены; MMSE; MoCA; шкала памяти Векслера; Mini-Cog; деменция при болезни Альцгеймера; сосудистая деменция

**Для цитирования:** Соловьева АП, Горячев ДВ, Архипов ВВ. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(4):218-230. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230>

\***Контактное лицо:** Соловьева Анна Петровна; [Soloviova@expmed.ru](mailto:Soloviova@expmed.ru)

## Criteria for Assessment of Cognitive Impairment in Clinical Trials

A. P. Solovyova\*, D. V. Goryachev, V. V. Arkhipov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** Neuropsychological research methods are used to evaluate cognitive functions (CF). Tests used in clinical neuropsychology, in most cases, describe one or more aspects of cognitive domains that are theoretical «constructs» in which several cognitive processes are involved. Neuropsychological tests measure CFs regardless of the medical condition of the test subject. This allows for determination of even minor changes in CFs, including in clinical trials, which is of fundamental importance in studying the efficacy and safety of a given therapy. This article deals with specific aspects of using neuropsychological and screening testing of cognitive functions in individual domains on the basis of foreign experience. It discusses the criteria for selection and application of individual tools, their features, and choice of criteria for evaluating the results of testing in clinical studies in cases of CFs deterioration in various medical conditions accompanied by cognitive impairment. When planning clinical trials, it should also be taken into account that mixed anxiety-depressive disorders are likely to cause forgetfulness, and this calls for differential diagnosis and should be registered in clinical research protocols. The use of subscales and combinations of components of different tools are encouraged based on the objectives of the clinical study, and the tools of neuropsychological research and cognitive function assessment should be validated taking into account the specificity and sensitivity of the method, using statistical analysis methods for specific purposes and tasks. Such a multifaceted approach to the study of cognitive impairments will significantly increase the level of clinical trials conducted and, consequently, will make it possible to put up for sale efficacious and safe medicines for the treatment of cognitive impairment.

**Key words:** cognitive functions; moderate cognitive impairment; neuropsychological tests; cognitive domains; MMSE; MoCA; Wechsler Memory Scale; Mini-Cog; dementia in Alzheimer's disease; vascular dementia

**For citation:** Solovyova AP, Goryachev DV, Arkhipov VV. Criteria for assessment of cognitive impairment in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):218-230. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230>

\***Corresponding author:** Anna P. Solovyova; [Soloviova@expmed.ru](mailto:Soloviova@expmed.ru)

## СПИСОК ТЕСТОВ И ШКАЛ, РАССМАТРИВАЕМЫХ В ТЕКСТЕ, И ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

3MS (Modified Mini-Mental State) — модифицированный мини-тест на психическое состояние.  
6CIT (6-item Cognitive Impairment Test) — шестипозиционный тест на когнитивные нарушения.  
7MS (Seven Minute Screen) — тест для диагностики ранних проявлений деменции.  
ACE, ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised) — шкала исследования когнитивной функции Адденбрука и пересмотренная шкала Адденбрука.  
ADAS-cog (Disease Assessment Scale — Cognitive Subscale) — шкала оценки болезни Альцгеймера — когнитивная подшкала.  
ADDC (California Alzheimer's Diagnostic and Treatment Centers) — шкала оценки калифорнийских центров диагностики и лечения болезни Альцгеймера.  
AMT (Hodkinson's Abbreviated Mental Test) — тест умственных способностей Ходкинсона.  
ANAM GNS (Automated Neuropsychological Assessment Metrics General Neuropsychological Screening battery) — батарея автоматизированной скрининговой оценки общего нейропсихологического состояния.  
BDAE (Boston Diagnostic Aphasia Examination) — бостонская батарея диагностики афазии.  
BVRT (Benton Visual Retention Test) — тест зрительной ретенции Бентона.  
CAMCI (Computer Assessment of Mild Cognitive Impairment) — Компьютеризованное Изучение Легких Когнитивных Нарушений.  
CAMCOG-R (Cambridge Cognitive Examination) — кембриджское когнитивное обследование.  
CDI (Child Depression Inventory) — набор тестов определения депрессии у ребенка.  
CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale—Sum of Boxes) — шкала оценки клинической деменции по сумме ячеек.  
CDT (Clock Drawing Test) — тест рисования часов.  
CERAD-NP (Consortium to Establish a Register for Alzheimer's Disease-Neuropsychological Battery) — батарея тестов консорциума по установлению нейропсихологических критериев болезни Альцгеймера.  
CIDS (Short Concord Informant Dementia Scale), — короткая шкала информанта для определения деменции Конкорда.  
CNSVS (Central Nervous System CNS Vital Signs) — шкалы определения жизненно важных симптомов центральной нервной системы.  
CVLT-II (California Verbal Learning Test) — калифорнийский тест на слухоречевую память.  
FAB (Frontal Assessment Batter) — батарея тестов на лобную дисфункцию.  
FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) — свободный или упорядоченный тест избирательного напоминания.  
GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition) — определение когнитивных функций для врача общей практики.  
Hachinski Score — шкала Хачинского.  
IADLs (Activities of Daily Living/Instrumental Activities of Daily Living) — определение дневной активности / инструментальное определение дневной активности.  
ImPACT® (Impact Pediatric Administration and Interpretation Manual) — компьютеризированная батарея нейропсихологических тестов.  
IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) — опросник информанта о когнитивном снижении у пожилых.  
Ishihara Color Test — тест на цветовую слепоту Ишихары.  
JLO (Benton's Orientation Test) — тест ориентации Бентона.  
LLT-R (Location Learning Test) — тест на местонахождение.  
Mini-Cog — скрининговый опросник для определения

когнитивных нарушений.  
MIS (Memory Impairment Screen) — скрининговое изучение нарушений памяти.  
MMSE (Mini-Mental State Examination) — малая шкала определения ментального статуса.  
MoCA (Montreal Cognitive Assessment) — монреальский опросник оценки когнитивных функций.  
NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) — шкала Национального института неврологических нарушений и инсультов.  
NTB (Neuropsychological Test Battery) — нейропсихологическая батарея тестов для использования при болезни Альцгеймера.  
PASAT (Paced Serial Addition Test) — тест серийных прибавлений с промежутками (тест динамическое последовательное выполнение).  
RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) — тест Рея с оценкой запоминания при восприятии на слух.  
RCFT (Rey-Osterrieth Complex Figure Test) — тест Рея — Остеррица со сложными фигурами.  
SCARED (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders) — скрининговая панель нарушений, связанных с трежностью у детей.  
SDMT (Symbol Digit Modalities Test) — тест символьных цифр.  
SIDAM (Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of Alzheimer's Type, Multi-infarct dementia and dementias of other etiology) — структурированное интервью для диагноза деменции при болезни Альцгеймера, мультиинфарктной деменции и деменции иного происхождения.  
SLUMS (St. Louis University Mental Status Exam) — исследование ментального статуса Университета Св.Луиса.  
SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire) — короткий портативный опросник ментального статуса.  
Stroop Test (Stroop effect) — тест Струпа или эффект Струпа (тест цвета и слов).  
TICS (Telephone Interview for Cognitive Status) — телефонное интервью для оценки когнитивного статуса.  
TMT (Trail Making Test) — тест построения маршрута.  
TOL (Tower of London Test) — тест Лондонской башни.  
VAT (Visual Association Test) — тест визуальных ассоциаций.  
VFT (Verbal Fluency tests) — тест вербальной способности.  
VF-T (Verbal Fluency Tests) — тест владения языком.  
VMI (Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration, (BEERY™ VMI) — тест визуально-моторной интеграции Бира — Буктеница.  
VOSP (Visual Object and Space Perception Battery) — батарея восприятия визуальных объектов и пространства.  
WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale) — шкала Векслера для определения интеллекта у взрослых четвертого пересмотра и подшкалы: надежного набора символов (RDS), исправленная RDS (RDS-R), шкальная оценка с поправкой на возраст (ACSS).  
WCST (Wisconsin Card Sorting Test) — висконсинский тест сортировки карт.  
WMS-IV (Wechsler Memory Scale) — шкала памяти Векслера.

Выбор критериев оценки в клинических исследованиях является актуальной проблемой, так как качество проведенного исследования и его доказательная составляющая имеют ключевое значение для эффективности и безопасности применения лекарственного средства [1]. Использование валидированных шкал, применяемых в клинических исследованиях, имеет крайне важное значение в исследованиях терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов и биоаналогичных лекарственных средств с референтными препаратами [2].

Одним из наиболее частых неврологических симптомов является нарушение когнитивных функций. Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К когнитивным функциям относятся память, гнозис, речь, праксис и интеллект [3]. Поскольку когнитивные функции связаны с интегрированной деятельностью головного мозга в целом, когнитивная недостаточность закономерно развивается при самых разнообразных очаговых и диффузных поражениях головного мозга. Особенно часто когнитивные расстройства возникают у пожилым возрастом. По статистике от 3 до 20 % лиц старше 65 лет имеют тяжелые когнитивные нарушения в виде деменции [4]. Встречаемость более легких когнитивных расстройств у пожилых еще более велика и достигает, по некоторым данным, от 40 до 80 % в зависимости от возраста [5]. Современная тенденция к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, увеличению числа пожилых лиц в популяции делает проблему терапии когнитивных нарушений крайне актуальной для неврологов и врачей других специальностей.

Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования. Они представляют собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и пр. [3]. Полное нейропсихологическое исследование позволяет выявить клинические особенности когнитивных нарушений с целью разработки критериев включения пациентов в клинические исследования и определения динамики их состояния в процессе проведения клинического исследования. В то же время расстройства тревожно-депрессивного спектра могут являться причиной субъективной забывчивости, что требует проведения дифференциальной диагностики с истинным когнитивным нарушением. Грамотное использование нейропсихологического исследования когнитивных функций позволяет применять результаты оценки когнитивных функций в качестве критериев эффективности терапевтического вмешательства.

Цель работы — обзор основных методов оценки когнитивной функции, который позволит при планировании клинических исследований выбирать наиболее чувствительные шкалы для оценки эффективности терапевтического вмешательства.

### ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Тесты, используемые в клинической нейропсихологии, в большинстве случаев описывают один или более аспектов когнитивных доменов, представляющих собой теоретические конструкты, в которые вовлечены сразу несколько когнитивных процессов. К примеру, тест памяти, в котором присутствуют серии слов для запоминания, направлен на определение вербальной функции памяти как компонента когнитивного домена памяти. При этом в тесте типично задействованы такие процессы, как

внимание, кодирование информации, консолидация, хранение и извлечение информации. Тест базируется на слуховом восприятии и обработке речевых сигналов. Часто используется следующая широкая классификация когнитивных доменов: обучение и память, исполнительная функция, внимание и скорость обработки информации, праксис, моторные функции, язык и восприятие. В дополнение к вышеописанному, интеллект часто считается отдельным доменом, который отражает общие когнитивные способности индивида, основанные на вышеприведенных индивидуальных доменах [6].

При оценке когнитивных дефицитов определяют, насколько у пациента или группы пациентов имеются когнитивные нарушения (КН) в сравнении с референтной группой и характер этих нарушений: существуют ли избирательные дефициты одной или более когнитивных функций или домена. Путем определения сочетания когнитивных дефицитов исследователь может соотнести эту информацию с церебральной дисфункцией в общем (диффузные изменения) или специфическими поражениями в работе определенных отделов головного мозга (фокальные изменения). Хотя нейропсихологическое исследование само по себе не способно определить, присутствуют ли у пациента органические поражения, а также точно определить сторону и локализацию повреждения, оно предоставляет информацию о когнитивных функциях, которая интерпретируется в сочетании с другими диагностическими мероприятиями, например, данными нейровизуализации или клиническими данными.

Нейропсихологическое исследование может проводиться с использованием двух подходов. В первом инструменты когнитивного скрининга используются для установления различий между здоровыми людьми и пациентами со специфическими нарушениями, такими как деменция при болезни Альцгеймера, дисфункция передней лобной доли или афазия. Во втором несколько тестов, каждый из которых оценивает специфическую когнитивную функцию, назначаются в комбинациях для определения взаимосвязи со специфическим заболеванием головного мозга, нарушением развития или психиатрическим синдромом.

### ИНСТРУМЕНТЫ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Скрининговые инструменты исследования когнитивных функций (КФ) представляют собой краткие процедуры оценки когнитивного статуса пациента в отношении предполагаемого заболевания или нарушения. Инструменты скрининга преследуют две цели: диагностика и отбор. С точки зрения диагностической ценности скрининговых тестов каждый из них должен обладать чувствительностью и специфичностью при оценке наличия у пациента предполагаемого нарушения. Например, при скрининге в отношении деменции тест должен обладать достаточной чувствительностью по отношению к наличию деменции даже при условии, что пациент находится в ранних стадиях патологического про-

цесса, при этом тест должен быть достаточно специфичным, чтобы не генерировать неприемлемо высокое число ложноположительных диагностических результатов.

С точки зрения селективности скрининговый тест используется в рамках приоритетности решений: для отбора пациентов с подозрением на наличие предполагаемого заболевания или нарушения, для дальнейшего более глубокого нейропсихологического обследования. Для этих целей несколько более низкая специфичность теста (т.е. повышенное число ложноположительных результатов) может не представлять серьезной опасности исходя из того, что последующее исследование КФ позволит определить, насколько у конкретного субъекта действительно наличествует предполагаемое нарушение.

Чувствительность (истинно положительная пропорция) отражает количество положительных результатов (в долях от единицы), которые правильно идентифицированы как таковые (иными словами, чувствительность диагностического теста показывает вероятность того, что больной субъект будет классифицирован именно как больной). А специфичность (истинно отрицательная пропорция) отражает долю отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые (т.е. вероятность того, что не больные субъекты будут классифицированы именно как не больные). Клинические границы показателей используемого инструмента тестирования при скрининге должны иметь чувствительность, как минимум, равную 0,8, а специфичность не менее 0,6, что означает, что вероятность ложноположительных результатов будет не более 0,4. Если уровни чувствительности и специфичности ниже, пригодность используемого теста для отличия между пациентами с нарушенной КФ и субъектами с нормальной КФ должна ставиться под сомнение.

Наиболее известным инструментом для скрининга когнитивных нарушений у взрослых является шкала MMSE, разработанная для диагностики пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера и включающая в себя шкалы для оценки ориентации в пространстве, памяти, вербальных способностей, способности к счету, праксиса и визиоконструктивных способностей. Другие инструменты, такие как батарея тестов FAB и монреальский опросник MoCA, направлены на регистрацию умеренных когнитивных нарушений (УКН).

Скрининговые инструменты обладают рядом важных ограничений. Прежде всего обычно они специфичны для определенного заболевания, т.е. разработаны для скрининга наличия специфических отклонений и нарушений. В результате данные тесты оценивают только когнитивные процессы, которые относятся к данному расстройству, и не применимы для широкой оценки КФ, так как в них могут отсутствовать элементы исследования специфических когнитивных доменов. Кроме того, большинство скрининговых тестов устанавливают границы получаемых результатов, которые не учитывают (или учитывают лишь частично) эффекты возраста и об-

разовательного уровня, в то время как эти параметры являются важными предикторами КФ.

В недавнем исследовании по оценке когнитивных скрининговых инструментов, по данным N. Carson и соавт. [7], проведена ревизия критериев применения монреальского опросника MoCA. Этот опросник является когнитивным инструментом, который нацелен на дифференциацию между естественным когнитивным снижением в популяции стареющего населения и проявлениями умеренных когнитивных нарушений. Несколько валидационных исследований проводилось с тестом MoCA в разных клинических группах пациентов. Также было показано, что изначально предложенные отсекающие точки в 26/30 приводят к появлению большого числа ложноположительных результатов, особенно в выборке лиц пожилого возраста или у лиц с низким уровнем образования [7].

Теми же авторами было проведено систематизированное исследование литературных данных с целью определения диагностической точности применения теста MoCA для дифференциации между когнитивным угасанием и развитием УКН. В соответствии с критериями метаанализа из 304 исследований было отобрано девять. В этих исследованиях был проведен анализ разброса пограничных значений результата теста для определения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной способности теста, ожидаемых отношений для положительных и отрицательных результатов, чувствительности классифицируемых показателей и индексов Юдена. В результате проведенного исследования было установлено, что пограничное значение теста MoCA, составляющее 23, а не предложенное ранее значение 26, снижает частоту ложноположительных результатов и имеет более надежную диагностическую ценность и точность [7]. Именно этими значениями следует руководствоваться при отборе пациентов в клинические исследования и оценке их когнитивных способностей на фоне терапевтического вмешательства при использовании тестов MoCA.

### НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ И ДОМЕНЫ

Нейропсихологические тесты измеряют когнитивные функции независимо от медицинского диагноза субъекта тестирования. В таблице 1 указаны когнитивные домены и приводятся примеры тестов, которые могут быть использованы для изучения этих доменов. Различные тесты используются для детей, подростков, взрослых разных возрастов, пожилых пациентов, и список постоянно пополняется за счет разработки новых и модификации уже существующих тестов. Каждый специфический тест имеет свои слабые и сильные стороны, но схожие когнитивные процессы измеряются тестами с идентичными принципами.

Тесты представляются пациентам либо в формате «бумага—карандаш», либо в виде компьютеризированной задачи. Формат «бумага—карандаш» наиболее часто используется в практике клиниче-

**Таблица 1.** Примеры нейропсихологических тестов, направленных на исследование когнитивных доменов в клинических исследованиях [8]

**Table 1.** Examples of neuropsychological tests used to assess cognitive domains in clinical studies [8]

Когнитивный домен	Краткое описание домена	Нейропсихологические инструменты (тесты)
Память и обучение	Способность воспринимать новую информацию, хранить информацию длительный срок и извлекать предварительно сохраненную информацию	Тест Рея (RAVLT), калифорнийский тест (CVLT-II), шкала памяти Векслера (WMS-IV), тест на местонахождение (LLT-R)
Исполнительные функции	Обновление (кратковременная память), планирование, контроль, изменение и подавление поведенческих реакций	Тест лондонской башни (TOL), тест построения маршрута (TMT), висконсинский тест сортировки карт (WCST), тест Струпа (ST)
Внимание и скорость обработки информации	Выбор уместной информации, многозадачность, поддержание состояния бдительности и «ментальной скорости», с которой происходит обработка информации	Тест символьных цифр (SDMT), тест серийных прибавлений (PASAT)
Практисис и моторная функция	Когнитивные процессы, которые составляют основу базовых моторных функций и сложных действий	Тест Рея — Остеррица (RCFT), тест визуально-моторной интеграции Бира — Буктеница (VMI)
Вербальная функция	Навыки коммуникации, восприятия информации и вербального самовыражения	Бостонская батарея диагностики афазии (BDAE), тест вербальной способности (VFT)
Восприятие	Обработка визуальной, звуковой и тактильной информации низкого и высокого порядка	Тест на цветовую слепоту Ишихары, батарея восприятия визуальных объектов (VOSP), тест зрительной ретенции Бентона (BVRT)
Общая когнитивная способность	Скринирование в отношении общего когнитивного снижения, независимо от отдельных когнитивных доменов; интеллект	Малая шкала определения ментального статуса (MMSE), кембриджское когнитивное обследование (CAMCOG-R), монреальский опросник (MoCA), шкала Векслера для определения интеллекта у взрослых (WAIS-IV)

ских исследований. Психометрические свойства большинства тестов этого формата детально изучены и валидированы, когда применение этих тестов происходит в стандартизированных условиях (т.е. руководствуясь специфическими инструкциями, приведенными в аннотации к назначению конкретного психометрического теста). Преимущества тестов «бумага—карандаш» в том, что они могут проводиться без специальных условий, а недостатками является то, что исследователь должен постоянно присутствовать в момент теста и оценка времени выполнения задач с помощью секундомера может быть недостоверной.

Компьютеризированные тесты высоко стандартизированы, но их недостатки в том, что субъекты, не обладающие достаточными навыками работы с вычислительной техникой, могут показывать худшие, чем на самом деле, результаты. Более современные разработки, такие как сенсорные экраны и планшетные компьютеры, могут помочь в преодолении данной проблемы. В целом компьютеризированные тесты в значительно меньшей степени описаны и валидированы, чем тесты формата «бумага—карандаш», и адекватные нормативные показатели для таких тестов зачастую отсутствуют.

При выборе нейропсихологических тестов необходимо учитывать возраст пациента. Некоторые тесты были специально разработаны для исследования нарушения развития у детей и подростков, тогда как другие тесты нацелены на работу с субъектами среднего возраста и пожилыми людьми. Более того,

на выбор характеристик и формы нейропсихологического тестирования оказывает влияние тот когнитивный домен, который требуется оценить. Для изучения домена памяти тесты требуют от пациента запоминания чисел, слов, изображений или коротких сегментов информации, которые необходимо вспомнить после длительного или короткого периода времени либо выбрать из массы других примеров.

Высшие когнитивные процессы, такие как планирование, самооценка, переключение между задачами и ингибирование ответа, группируются под определением исполнительных функций. Исполнительные функции изучаются путем применения задач, которые являются новыми для субъекта или требуют контролируемой (в отличие от автоматической) обработки (например, планирование маршрута на карте, следуя определенным правилам). Внимание и скорость обработки информации обычно изучаются с помощью тестов скорости реакции или иных заданий, ограниченных по времени исполнения, что требует от субъекта исследования генерировать ответы как можно быстрее. Если такие задачи должны выполняться в течение длительного периода времени, они затрагивают концентрацию (длительное внимание).

В вербальном домене изучают понимание, формирование речи, называние картинок вслух и повторения, а также чтение и письмо. Практисис и моторные функции изучаются с использованием задач, которые требуют от субъекта выполнения действий по вербальным командам (например, «по-

кажите мне, как вы чистите зубы») или по тестам рисования, таким как свободное рисование или копирование оригинала. Восприятие в большинстве случаев измеряется с помощью визуальных задач, в которых изображения часто встречающихся или незнакомых объектов демонстрируются субъектам, при этом изображения могут наслаиваться друг на друга или быть представленными под необычными углами зрения для диагностики агнозии.

Использование компьютеризированной оценки нейрокогнитивных функций широко входит в практику клинических исследований. По данным A.S. Vincent и соавт. [9], было проведено исследование надежности в условиях повторного проведения тестирования КФ и практической применимости батареи тестов ANAM GNS у 94 здоровых добровольцев. Результаты оценивались, а затем тестирование повторялось через 30 дней. Надежность повторного тестирования, эффект привыкания к тесту и стандартные ошибки проведения теста проверялись в контрольных точках. Прецизионность в условиях повторного применения теста ANAM составила 0,91 для композитного результата теста. Пороговый критерий, определяющий изменения, выходящие за рамки случайных значений или погрешности измерения с 90 % значимостью, составил 0,9 (значение Z-score). Таким образом, указано, что батарея ANAM GNS обладает превосходными параметрами по фактору надежности повторного применения в течение 30 дней. Небольшие эффекты привыкания могут присутствовать. Изменения более 0,9 стандартных отклонений в композитном значении балла ANAM будут отражать клинически значимое изменение в условиях проведения клинических исследований и/или терапевтических мероприятий [9].

Шкала Векслера для взрослых WAIS-IV и подшкалы RDS, RDS-R и ACSS были валидированы и используются с внутренним контролем валидности тестирования (PVTs), хотя исследования проводились в основном на молодых субъектах (средний возраст 19–35 лет) с легкой травмой головного мозга или на здоровых добровольцах. В данных тестах изучается способность пациента к корректному воспроизведению максимально длинной цепочки цифр (или букв) в прямом и обратном порядке, и результаты теста представляют собой число верно воспроизведенных цифр (или букв). В исследовании T.A. Webber и соавт. [10] сравнивалась точность критериев оценки когнитивных функций по шкалам RDS, RDS-R и ACSS в смешанной популяции сравнительно пожилых субъектов (медиана возраста 54–61 год) с нейрокогнитивными изменениями и без таковых. В ходе исследования 113 пациентов выполнили подтест WAIS-IV RDS и следующие тесты PVT: тест счета точек, тест выбора слов и тест на симуляцию нарушений памяти. Субъекты со значением критерия PVT менее 1 были признаны как пригодные для оценки по нейропсихологическим тестам ( $n = 87$ ), тогда как результаты субъектов, которые набрали по тестам валидности 2 и более баллов, были признаны непригодными ( $n = 26$ ). Из

пригодных пациентов 49 % имели когнитивные нарушения.

Тесты RDS, RDS-R и ACSS статистически значимо предсказывали принадлежность к группе нарушения когнитивных функций с соответствующими значениями площади под кривой, равными 0,79; 0,81 и 0,85 соответственно, и оптимальными пороговыми значениями для шкалы RDS  $\leq 5$ , для шкалы RDS-R  $\leq 9$  и для шкалы ACSS  $\leq 5$ . Более низкая точность и площади под кривой наблюдались для подгруппы с подтвержденными когнитивными нарушениями по всем индексам, но в большей степени для традиционного тестирования с помощью теста RDS. Тест ACSS показал максимальное значение соотношения чувствительность/специфичность для всей выборки при пороговом значении шкалы ACSS  $\leq 5$ ; (0,62/0,87 соответственно); при пороговом значении шкалы ACSS  $\leq 5$  у когнитивно здоровой подгруппы (0,62/0,95 соответственно); и пороговом значении шкалы ACSS  $\leq 4$  у подгруппы с когнитивными нарушениями (0,39/0,86 соответственно). Пороговое значение теста ACSS  $\leq 5$  является наиболее надежным для выявления когнитивного нарушения при сопутствующем контроле за верностью выполнения нейрокогнитивного исследования [10].

#### НОРМАТИВНЫЕ ДАННЫЕ ТЕСТИРОВАНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Оценка когнитивных нарушений у конкретного субъекта исследования с помощью нейропсихологического тестирования проводится по результатам тестирования, например, по количеству верно воспроизведенных слов, среднему времени реакции в миллисекундах или количеству ошибок, сделанных во время выполнения задачи. Эти измерения определены как «необработанные результаты». Для принятия решений в клинических исследованиях необработанные результаты не представляют ценности при отсутствии референтных значений. В отличие от скрининговых инструментов, нейропсихологическое тестирование проводится таким образом, что не возникает «эффекта пола» и «эффекта потолка», что выражается в ситуации, когда даже субъекты с интактной когнитивной функцией не достигают максимальных значений в баллах того или иного теста. В скрининговых тестах, напротив, здоровые субъекты обычно получают «потолочные» или близкие к ним значения в сумме баллов.

В результате разработка фиксированных отсекающих точек для необработанных результатов в нейропсихологических тестах не представляется возможной. Для определения, насколько тот или иной результат в виде необработанных данных указывает на нарушение КФ, исследователю необходимо провести статистическое сравнение с нормативной выборкой. Эта выборка состоит из обширной группы (измеряемой сотнями человек) здоровых индивидов. Нормативная выборка должна быть репрезентативной для общей популяции и включать в себя участников широкого возрастного диапазона (зачастую с различными нормами, особенно при

изучении пациентов младше 18 лет), обоего пола, с различными уровнями образования и интеллекта и достаточно широким географическим и этническим разнообразием.

Нормативные параметры для нейропсихологического тестирования специфичны к стране и языку, то есть даже дословный перевод одного и того же нейропсихологического теста может приводить к разной степени отличий по результатам. Нормативные данные обычно предоставляются совместно с официальной версией нейропсихологического теста, но дополнительные нормативные данные можно получить в публичном доступе, а также в руководствах по проведению нейропсихологического тестирования [11].

Для сравнения данных, полученных у конкретного субъекта исследования, с нормативными, необработанные данные должны быть конвертированы в стандартизированный формат. Способ, с помощью которого происходит такое конвертирование, определяется тем, как с данным конкретным тестом или частью теста справлялись представители нормативной группы. Исходя из этого, для большинства нейропсихологических тестов возраст и количество лет образования (и, в меньшей степени, этническая принадлежность и пол) являются важными предикторами оценки КФ у конкретного субъекта исследования. К примеру, средний необработанный счет мужчины в 85 лет с образованием в 7 лет на тесте запоминания списка слов может составить 25 баллов, тогда как средний счет 21-летней студентки университета на этом же тесте может составить 40 баллов.

Стандартные значения в нейропсихологическом тестировании представляют собой скорректированные по возрасту и уровню образования результаты выполнения задач, которые прямо пропорциональны среднему и стандартному отклонению нормативных данных здоровых добровольцев (т.е. нор-

мальное распределение). Примеры стандартных значений, наиболее широко используемых в качестве критериев оценки КФ в отношении к нормальному распределению, показаны на рисунке 1 и включают в себя значение Z (Z-score) (со средним, равным 0, и стандартным отклонением, равным 1), значение T (T-score) (среднее, равное 50, и стандартное отклонение, равное 10), значение коэффициента интеллекта (IQ) (среднее значение 100, стандартное отклонение 15), значение Векслера (среднее 10, стандартное отклонение 3) и значения перцентилей, отражающие процент здоровых субъектов, результаты тестирования которых хуже, чем у исследуемого субъекта. То есть значение перцентилей суммы баллов теста, равное 3, означает, что только 3 % представителей здоровой популяции будет иметь результаты теста хуже, чем у данного субъекта.

Стандартные значения используются в качестве критериев оценки нарушения когнитивной функции с применением статистического вероятностного подхода. Обычно пределами нормы считают 1,5; 1,65 или 2 стандартных отклонения ниже среднего нормативного значения. Такой результат свидетельствует о нарушении КФ, так как с учетом корректировки на возраст и уровень образования значения ниже этих границ с высокой степенью вероятности не характерны для нормальной популяции (т.е. только для 5,8; 5 или 2,3 % нормативной выборки соответственно). Стандартные значения ниже, чем одно стандартное отклонение от среднего значения, считаются значениями «ниже среднего» или «пограничными» [6].

После назначения нейропсихологического тестирования, оценки его результатов и конверсии необработанных данных в стандартизированные данные результаты должны интерпретироваться с клинической точки зрения. Для оценки состояния детей с нарушениями развития необходимо соот-

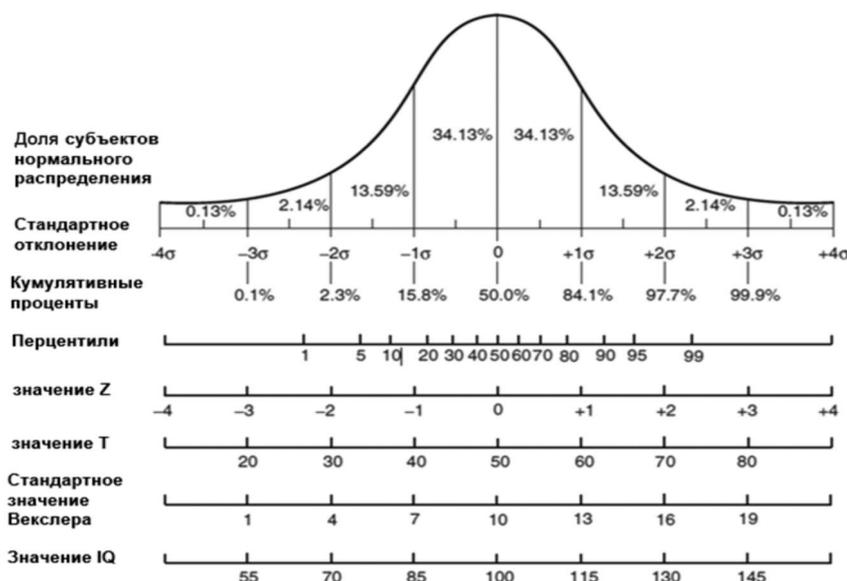


Рис. 1. Соотношение нормального распределения и стандартных значений нейро-психометрических тестов как критерий оценки когнитивных нарушений [6]

Fig. 1. Correlation between normal distribution and standard values of neuropsychometric tests as a criterion for assessment of cognitive impairment [6]

носить показатели нейропсихологического тестирования с ожидаемыми возрастными специфичными точками развития и учитывать общий уровень интеллектуального развития. К примеру, чтение и моторные навыки у шестилетнего ребенка значительно отличаются от таковых у ребенка 10 лет. При планировании и проведении клинических исследований интерпретация результатов нейропсихологического тестирования требует от исследователей понимания качества доступных нормативных данных [12].

### ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ

Широта исследования КФ и выбор когнитивных тестов у пациентов с деменцией значительно варьирует. Шкала MMSE была разработана и часто применяется в качестве скринингового инструмента для определения деменции [13]. При этом краткость данной шкалы приводит лишь к поверхностному изучению памяти, языка и визуально-осозательной функции. Кроме того, скорость обработки информации и исполнительные функции данной шкалой не описываются. Данные систематических обзоров свидетельствуют о том, что шкала MMSE подходит для обнаружения деменции у субъектов с подозрением на КН [14]. Шкала Адденбрука ACE является более широким инструментом исследования КФ, который включает в себя шкалу MMSE.

Шкала ACE представляет собой батарею тестов, которая изучает все шесть когнитивных доменов. У субъектов с подозрением на КН шкала MMSE применяется для установки диагноза деменции. При этом первоначальное исследование КФ может быть углублено путем применения шкалы ACE. Опросник информанта о когнитивном снижении у пожилых IQCODE заполняется родственником или опекуном пациента и может являться важным дополнением к прямому тестированию КФ<sup>1</sup>.

В метаанализе 149 исследований с участием пациентов с деменцией, проведенном К.К. Tsoi и соавт. [15], сравнивалась эффективность разных инструментов исследования КФ в определении критериев нарушения когнитивной функции. Анализировались исследования, в которых пациенты интервьюировались лицом к лицу с исследователем с помощью скрининговых тестов, и находки соотносились со стандартными критериями диагностики деменции. Использовались бивариантные модели случайных эффектов, а применимость тестовых инструментов для определения когнитивных нарушений измерялась по площади под кривой, выстроенной исследователем по точкам, характеризующим когнитивные домены. Главными конечными точками являлись чувствительность, специфичность, соотношение положительных и отрицательных вероятностей.

В проведенных исследованиях было применено одиннадцать скрининговых тестов (MMSE, CDT, Mini-Cog, MIS, VF-test, AMT, GPCOG, MoCA, ACE-R, IQCODE, 3MS) и включено более 49 000 пациентов. В наибольшем количестве клинических исследований использовался тест MMSE (n = 102), с

помощью которого были протестированы 10263 пациента с деменцией. Суммарная чувствительность и специфичность использованных тестов у пациентов с деменцией в этих исследованиях составила 0,82 (95 % доверительный интервал от 0,78 до 0,84) и 0,89 (95 % доверительный интервал от 0,87 до 0,91) соответственно. Из остальных десяти тестов, используемых в клинических исследованиях, наиболее всесторонне оценивающими КН были тест Mini-Cog (0,91 чувствительность и 0,86 специфичность) и пересмотренная шкала Адденбрука ACE-R (0,92 чувствительность и 0,89 специфичность), которые сравнимы с диагностической мощностью MMSE. Анализ в подгруппах показал, что только монреальский опросник MoCA был сравним с опросником MMSE по способности регистрировать умеренные когнитивные нарушения с 0,98 чувствительностью и 0,75 специфичностью.

Таким образом, по мнению исследователей, при выборе инструментов нейропсихологического тестирования следует помнить, что существует множество тестов со сравнимой диагностической мощностью для оценки степени нарушения КФ при деменции. Наилучшими для оценки деменции являются тесты Mini-Cog и ACE-R, а для умеренного когнитивного нарушения — монреальский опросник MoCA [15].

При оценке эффективности скрининговых инструментов для определения когнитивных изменений у пожилых J.S. Lin и соавт. [16] были проанализированы результаты клинических исследований, в которых тестирование КФ проводилось для оценки эффективности терапии, скорости снижения КФ или выбора критериев включения в исследование. Большинство исследований использовало шкалы опросника MMSE для количественной оценки нарушения когнитивных функций в целом или только в определенных когнитивных доменах. Было выбрано 14 исследований с привлечением в общей сложности 10 185 человек, в которых шкала MMSE использовалась на этапе скрининга (вопросы 1–3). Тестирование имело чувствительность 88,3 % (95 % доверительный интервал от 81,3 до 92,9), специфичность 86,2 % (95 % доверительный интервал от 81,8 до 89,7) с пороговым значением 23 из 24 баллов или 24 из 25 баллов (в зависимости от используемого варианта шкалы) в распознавании деменции.

Другие инструменты с более лимитированной способностью к выявлению деменции включали в себя CDT, Mini-Cog, MIS, опросник SPMSQ, тест FCSRT, 3MS, интервью TICS, опросник IQCODE. В целом все тесты обладали достаточной информативностью, и их результаты могут быть использованы в качестве критериев оценки нарушений КФ, но широта специфичности и чувствительности тестов между исследованиями обусловлена клинической гетерогенностью.

Контролируемые клинические исследования с применением шкалы MIS и теста AMT демонстрируют низкую чувствительность. Шкалы AMT, SPMSQ, FCRST, 7MS и TICS имеют низкую до-

<sup>1</sup> Management of patients with dementia. A national clinical guideline (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, No. 86). 2006.

казательную мощность при использовании их на английском языке. Большой доказательной базой обладает использование инструментов, которые применяются для обнаружения умеренных когнитивных нарушений: MMSE, IQCODE, CDT, Mini-Cog, TICS и MoCA. Было указано, что другие инструменты, такие как 6CIT, VAT, GPCOG, IADLs, JLO, CIDS, SLUMS, CAMCI, обладают многообещающим потенциалом, при этом их эффективность в качестве критериев оценки КФ не была оценена в различных популяциях.

На основании проведенных и опубликованных исследований применения донепезила, галантамина, ривастигмина, мемантина у пациентов с деменцией легкой и средней тяжести продемонстрировано, что эти препараты способны улучшать общую КФ у субъектов с болезнью Альцгеймера в краткосрочной перспективе. Тем не менее выраженность этих изменений невысока и равна приблизительно от 1 до 3 баллов по шкале ADAS-cog. Средний эффект таких изменений не является клинически значимым, что определено нормами для интерпретации значимости изменений (изменение по шкале ADAS-Cog в течение 6 месяцев). Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) вызывают устойчивое улучшение показателей глобальной функции у пациентов с болезнью Альцгеймера в краткосрочной перспективе. Согласно результатам повторного тестирования, исследования, изучающие другие препараты или пищевые добавки, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (симвастатин и аторвастатин), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен, индометацин и целекоксиб), половые гормоны (эстроген совместно с прогестероном или без него и тестостерон), мультивитамины, витамины группы В, витамин Е (с витамином С или без него), омега-3-жирные кислоты, не продемонстрировали положительного влияния на глобальную когнитивную функцию у пациентов с легкой или средней тяжестью деменции или УКН.

Ограничения когнитивного тестирования могут быть связаны с низкой воспроизводимостью результатов тестирования, различиями в оценке результатов тестирования, что может быть следствием различия между исследуемыми популяциями, неверного выбора точки пограничного значения нормы, а также отсутствия четкости и стандартизации в определении параметров диагностики умеренных когнитивных нарушений. Таким образом, клиническую значимость скрининговых тестов и их применимость для определения КН у пациентов с деменцией сложно назвать высокой. Несмотря на наличие широкого набора скрининговых тестов для оценки КФ, на практике используется лишь ограниченное количество тестов, опробованных и показавших свою эффективность в клинических исследованиях.

Диагностические критерии деменции должны включать в себя надежные показатели нарушения КФ, измеренные с помощью когнитивных тестов. Интервью SIDAM в соответствии с этиологией со-

гласно диагностическим критериям DSM-III-R, DSM-IV и ICD-10 — это нейрофизиологический инструмент определения когнитивного статуса пациентов с УКН и деменцией. Нормативные данные по изменениям КФ, которые регистрируются у когнитивно интактных здоровых субъектов, требуются для интерпретации изменений в тестовых значениях интервью SIDAM. Так, для установления этих норм, по данным J. Stein и соавт. [17], было проведено исследование с привлечением 1090 субъектов с ненарушенной КФ, участвующих в исследовании старения, когнитивной функции и деменции в условиях первичного обращения (AgeCoDe), возрастом 75 лет и старше. КФ оценивалась 4 раза с интервалом 1,5 года в течение 4,5 лет с помощью теста SIDAM.

Были рассчитаны индексы изменения с учетом возраста и уровня образования, которые имели поправки на ошибку измерения и адаптацию субъекта исследования к назначению тестирования, а также их 90 % доверительные интервалы. Было показано, что во всех возрастных группах и подгруппах по уровню образования изменения по шкалам SIDAM в 3–5 пунктов представляют собой значительные и надежные показатели динамики КФ в пределах 90 % доверительных интервалов. Это позволяет стандартизировать оценку изменений КФ у пациентов с деменцией с использованием шкал SIDAM в клинических исследованиях в динамике терапевтического вмешательства [17].

Диагностика степени деменции и ее динамики при проведении клинических исследований включает в себя измерение параметров нарушения КФ с течением времени с помощью объективных когнитивных тестов. Нормативные данные для таких изменений, на которые следует ориентироваться, адаптированные к воздействию социодемографических параметров, оказывающих влияние на результаты когнитивных тестов, были разработаны для широко используемого инструмента нейропсихологического тестирования — шкалы MMSE в исследовании AgeCoDe с участием пациентов возрастом 75 лет и более в течение 4,5 лет с интервалом 1,5 года. Указано, что возраст и уровень образования оказывали значимое влияние на результаты тестирования, при этом пол субъектов влияния не оказывал. Изменения в результатах теста MMSE в 2–3 балла являются значимыми и достоверными в пределах 90 % доверительных интервалов. Более того, были рассчитаны возрастные индексы и индексы образования в приложении к тесту MMSE [18].

Нормативные данные для использования шкалы CERAD-NP были установлены J. Stein и соавт. [19] в долговременном исследовании продолжительностью 3 года с повторными измерениями каждые 1,5 года. Тестирование проводилось в рамках исследования пожилых пациентов AgeCoDe с привлечением 1450 пациентов возрастом 75 лет и более. Без учета показателей возраста, образования, пола было установлено, что изменения в показателях шкалы CERAD-NP от 6 до 9 пунктов при оценке вербальных способностей, от 4 до 8 пунктов при запомина-

нии списка слов от 2 до 4 пунктов в воспроизведении списка слов и от 1 до 4 пунктов в тесте узнавания списка слов являются значимыми и достоверными признаками динамики КФ в пределах 90 % доверительных интервалов. Меньшие изменения в результатах тестирования с помощью теста CERAD-NP следует интерпретировать с большой осторожностью, так как имеются вероятности ошибки измерения, эффекта привыкания к выполнению теста со стороны субъекта тестирования и наличия нормального возрастного снижения КФ [19].

### ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В соответствии с рекомендациями о принципах проведения клинических исследований препаратов у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), выпущенными Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА), все инструменты для определения когнитивных функций должны быть валидированы лицами, не вовлеченными в планируемое клиническое исследование. При этом валидация должна подтвердить, что оценивающие инструменты реалистично отражают тяжесть симптоматики, достаточно точны для регистрации изменений, связанных с терапией, и надежны (между разными регистраторами и в отношении тестирования / повторного тестирования). Инструменты определения когнитивных нарушений должны быть приспособлены к субпопуляциям исходя из социальных, культурных факторов, а также образования субъектов исследования. Это делается для того, чтобы выработать подтвержденные нормативные параметры для интерпретации результатов измерения когнитивных нарушений.

Стандартизация инструментов должна проходить для использования их в разных культурных и языковых средах. При проведении клинических исследований следует обосновать частоту тестирования и количество эквивалентных версий для некоторых видов тестирования (например, высокоспецифичных тестов памяти), чтобы минимизировать «эффект обучаемости» при повторном применении теста у участника исследования. Исследователям рекомендовано использование нескольких инструментов для оценки эффективности препаратов, влияющих на когнитивную функцию, так как не существует «золотого стандарта» в оценке когнитивных доменов и когнитивной функции в целом. Выбор метода и способа оценки когнитивных изменений должен быть обоснован целями и задачами исследования.

Пациенты с нарушенной когнитивной функцией могут иметь проблемы с оценкой и описанием нарушений и, вследствие этого, не всегда могут полноценно оценивать эффект терапии. При работе с пациентами с умеренными и тяжелыми стадиями заболевания рекомендовано использование инструментов оценки когнитивных изменений третьими лицами, т.е. информантами. Оценка информанта должна быть неотъемлемой частью общей оценки

когнитивных изменений, при этом следует иметь в виду возможность наличия предвзятости в оценке третьим лицом в данных стадиях когнитивных нарушений. Каждый когнитивный домен должен быть оценен «ослепленным» исследователем.

При работе с пациентами в начальных стадиях БА рационально модифицировать уже существующие шкалы и опросники, такие как ADAS-cog, путем отбора или исключения их компонентов, или путем использования взвешенного фактора результатов, полученных по отдельным шкалам таких опросников, или и то, и другое. Независимо от выбранного подхода новые инструменты должны демонстрировать способность измерять подходящие для исследования клинические проявления.

Когнитивная подшкала ADAS-cog, которая оценивает память, язык, конструктивную ориентацию и праксис, широко используется и может считаться стандартным инструментом в клинических исследованиях с привлечением пациентов с легкой и средней тяжестью БА. Увеличения чувствительности у пациентов с более мягкими КН можно добиться путем включения добавочных компонентов к оригинальной версии ADAS-Classic [20]. Кроме того, хорошие психометрические результаты могут быть получены при использовании батареи тестов NTB у пациентов с легкой и умеренной степенью БА [21], которые были применены для оценки исходов лечения в недавнем превентивном исследовании FINGER [22].

Шкала CDR-SB включает в себя сумму баллов шести компонентов измерения КФ, основана на интервью с клиницистом и позволяет оценить общую тяжесть деменции. CDR-SB была валидирована для длительной оценки когнитивной функции при БА [23] и отражает изменения в когнитивных функциях и общем функционировании в основном у пациентов в продромальном периоде и на стадии очень легких нарушений. Использование шкалы CDR-SB требует значительной тренировки персонала, проводящего исследование, и подвержено значительной межэтнической и лингвистической изменчивости. Кроме того, в недавнем исследовании, проведенном компанией Eli Lilly, было показано, что шкала ADAS-Cog способна регистрировать различия между группами терапии более часто, чем шкала CDR-SB у пациентов с КД при БА [24].

При проведении клинических исследований с пациентами, у которых установлена деменция на фоне БА, критерием эффективности терапии у пациентов с легкой и средней тяжестью заболевания могут быть, например, влияние лечения на КФ и общую функцию для подтверждения клинической значимости терапевтического вмешательства (в таких случаях требуется использование подхода двойных первичных точек эффективности). У пациентов с тяжелым течением БА изменения в КФ менее информативны и более трудны в оценке, поэтому в исследованиях с участием пациентов с тяжелой БА оправданной является оценка функционального домена и глобального домена в качестве первичной точки эффективности.

В исследованиях эффективности терапевтического вмешательства у пациентов с БА в преклинической стадии необходимы критерии собираемой оценки когнитивных нарушений, которые были бы достаточно чувствительны к изменениям, вызванным терапевтическим воздействием в разных группах пациентов. По данным J.B. Langbaum и соавт. [25], с целью выработки критериев оценки КФ у пациентов с БА было проведено длительное клиническое исследование с привлечением пациентов в возрасте 70–85 лет в трех когортных исследованиях процессов старения и деменции в Центре болезни Альцгеймера Университета Раш. Были рассчитаны отношения среднего к стандартному отклонению (MSDR) для изменений во времени, чтобы установить оптимальную комбинацию когнитивных тестов/подшкал, выделенных из батарей нейропсихологической оценки пациентов с ненарушенной КФ, которые впоследствии прогрессировали в клинические стадии БА в течение двух- и пятилетних периодов времени.

Для коррекции по возрасту и эффекту привыкания к проведению тестовых процедур использовались данные, полученные от субъектов, когнитивно здоровых в течение того же периода времени. Комбинация тестовых инструментов, которые показали хорошие результаты в условиях эксперимента, были оценены на их репрезентативность в отношении соответствующих когнитивных доменов, достоверности оценки в пределах индивидуальной длительности времени до установления диагноза и частоты встречаемости отдельных компонентов в наиболее эффективно действующих комбинациях инструментов. Сделан вывод, что оптимальный композитный тест КФ должен состоять из 7 когнитивных шкал/подшкал с MSDR, равным 0,964. При сравнении наиболее чувствительным индивидуальным критерием были признаны результаты теста Логического Отсроченного Воспоминания, который обладал MSDR, равным 0,64 [26].

#### ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ

Деменция при болезни Паркинсона и деменция с тельцами Леви в данный момент объединены под термином деменция с тельцами Леви. Данный тип деменции является вторым по встречаемости после деменции при болезни Альцгеймера. Стандартными критериями для определения КН при деменции с тельцами Леви являются критерии I.G. McKeith и соавт. [26], которые обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ

В клинических исследованиях КН при сосудистой деменции (СД) традиционно оцениваются по шкале Хачинского и ее измененным версиям или по критериям NINDS-AIREN. Шкала NINDS-

AIREN позволяет идентифицировать возможную и вероятную деменцию, показывает высокую специфичность, но низкую чувствительность для СД. В некоторых исследованиях сосудистой деменции в качестве критерия включения используются критерии ADDTC, которые демонстрируют высокую чувствительность, но также низкую специфичность. Вне зависимости от используемых критериев межочечная надежность у больных с СД обычно ниже, чем в исследованиях с больными БА. Таким образом, вполне естественно, что в разных типах сравнительных клинических исследований популяции пациентов идентифицируются с помощью различных критериев. Исходя из этого, согласно «Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias», EMA<sup>2</sup>, у пациентов с сосудистой деменцией рекомендовано использование критериев NINDS-AIREN вследствие их высокой специфичности до того момента, пока не появятся критерии, превосходящие их по специфичности.

#### ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ

Исследования у здоровых подростков-атлетов указывают на значительные различия между полами в таких когнитивных доменах, как вербальная память, визуальная память и скорость реакции. В исследовании, проведенном М.Е.Е. Mormile и соавт. [27], применялась компьютеризированная батарея нейропсихологических тестов (ImPACT®) с участием 662 подростков старших классов (451 мальчик и 262 девочки). Различия между полами рассчитывались с применением дисперсионного анализа. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS 23.0. В результате нейропсихологического тестирования была выявлена разница в общем времени реакции (F1,660 = 10,68; p = 0,001) и общем балле симптомов (F1,660 = 81,20; p < 0,001). Оценка проводилась с использованием F-test статистики с уровнем свободы исследуемых переменных df1 = 1 и значением ошибки df2 = 660 при уровне значимости p ≤ 0,001 [27]. Тем не менее не было выявлено значительных различий между полами в композитной вербальной памяти, визуальной памяти, визиомоторной памяти и контроле импульсного поведения (p > 0,05) с помощью батареи тестов ImPACT®.

Значительные различия между мальчиками и девочками могут объясняться тем, что девочки более склонны к репортированию симптомов, чем мальчики, что обусловлено гормональными различиями, а также более добросовестным исполнением заданий нейропсихологического инструмента ImPACT®. Более быстрая скорость реакции у мальчиков может свидетельствовать в пользу теории о том, что существует половое различие в моторных навыках и в скорости их приобретения [27].

Применение шкалы CNSVS, оценивающей память, скорость психомоторных реакций, комплексное внимание, когнитивную гибкость и нейроког-

<sup>2</sup> Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. EMA/CPMP/EWP/553/95 Rev. 2, 22 February 2018.

нитивный индекс в виде компьютеризированного набора заданий, изучалось у 123 подростков в сравнении с тестами «бумага—карандаш» для доменов обучения, памяти, скорости обработки информации, скорости реакции, внимания и исполнительных функций. Максимальные корреляции между результатами изучения когнитивных доменов по шкалам CNSVS и нейропсихологическим исследованием формата «бумага—карандаш» были средними по своей выраженности [28]. За исключением более сильной корреляции между тестовыми результатами измерения психомоторной скорости, корреляции между тестами в схожих доменах не были статистически более значимы, чем между несвязанными когнитивными конструктами. Таким образом, применение батареи CNSVS у подростков оправдано, но следует использовать получаемые результаты с некоторой долей осторожности, так как измеряемые домены показывают высокую долю взаимосвязанности.

Избыточная масса тела связана с негативным влиянием на когнитивную функцию у подростков. В исследование когнитивной функции у подростков и детей от 8 до 16 лет были включены 92 добровольца с избыточной массой тела и 55 здоровых добровольцев. Когнитивную функцию определяли с помощью следующих нейропсихологических инструментов, настроенных на изучение КН у подростков: набора тестов CDI и скрининговой панели SCARED. Дети и подростки также выполняли задания нейрокогнитивной батареи вопросов CNSVS с помощью персонального компьютера [28]. Данная батарея рассчитывает балльные значения семи когнитивных доменов: памяти, психомоторной скорости, скорости обработки информации, времени реакции, комплексного внимания, исполнительных функций, когнитивной адаптивности, а также суммарный балл — нейрокогнитивный индекс (NCI). Во всех когнитивных доменах были зарегистрированы различия между исследуемыми группами подростков.

Средний балл NCI в группе подростков с избыточной массой тела составил  $81,3 \pm 10,24$  балла в сравнении с группой здоровых детей, у которых этот балл был равен  $97,29 \pm 4,97$  балла ( $p < 0,001$ ). Результаты исследования других когнитивных доменов с помощью этой панели также выявили снижение финальной суммы баллов у подростков и детей с избыточной массой тела. Средние баллы по шкале SCARED у подростков с избыточной массой тела были выше, чем у здоровых участников исследования ( $p < 0,05$ ). При этом не было установлено статистически значимого взаимодействия между показателями шкал SCARED и CNSVS. Нарушение когнитивной функции у детей и подростков с избыточной массой тела следует принимать во внимание при работе с данной популяцией в клинических исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество имеющихся инструментов для исследования когнитивной функции и их применение в конкретных клинических условиях варьируется

в очень широких границах. При планировании клинических исследований следует ориентироваться на уже нарабатанный, в том числе зарубежный опыт, на рекомендации по клинической диагностике когнитивной дисфункции при различных заболеваниях, а также на цели и задачи клинического исследования. Современные тенденции в использовании инструментов нейропсихологического исследования и оценке когнитивных функций заключаются в адаптации имеющихся инструментов к конкретным целям и задачам с обязательной валидацией специфичности и чувствительности метода и с использованием методов статистического анализа. При этом приветствуется использование подшкал и компонентов различных инструментов в комбинациях исходя из поставленных целей проводимого клинического исследования. При планировании клинических исследований также необходимо помнить, что расстройства тревожно-депрессивного спектра могут являться распространенной причиной субъективной забывчивости, что требует проведения дифференциальной диагностики и отражения в критериях включения/невключения в протоколы клинических исследований.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Олефир ЮВ. Результаты проведенного анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;(1):5–10. [Olefir YuV. The results of the analysis of materials on the safety of clinical trials. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;(1):5–10 (In Russ..)]
2. Горячев ДВ, Тельных МЮ, Бунятян НД. Регуляторные подходы к оценке биоаналогов для лечения ревматических заболеваний. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;(3):155–63. [Goryachev DV, Telynykh MYu, Bunyatyan ND. Regulatory approaches to evaluation of biosimilars for treatment of rheumatic diseases. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;(3):155–63 (In Russ..)]
3. Захаров ВВ. Когнитивные нарушения в неврологической практике. *Трудный пациент*. 2005;3(5):4–9. [Zakharov VV. Cognitive disorders in neurological practice. *Trudny patsient = Difficult Patient*. 2005;3(5):4–9 (In Russ..)]
4. Дамулин ИВ. Сосудистая деменция: некоторые патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(5):253–8. [Damulin IV. Vascular dementia: some pathogenetic, diagnostic and therapeutic aspects. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2008;16(5):253–8 (In Russ..)]

5. Larrabee GJ, Crook TH. Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr*. 1994;6(1):95–104.
6. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. New York; Oxford University Press: 2012.
7. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(2):379–88. <https://doi.org/10.1002/gps.4756>
8. Kessels RPC, Brands AMA. Neuropsychological assessment. In: Biessels GJ, Luchsinger JA, eds. *Diabetes and the Brain*. Totowa, NJ: Humana Press; 2009. P. 77–102.
9. Vincent AS, Roebuck-Spencer TM, Fuenzalida E, Gilliland K. Test-retest reliability and practice effects for the ANAM General Neuropsychological Screening battery. *Clin Neuropsychol*. 2017;32(3):479–94. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1368716>
10. Webber TA, Soble JR. Utility of various WAIS-IV Digit Span indices for identifying noncredible performance validity among cognitively impaired and unimpaired examinees. *Clin Neuropsychol*. 2018;32(4):657–70. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1415374>
11. Mitrushina MN, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press; 2005.
12. Vanderploeg RD, ed. *Clinician's guide to neuropsychological assessment*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 2000.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
14. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*. 2001;56(9):1133–42.
15. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1450–8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>
16. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Report No. 14-05198-EF-1. Rockville (MD); 2013.
17. Stein J, Luppá M, Maier W, Tebarth F, Hesel K, Scherer M, et al. The assessment of changes in cognitive functioning in the elderly: age- and education-specific reliable change indices for the SIDAM. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2–3):73–83. <https://doi.org/10.1159/000336864>
18. Stein J, Luppá M, Maier W, Wagner M, Wolfsgruber S, Scherer M, et al. Assessing cognitive changes in the elderly: reliable change indices for the Mini-Mental State Examination. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(3):208–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01850.x>
19. Stein J, Luppá M, Luck T, Maier W, Wagner M, Daerr M, et al. The assessment of changes in cognitive functioning: age-, education-, and gender-specific reliable change indices for older adults tested on the CERAD-NP battery: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(1):84–97. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318209dd08>
20. Skinner J, Carvalho JO, Potter GG, Thames A, Zelinski E, Crane PK, et al. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive-Plus (ADAS-Cog-Plus): an expansion of the ADAS-Cog to improve responsiveness in MCI. *Brain Imaging Behav*. 2012;6(4):489–501. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9166-3>
21. Karin A, Hannesdottir K, Jaeger J, Annas P, Segerdahl M, Karlsson P, et al. Psychometric evaluation of ADAS-Cog and NTB for measuring drug response. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(2):114–22. <https://doi.org/10.1111/ane.12153>
22. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
23. Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, Coley N, Andrieu S, Grundman M, et al. Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1 Suppl):45–55. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.002>
24. Wessels AM, Dowsett SA, Sims JR. Detecting treatment group differences in Alzheimer's disease clinical trials: a comparison of Alzheimer's disease Assessment Scale — Cognitive Subscale (ADAS-Cog) and the Clinical Dementia Rating — Sum of Boxes (CDR-SB). *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(1):15–20. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.2>
25. Langbaum JB, Hendrix SB, Ayutyanont N, Chen K, Fleisher AS, Shah RC, et al. An empirically derived composite cognitive test score with improved power to track and evaluate treatments for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):666–74. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.002>
26. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863–72. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>
27. Mormile MEE, Langdon JL, Hunt TN. The role of gender in neuropsychological assessment in healthy adolescents. *J Sport Rehabil*. 2018;27(1):16–21. <https://doi.org/10.1123/jsr.2016-0140>
28. Plourde V, Hrabok M, Sherman EMS, Brooks BL. Validity of a computerized cognitive battery in children and adolescents with neurological diagnoses. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018;33(2):247–53. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx067>

## ОБ АВТОРАХ

**Соловьева Анна Петровна**, главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9244-8934>

**Горячев Дмитрий Владимирович**, д-р мед. наук, директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

**Архипов Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, проф., начальник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

## AUTHORS

**Anna P. Solovyova**, Chief Expert of the Division No. 2 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9244-8934>

**Dmitry V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.), Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

**Vladimir V. Arkhipov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Center of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Статья поступила 11.04.2018  
После доработки 24.07.2018  
Принята к печати 19.11.2018

Article was received 11 April 2018  
Revised 24 July 2018  
Accepted for publication 19 November 2018