

УДК 616.831-005:616.89-008.46:37

*О.А. Левада<sup>1</sup>, И.Я. Пинчук<sup>2</sup>***ПРОТЕКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ОБРАЗОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ВЫРАЖЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ СУБКОРТИКАЛЬНОЙ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ В КОНТЕКСТЕ ГИПОТЕЗЫ КОГНИТИВНОГО РЕЗЕРВА**

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»<sup>1</sup>,  
Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины<sup>2</sup>

Ключевые слова: субкортикальная сосудистая деменция, риск развития, уровень образования

Концепция когнитивного резерва (КР) относится к способности мозга сохранять нормальную работу без развития симптомов болезни, несмотря на наличие возрастных и патологических изменений в его веществе [6]. В контексте данной концепции, клинические проявления церебральных заболеваний начинаются с момента, когда лежащие в их основе патологические изменения начинают превышать ограничительные возможности КР [9]. КР касается как изменений мозговой структуры, так и модификаций процессов обработки информации [7]. Эффекты КР могут проявляться как через протекторные, так и через компенсаторные механизмы. По мнению Y. Stern (2006) КР может реализовываться в двух формах: 1) невральнй резерв, касающийся более эффективной работы существующих нейрональных сетей и их способности более эффективно противостоять различным изменениям; 2) невральная компенсация, при которой альтернативные нейрональные сети могут компенсировать возникающие патологические нарушения в пораженных сетях [12].

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что умственная и физическая нагрузка в ранние возрастные периоды и на протяжении всей жизни может повышать КР и позволяет сохранять на более высоком уровне когнитивное функционирование у лиц пожилого и старческого возраста [9]. Особый интерес представляет факт наличия реципрокных отношений между образованием, профессиональным уровнем, способностью к чтению, IQ и риском развития деменций. Специальный систематический обзор 133 исследований (437477 пациентов) за период с 1980 по 2011 год [9] продемонстрировал, что

низкий уровень образования повышает риск заболеваемости деменциями. Высокий уровень образования оказывал протекторный эффект в отношении риска развития болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СД). Авторами было показано, что начало клинических проявлений БА и СД у лиц с более высоким уровнем образования происходит при большей выраженности поражения вещества головного мозга, что впоследствии приводит к более быстрому когнитивному и функциональному снижению.

Следует отметить, что во всех проанализированных авторами когортах пациентов с СД отдельно не выделялись ее клинические формы. В то же время известно, что отношения между КР и деменцией различны в зависимости от морфологической специфики дementирующего процесса [11]. В этой связи представляет особый интерес анализ уровня образования у пациентов с субкортикальной сосудистой деменцией (ССД), являющейся следствием микроваскулярного поражения лобно-подкорковых регионов головного мозга.

Учитывая приведенные аргументы, сформулированы задачи настоящего исследования: 1) установить, имеет ли уровень образования протективное значение в отношении когнитивного функционирования пациентов на этапах развития ССД 2) оценить, на какие клинические характеристики субкортикального сосудистого дефицита оказывает влияние уровень образования; 3) сравнить степень микроваскулярного поражения головного мозга по данным нейровизуализации у пациентов с начальными стадиями ССД при различном уровне образования.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 189 лиц пожилого и старческого возраста. 50 человек составили группу без когнитивных нарушений (БКН), 70 пациентов имели субкортикальные сосудистые легкие когнитивные нарушения (ССЛКН) и 69 больных – ССД. Для включения пациентов в группу ССД использовали клинико-визуализационные критерии Т. Erkinjuntti et al. (2000) [5]. Больные, по фенотипическим признакам соответствовавшие критериям ССД, но по выраженности нарушений не достигавшие степени деменции, включались в группу ССЛКН.

Протокол обследования включал следующие пункты. 1. Сбор демографических, социальных данных пациента, анамнестических сведений о его заболевании. 2. Определение количества лет обучения. 3. Нейропсихологическое обследование согласно протоколу А.Р. Лурия [3], дополненное международными шкалами оценки отдельных когнитивных функций и когнитивного функционирования в целом. 4. Неврологический осмотр согласно традиционному протоколу, дополненный оценкой тяжести лобной дисбазии [13]. 5. Оценку повседневного функционирования согласно Бристольской шкале активности в повседневной жизни (BADL) [4]. 6. МРТ или КТ головного мозга. Измеряли линейные и объемные показатели вещества мозга, желудочковой системы, субарахноидального пространства по [2], а также степень выраженности лейкоареоза

по F. Fazecas et al. (1993), с дополнениями О.С. Левина (1996) [1].

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов прикладных программ “Statistica 6,0”. Предварительная оценка показала, что анализируемые величины были либо параметрическими, либо имели не нормальное распределение хотя бы в одной из сравниваемых групп (тест Шапиро-Вилка). Для их описания использовали медиану, нижний и верхний квартиль. Вероятность отличий между тремя группами наблюдения в этом случае оценивали с помощью непараметрического ANOVA Краскелла-Уолиса. Если характеристики групп достоверно отличались, применяли множественные сравнения. Для сравнения двух независимых групп наблюдения использовали тест Манна-Уитни. Для описания частотных данных использовали проценты, а отличия между группами оценивали с помощью хи-квадрат теста.

Для оценки влияния уровня образования на тяжесть клинических и параклинических показателей рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ), так как одна из переменных была ранговой. Отличия между группами и корреляционная зависимость считались достоверными при  $P < 0,05$ . Во всех случаях  $P$  были двусторонними.

Все включенные в обследование лица давали информированное согласие. Исследование было одобрено этической комиссией ГЗ «ЗМА-ПО МЗ Украины».

## Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены основные демографические и клинические показатели групп сравнения. Сравнимые группы не различались по возрасту. Количество женщин уменьшалось по мере нарастания тяжести когнитивных нарушений. По этому показателю лица БКН достоверно отличались от пациентов с ССД. Это соответствует мировым эпидемиологическим данным о преобладании СД у мужчин в возрастной когорте до 84 лет. Тяжесть когнитивного дефицита в целом (MMSE) и его специфических характеристик достоверно нарастала по мере формирования ССД. Выраженность ССД в преобладающем числе наблюдений была легкой (20 – 23 балла по MMSE), что соответствовало задачам исследования.

Показатель среднего количества лет обучения снижался по мере нарастания когнитивного дефицита. Наибольшее количество лет обучались

лица БКН. Большинство из обследованных этой группы закончили не только среднюю школу, но также имели средне-специальное, средне-техническое или высшее образование. Наименьшее количество лет учились пациенты с ССД. В этой группе преобладали люди со средним образованием, часто – с незаконченным средним. Больные с ССЛКН занимали промежуточную позицию. Следует отметить, что достоверные различия в показателях лет обучения имелись только между группой БКН и ССД.

Для определения клинических характеристик субкортикальных сосудистых нарушений, на которые мог оказывать защитное влияние уровень образования, проведен корреляционный анализ (табл. 2). Было показано, что количество лет обучения имеет умеренную позитивную корреляцию с общим баллом по шкале MMSE. Из специфических когнитивных показателей, ухудшающих-

ся на этапах развития ССД, наибольшему про-  
 тективному эффекту уровня образования подвер-  
 гались вербальная и категориальная скорость,  
 тест рисования часов и активное отсроченное  
 припоминание списка слов. В меньшей мере от  
 количества лет обучения зависела сохранность

кинетического и регуляторного праксиса и уро-  
 вень внимания. Кроме когнитивных показателей,  
 больший уровень образования позитивно влиял  
 на параметры ходьбы и равновесия (шкала Ти-  
 нетти), а также на функционирование пациен-  
 тов в повседневной жизни (шкала BADL).

Таблица 1

**Некоторые демографические, анамнестические и клинические показатели в группах сравнения**

Показатели	Группы сравнения			P
	БКН	ССЛКН	ССД	
Возраст, годы	73 (70-79)	76 (74-80)	75 (72-80)	P = 0,17*
Пол: % женщин	64,0	52,86	43,48	P <sub>1-2</sub> = 0,22; P <sub>1-3</sub> =0,027; P <sub>2-3</sub> =0,27
Количество лет обучения, годы	13 (10-15)	11 (8-14)	10 (7-12)	P <sub>1-2</sub> = 0,16; P <sub>1-3</sub> =0,0002; P <sub>2-3</sub> =0,07
MMSE, баллы (0-30)	29 (28-30)	26 (25-26)	22 (20-23)	P <sub>1-2</sub> < 0,0001 P <sub>1-3</sub> < 0,00001 P <sub>2-3</sub> < 0,00001
Внимание, табл. Шульце (среднее время на 1 табл.), сек	52,6 (52-55)	68 (59,4-79,6)	102 (75,6-135,4)	P <sub>1-2</sub> =0,002 P <sub>1-3</sub> <0,00001 P <sub>2-3</sub> =0,005
TIME test: припоминание списка из 5 слов (0-5)	4 (3-4)	3 (1-4)	0 (0-1)	P <sub>1-2</sub> =0,025 P <sub>1-3</sub> < 0,00001 P <sub>2-3</sub> =0,002
Вербальная скорость, количество слов за 3 мин	27 (25-32)	17 (13-21)	11 (7-17)	P <sub>1-2</sub> =0,001 P <sub>1-3</sub> < 0,00001 P <sub>2-3</sub> =0,019
Категориальная скорость, количество слов за 1 мин	14 (11-15)	9 (6-10)	4,5 (3-7,5)	P <sub>1-2</sub> =0,003 P <sub>1-3</sub> < 0,00001 P <sub>2-3</sub> =0,019
Тяжесть кинетической апраксии, баллы (0-3)	0 (0-1)	2 (1-2)	2,5 (2-3)	P <sub>1-2</sub> <0,00001 P <sub>1-3</sub> < 0,00001 P <sub>2-3</sub> <0,0001
Тяжесть регуляторной апраксии, баллы (0-3)	0 (0-0)	2 (1-2)	2 (1,5-3)	P <sub>1-2</sub> <0,00001 P <sub>1-3</sub> < 0,00001 P <sub>2-3</sub> =0,01
Тест рисования часов, 1-я часть, баллы (0-10)	10 (10-10)	9 (8-9)	7 (6-8)	P <sub>1-2</sub> =0,003 P <sub>1-3</sub> < 0,00001 P <sub>2-3</sub> =0,006
Ходьба/равновесие по шкале Тинетти, баллы (0-28)	26,5 (26-27)	20 (14-22)	13,5 (10-17)	P <sub>1-2</sub> <0,00001 P <sub>1-3</sub> <0,00001 P <sub>2-3</sub> =0,003
BADL, баллы (0-60)	0 (0-0)	3 (1-5)	12 (10-16)	P <sub>1-2</sub> <0,00001 P <sub>1-3</sub> <0,000001 P <sub>2-3</sub> <0,00003

Примечание. 1. Данные представлены в виде медианы (верхний – нижний квартиль) или в процентах. 2. P: непараметрический ANOVA для множественных сравнений / хи-квадрат тест (1-2 – между группой БКН и ССЛКН, 1-3 – между группой БКН и ССД, 2-3 – между группой ССЛКН и ССД). 3. \* – статистика Краскела-Уолиса.

**Коэффициенты корреляции Спирмена для показателя длительности обучения и клинических показателей стадий формирования ССД**

Клинические и визуализационные показатели	Длительность обучения, годы
MMSE, общий балл	0,33
Внимание по табл. Шульте, сек	-0,28
Вербальная скорость, количество слов	0,46
Категориальная скорость, кол-во слов	0,36
Выраженность кинетической апраксии, баллы	-0,20
Выраженность регуляторной апраксии, баллы	-0,20
Тест рисования часов, 1-я часть, баллы	0,32
Отсроченное припоминание списка слов (TIME test), количество слов	0,29
Общий балл ходьбы по шкале Тинетти	0,31
BADL, баллы	-0,25

Примечание: представлены только достоверные значения коэффициента корреляции ( $P < 0,05$ )

Следующим этапом анализа была проверка гипотезы о наличии сдерживающего влияния уровня образования на клиническую манифестацию микроваскулярного поражения в виде определенной тяжести когнитивного дефицита, достаточной для постановки диагноза ССД. Для этого больных с ССД разделили на две группы. Линией дихотомии было наличие незаконченного среднего образования. Первую группу (28 человек) составили больные с ССД, имевшие 7 и менее лет образования, вторую – пациенты, учившиеся 8 и более лет (41 человек). Табл. 3 убедительно показывает, что сравниваемые группы не различались по возрасту, общей тяжести когнитивного дефицита, выраженности специфических его характеристик и степени функциональ-

ных нарушений в повседневной жизни. В то же время, тяжесть микроваскулярного поражения вещества головного мозга, выраженная в виде общего рангового показателя лейкоареоза, была достоверно выше в группе больных имевших больший уровень образования. Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что начало клинических проявлений ССД у лиц с более высоким показателем количества лет обучения происходит при большей выраженности поражения вещества головного мозга. Таким образом, у лиц с более высоким уровнем образования манифестация клинических проявлений ССД происходит позже, несмотря на наличие морфологических изменений в мозге, достаточных, чтобы вызвать данное заболевание.

Таблица 3

**Сравнительный анализ степени микроваскулярного поражения головного мозга и клинических показателей у пациентов с ССД в зависимости от уровня образования**

Показатели	Количество лет обучения		P
	7 и <	8 и >	
Ранговый показатель лейкоареоза по МРТ/КТ, общий балл	26 (22-34)	34 (26-38)	0,03
Возраст, годы	76 (73-81)	75 (71-80)	1,0
MMSE, баллы (0-30)	21 (20-22)	22 (21-23)	0,75
Внимание, табл. Шульте (среднее время на 1 табл.), сек	129,9 (95,2-150,7)	100 (75,6-116)	1,0
TIME test: припоминание списка из 5 слов (0-5)	1 (0-2)	0 (0-0)	0,68
Вербальная скорость, количество слов за 3 мин	7 (5-11)	11 (8-19)	0,44
Категориальная скорость, количество слов за 1 мин	4 (3-8)	5 (3-7)	0,69
Тяжесть кинетической апраксии, баллы (0-3)	2,5 (2-3)	2,75 (2-3)	0,41
Тяжесть регуляторной апраксии, баллы (0-3)	2 (1-3)	2 (2-3)	0,85
Тест рисования часов, 1-я часть, баллы (0-10)	7 (7-7,5)	7 (5-8)	1,0
Ходьба/равновесие по шкале Тинетти, баллы (0-28)	13 (10-18)	14 (11-17)	0,33
BADL, баллы (0-60)	13,5 (11,5-20)	12 (10-16)	1,0

Примечания. 1. Данные представлены в виде медианы (верхний – нижний квартиль). 2. P: по тесту Манна-Уитни.

Настоящее исследование убедительно показало, что уровень образования имеет протективное значение в отношении риска развития ССД в пожилом и старческом возрасте. Пациенты с ССД имеют достоверно меньший показатель среднего количества лет обучения по сравнению с лицами сопоставимого возраста БКН. Мета-анализ X. Meng, C. D'Arcy (2012) продемонстрировал, что более высокий уровень образования снижает распространенность и заболеваемость СД, не уточняя при каких формах заболевания [9]. Наши данные представляют достоверные доказательства того, что более высокий уровень образования, получаемый на ранних этапах жизни человека, сопряжен со снижением риска заболеваемости ССД, представляющую собой однородную специфическую когорту больных СД, связанную с микроваскулярным поражением вещества головного мозга. Полученные нами результаты показывают, что гипотеза КР распространяется на пациентов ССД.

Большее количество лет обучения оказывает преимущественное протективное влияние на общее когнитивное функционирование, а также на выраженность нарушений специфических когнитивных показателей, ухудшающихся на этапах развития ССД: вербальной и категориальной скорости, теста рисования часов и активного отсроченного припоминания вербальной информации. В конечном итоге это позитивно отражалось на повседневном функционировании пациентов с ССД. С позиций КР данный факт можно объяснить тем, что лица с более высоким уровнем образования имеют исходно более высокий уровень когнитивных функций [14] и выполнения нейропсихологических тестов [8, 10]. Специальных исследований, объясняющих данный феномен, нами выявлено не было. Y.C. Liao et al. (2005) указывают на то, что в мозге у пациентов с БА, имеющих более высокий уровень образования, формируется механизм облегченного использования альтернативных нейро-

нальных кругов для решения когнитивных задач [8]. Используя методы функциональной нейровизуализации, авторы не нашли доказательств того, что большее количество лет обучения влияет на увеличение синаптических связей пораженных мозговых регионов, ответственных за выполнение нарушенных когнитивных функций.

Наше исследование продемонстрировало, что начало клинических проявлений ССД у лиц с более высоким уровнем образования происходит при большей выраженности микроваскулярного поражения вещества головного мозга. Ранее подобная закономерность была продемонстрирована в отношении выраженности мозговой атрофии и распространенности амилоидного поражения мозга у пациентов с БА в нескольких клиничко-визуализационных и посмертных патологоанатомических исследованиях (см. мета-анализ [9]). Результаты такого рода при ССД получены впервые. Это позволяет сделать заключение о протективном значении образования и в отношении манифестации клинических проявлений субкортикальной микроваскулопатии на этапах развития ССД.

Выводы. 1. Лица с низким уровнем образования имеют повышенный риск развития ССД по сравнению с лицами с высоким уровнем образования. 2. Большой средний показатель количества лет обучения имеет протективное значение в отношении общего когнитивного функционирования и развития ряда специфических характеристик ССД (снижения вербальной и категориальной скорости, нарушения выполнения теста рисования часов и расстройств активного отсроченного припоминания вербальной информации), а также нарушения активности в повседневной жизни. 3. ССД у лиц с высоким уровнем образования (8 и более лет) развивается при более выраженном микроваскулярном поражении вещества мозга, нежели у лиц с низким уровнем образования (7 и менее лет). 4. Гипотеза КР распространяется на пациентов ССД.

## ПРОТЕКТИВНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ОСВІТИ ПАЦІЄНТІВ ДЛЯ ВИРАЖЕНОСТІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ НА ЕТАПАХ ФОРМУВАННЯ СУБКОРТИКАЛЬНОЇ СУДИННОЇ ДЕМЕНЦІЇ В КОНТЕКСТІ ГІПОТЕЗИ КОГНІТИВНОГО РЕЗЕРВУ

Запорізька медична академія післядипломної освіти, Інститут соціальної і судової психіатрії і  
наркології

Оцінювали вплив рівня освіти на ризик розвитку субкортикальної судинної деменції (ССД), вираженість когнітивного дефіциту та окремих його характеристик на етапах розвитку ССД, ступінь мікрovasкулярного ураження мозку за даними нейровізуалізації при різному рівні освіти на різних стадіях ССД. Обстежили 50 осіб похилого та старечого віку без когнітивних порушень, 70 пацієнтів з субкортикальними судинними легкими когнітивними порушеннями та 69 хворих з ССД. Особи з більш низьким рівнем освіти мали підвищений ризик розвитку ССД у порівнянні з особами, що мали високий освітній рівень. Більший середній показник кількості років навчання мав протективний вплив на загальне когнітивне функціонування та розвиток низки специфічних характеристик ССД (зниження вербальної та категоріальної швидкості, порушення тесту малювання годинника та розладів активного відкладеного пригадування вербальної інформації), а також на порушення активності у повсякденному житті. ССД у осіб з високим рівнем освіти (8 років та більше) розвивалась при більш виразному мікрovasкулярному ураженні мозкової речовини, ніж у осіб з низьким рівнем освіти (7 років та менше). (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2013. — № 1 (32). — С. 18-23).

О.А. Levada, I.Ya. Pinchuk

## PROTECTIVE VALUE OF EDUCATION FOR SEVERITY OF COGNITIVE IMPAIRMENTS AT THE STAGES OF FORMATIONS OF THE SUBCORTICAL VASCULAR DEMENTIA IN THE CONTEXT OF THE COGNITIVE RESERVE HYPOTHESIS

Zaporozhe medical academy postgraduate education, Ukrainian institute of social and forensic psychiatry  
and addictology

We evaluated the influence of educational level to the risk of subcortical vascular dementia (SCVaD) occurrence, severity of cognitive deficit at the stages of SCVaD formation and the degree of micro vascular brain damage according to neurovisualization data in patients with different educational levels at early SCVaD stages. We examined 50 elderly persons without cognitive impairments, 70 patients with subcortical vascular mild cognitive impairment and 69 SCVaD patients. Persons with low education had increased risk of SCVaD comparing to persons with high education. Greater mean value of educational years had protective influence on total cognitive deficit severity and the severity of specific SCVaD syndromes (verbal and categorical fluency decline, clock drawing test disturbances, active verbal recalling) and activities of daily living disturbances. In persons with high level of education (8 years and >) SCVaD developed with more severe micro vascular brain damage than in persons with low educational level (7 years and <). (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2013. — № 1 (32). — P. 18-23).

### Література

1. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Нервные болезни». — М., 1996. — 24с.
2. Терновой С.К., Дамулин И.В. Количественная оценка компьютерно-томографических характеристик головного мозга при нейрогерiatricких заболеваниях. I // Мед. радиология. — 1991. — №7. — С. 21–26.
3. Хомская Е.Д. Нейропсихология: 4-е издание. — СПб.: Питер, 2005. — 496 с.
4. Bucks R.S., Ashworth D.L., Wilcock G.K., Siegfried K. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale // Age Ageing. — 1996. — Vol. 25, N 2. — P. 113–120.
5. Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L. et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials // J. Neural. Transmission. — 2000. — Vol. 59(Suppl 1). — P. 23–30.
6. Fratiglioni L., Wang H.X. Brain reserve hypothesis in dementia // J. Alzheimers Dis. — 2007. — Vol. 12, N 1. — P. 11–22.
7. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease // Neurology. — 1993. — Vol. 43, N 1. — P. 13–20.
8. Liao Y.C., Liu R.S., Teng E.L. et al. Cognitive reserve: a SPECT study of 132 Alzheimer's disease patients with an education range of 0-19 years // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2005. — Vol. 20, N 1. — P. 8–14.
9. Meng X., D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, N 6. — e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268.
10. Ott B.R., Heindel W.C., Papandonatos G.D. et al. A longitudinal study of drivers with Alzheimer disease // Neurology. — 2008. — Vol. 70, N 14. — P. 1171–1178.
11. Roe C.M., Xiong C., Miller J.P., Morris J.C. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis // Neurology. — 2007. — Vol. 68, N 3. — P. 223–228.
12. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. — 2006. — Vol. 20, N 3 Suppl. 2. — S69–74.
13. Tinetti M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients // J. Am. Geriatr. Soc. — 1986. — Vol. 34. — P. 119–126.
14. Wilson R.S., Gilley D.W. et al. Person-specific paths of cognitive decline in Alzheimer's disease and their relation to age // Psychol. Aging. — 2000. — Vol. 15, N 1. — P. 18–28.

Поступила в редакцию 24.02.2013