

Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танашиян М.М.

Асимметричное влияние возраста на когнитивные функции мужчин и женщин больных дисциркуляторной энцефалопатией

ФБГНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

DOI : 10.18454/ASY.2018.2.14184

Возрастные изменения когнитивных функций при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), в принципе, подчиняются тем же закономерностям, которые ранее найдены у здоровых людей. Обнаружено линейное снижение когнитивных функций у мужчин и женщин, связанное с концентрацией внимания. Не найдены сколько-нибудь существенные изменения в продуктивности ассоциаций в тесте вербальной беглости. Эта одна из самых устойчивых в возрастном аспекте когнитивных функций. Гендерные различия обнаружены во временной структуре выполнения этого теста. И, наконец, выявлены нелинейные изменения непосредственного воспроизведения слов в тесте Лурия для мужчин, когда в более молодом возрасте обнаружены более низкие показатели этого вида памяти по сравнению с более старшим возрастом. По этому показателю, а также по показателю отсроченного воспроизведения слов, выявлены качественные гендерные различия, поскольку у женщин подобная нелинейность не обнаружена. Аналогичные гендерные различия были обнаружены и при выполнении Монреальской шкалы когнитивной оценки. Таким образом, гендерные различия достаточно часто обнаруживаются при рассмотрении возрастной динамики когнитивных функций больных ДЭ.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные функции, пол, возраст, асимметрия

Age asymmetry of cognitive functions in patients with vascular encephalopathy
Fokin V.F., Medvedev R.B., Ponomareva N.V., Lagoda O.V., Tanashyan M.M.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Age changes of cognitive functions in patients with vascular encephalopathy (VE) are subject to the same patterns that were previously found in healthy people. The age-related linear decrease in cognitive functions in men and women associated with concentration of attention was found. There were no significant changes of the performance of verbal fluency test in aging. This is one of the most stable in the age aspect of cognitive functions however gender differences take place in time structure of the performance of this test. By performance of the Luria test for men it was revealed nonlinear pattern when younger patients had worse memory characteristics than older patients. Similar gender differences were found in the Montreal cognitive assessment. Thus, age asymmetry of cognitive functions in patients with VE was found.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, cognitive functions, sex, age, asymmetry

Известно, что при, так называемом, нормальном старении, успешность выполнения когнитивных функций, в целом, снижается. Однако, для разных функций темп когнитивного снижения не одинаков. Некоторые авторы указывают на то, что ряд

когнитивных функций с возрастом мало или совсем не меняется, а в некоторых случаях когнитивные способности могут даже улучшаться по отношению к более молодому возрасту. Это относится, например, к словарному запасу и имплицитной памяти и некоторым другим

функциям (Park, 2000). Функция вербальной беглости (ВБ) в большинстве случаев начинает меняться в самый поздний возрастной период (Braver, West, 2008). На возрастное снижение когнитивных функций влияет и уровень образования, в первую очередь, из-за разного когнитивного резерва (Фокин с соавт., 2018). Атрофические процессы в головном мозге протекают неравномерно, - в большинстве случаев изменения вначале наблюдаются в префронтальной и речедвигательной коре, гиппокампе, а также в некоторых других корковых формациях (Боголепова с соавт. 2017). Причем уменьшение объема вещества мозга не всегда коррелирует с ухудшением когнитивных характеристик, Это недавно показано для возрастного уменьшения объема гиппокампа на людях не болеющих болезнью Альцгеймера. У больных хроническими сосудистыми заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ) фактор старения или образования не являются единственной и, по всей видимости, главной причиной снижения когнитивных функций. Ведущей причиной снижения когнитивных функций при ДЭ является собственно сосудистое заболевание головного мозга, которое вместе с возрастным фактором может привести к полной когнитивной дезадаптации. Поэтому оценка когнитивных функций во многих случаях может рассматриваться биомаркер патологических изменений в мозге (Фокин с соавт., 1997). ДЭ чаще

встречается у женщин, также как и при другом атрофическом заболевании – болезни Альцгеймера (Суслина с соавт., 2009). Поэтому можно думать, что гендерные различия играют не последнюю роль при патологических изменениях когнитивных функций при ДЭ.

Целью работы является исследование гендерных различий когнитивных функций при старении больных ДЭ.

Материалы и методы

Обследованы женщины и мужчины больные ДЭ I–II стадии из них 138 женщин, в возрасте от 50 до 87 лет. Средний возраст женщин – $67,8 \pm 0,7$ лет. Группа мужчин в возрасте от 51 до 80 лет достоверно не различалась по возрасту от группы женщин: средний возраст $65,5 \pm 1,4$ лет. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. При этом заболевании наблюдается нарушение когнитивных функций. Обследованные больные ДЭ I и II групп страдали от гипертонической болезни I–III стадии и отличались

друг от друга, в основном, по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т.д. Больные ДЭ II стадии, характеризующиеся повышенной раздражительностью и дизартриями, не включались в обследование (Танамян с соавт., 2015). Все пациенты были правшами. У больных определялась рукость (тест Аннет), ведущий глаз (тест отверстие в карте, прицеливание), перекрест пальцев рук и предплечий.

У больных и здоровых проводилась проба вербальной беглости (ВБ), во время которой испытуемый называл с максимальной скоростью в течение одной минуты слова, начинающиеся на определенную букву. Тестирование проводилось трижды, использовались буквы С, К, А. Подсчитывалось количество слов, на каждую букву, средний показатель ВБ, а также разность между ответом на третью букву (А) и ответом на первую букву (С).

Больные выполняли корректурную пробу, при которой в тексте без пробелов испытуемые искали в течение трех минут две рядом стоящие одинаковые буквы. Подобное тестирование основано на **n-back** тесте Кирчнера при **n=1**, поскольку при **n>1** испытание

оказывалось трудно выполнимым для большинства пациентов. Рассчитывалась эффективность выполнения теста: количество найденных буквенных паттернов (двух рядом стоящих одинаковых букв) по отношению к существующему количеству таких сочетаний и по отношению к просмотренному количеству строк, а также общее количество просмотренного текста, разность между всеми буквенными паттернами и найденным количеством паттернов.

Проводилась также оценка вербальной памяти (по А.Р. Лурия). Многие больные не могли запомнить 10 слов практически при любом количестве повторений. Поэтому испытуемым предлагалось запомнить 10 слов при 5-кратном повторении. Затем испытуемые выполняли арифметический тест: вычитание из 100 по 7, после которого снова воспроизводили запомненные слова. Подсчитывалось количество непосредственно и отсрочено воспроизведенных слов.

Проводилась оценка когнитивных функций по Монреальской шкале, этот тест дает обобщенное представление о состоянии когнитивных функций и предназначен для выявления мягких когнитивных нарушений, поскольку входящие в него задания ориентированы на все главные стороны когнитивной деятельности:

память, внимание, способность к обобщению, исполнительские функции ориентировка в пространстве и времени и др.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-7. Вычислялись средние арифметические и их ошибки, проводился однофакторный дисперсионный и корреляционный анализ, оценивалась нормальность распределения по методу Шапиро-Уилкс. Все гендерные сравнения проводились в группах с равным уровнем образования.

Результаты

Успешность выполнения тестов, использованных в данной работе, практически не различалась у мужчин и женщин по средним характеристикам, подсчитанным во всем возрастном диапазоне. Гендерные различия обнаруживались при оценке сопряженности успешного выполнения тестов и возраста. При использовании корректурного теста статистически достоверных различий не было выявлено. Однако возрастное снижение количества найденных буквенных паттернов в большей мере было выявлено у женщин. Рис.1. Женщины: коэффициент корреляции (r)=-0,40; $N=121$; $p < 0,001$. Мужчины: $r=-0,12$; $N=32$; $p=0,52$. Различия коэффициентов корреляции недостоверны: $p=0,1458$).

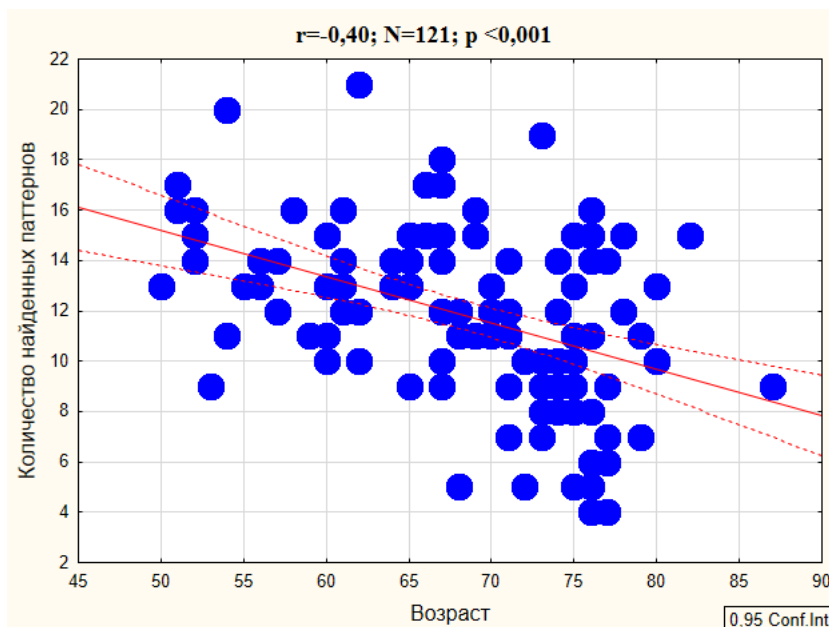


Рис.1. Влияние возраста на выполнение корректурного теста женщинами больными ДЭ.

Вверху представлены параметры Само по себе распознавание корреляции. буквенных паттернов в

корректурном тесте не вызывает трудностей, однако удержание внимания в течение 3-х минут у больных ДЭ лучше происходит в более молодом возрасте, поэтому у более старых женщин количество найденных буквенных паттернов с возрастом снижается. Рис.1.

У женщин образование вербальных ассоциаций в тесте ВБ мало меняется с возрастом. У мужчин наблюдается более сложная картина: вербальные ассоциации на третью букву менее значительны в молодом возрасте, но при старении количество таких ассоциаций возрастает. Коэффициент корреляции на третью букву у женщин достоверно не отличается

от нуля $r=0,07$; $N=123$; $p=0,440$. У мужчин такой же коэффициент корреляции статистически достоверен: $r=0,46$; $N=34$; $p=0,007$. Различия между коэффициентами корреляции достоверны $p=0,006$.

Внутренняя структура воспроизведения ассоциаций в возрастном аспекте также отличается у мужчин и женщин. Так количество ассоциаций на первую и третью буквы меняется с возрастом у мужчин: количество слов на последнюю букву (по сравнению с первой) возрастает, у женщин коэффициент корреляции этого показателя с возрастом статистически не отличается от нуля ($r=0,02$; $N=123$; $p=0,80$).

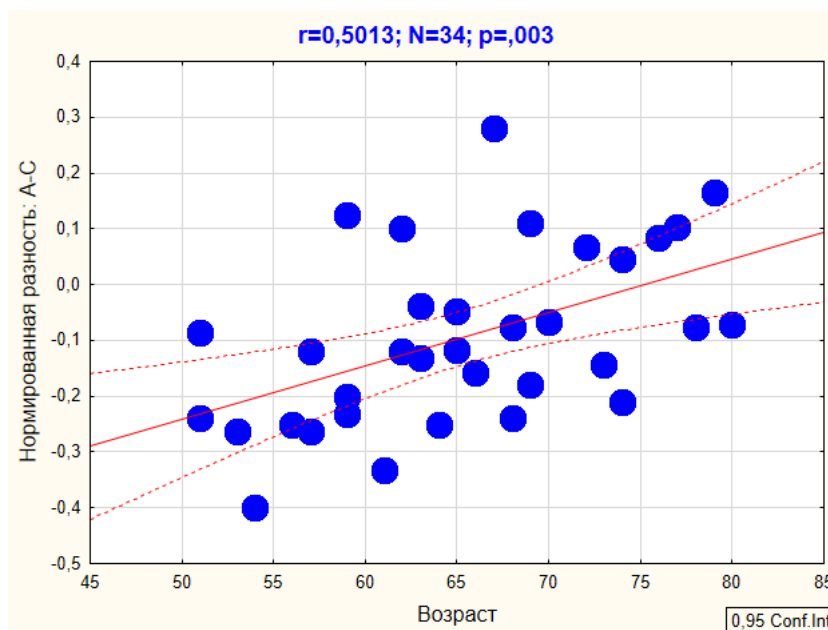


Рис.2 Связь возраста с нормированной разностью вербальных ассоциаций на третью и первую буквы у мужчин. Вверху – параметры корреляции

С – первая буква, А – третья буква называемая испытуемому. По оси ординат: нормированная разность: $(A-C)/A+C$). Тест выявляет различия

в образовании ассоциаций в 1-ой и 3-й пробах.

Наибольшие и при этом качественные различия наблюдаются при выполнении

испытуемыми теста Лурия на непосредственное и отсроченное воспроизведение слов (см.Методика). При выполнении этого теста в случае непосредственного воспроизведения слов получены достоверные, но противоположные по знаку коэффициенты корреляции, Табл. 1. При этом коэффициенты корреляции непосредственного воспроизведения с возрастом у мужчин и женщин различны при высоком уровне значимости ($p=0,0003$).

При отсроченном воспроизведении наблюдается сходная картина, однако возрастная зависимость с отсроченным воспроизведением слов в группе мужчин статистически недостоверна. При этом гендерные различия коэффициентов корреляции возраста с отсроченным воспроизведением имеют место ($p=0,0125$).

Таблица 1. Влияние пола на сопряженность с возрастом коэффициентов корреляции непосредственного и отсроченного воспроизведения в тесте Лурия.

	Непосредственное воспроизведение слов	Отсроченное воспроизведение слов
Женщины	-0,40; N=66; $p=0,001$	-0,33; N=67; $p=0,007$
Мужчины	0,48; N=24; $p=0,017$	0,29; N=24; $p=0,166$

r – коэффициент корреляции; N – количество пациентов; p – уровень значимости.

Таким образом, кроме самой болезни на когнитивные функции больных влияют два фактора: возраст и пол. Наиболее наглядно это влияние обнаруживается при непосредственном воспроизведении слов в тесте Лурия, Рис.3.

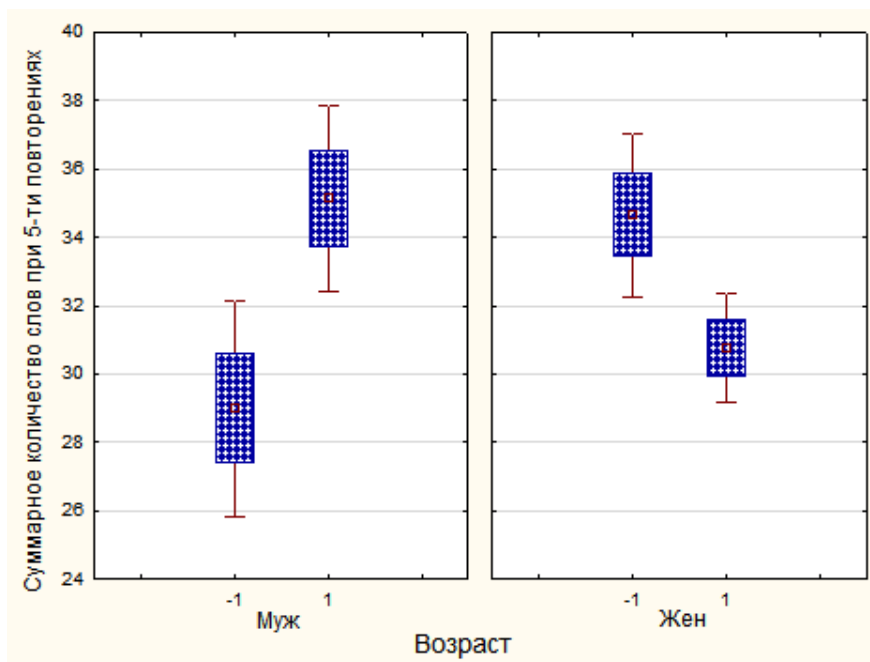


Рис. 3. Различия непосредственного запоминания слов в тесте Лурия в группах больных, различающихся по возрасту и полу.

-1 – возраст больных моложе 65 лет, 1 – возраст больных старше 65 лет.

В двух группах мужчин воспроизведение слов различается при уровне значимости $p=0,010$, в двух группах женщин воспроизведение слов различается при уровне значимости $p=0,012$, при этом возрастная динамика в группах мужчин и женщин прямо противоположна. В двух более молодых группах мужчин и женщин различия статистически значимы $p=0,015$, как и различия в группах больных обоего пола старше 65 лет ($p=0,009$).

Использование Монреальской шкалы когнитивной оценки, также подтверждает достоверное гендерное различие возрастных коэффициентов корреляции. Для женщин параметры возрастной корреляции для суммарного значения теста: $r=-0,39$; $N=37$, $p=0,016$; для мужчин: $r=0,36$; $N=12$; $p=0,244$. Коэффициенты корреляции различны $p=0,04$.

Обсуждение

Когнитивные различия у мужчин и женщин и их динамика является следствием многих факторов. Наличие морфологических, физиологических, психологических гендерных различий хорошо известно. Они меняются в различные возрастные периоды, а также при патологии. Кроме того, при изучении гендерных различий важно учитывать индивидуальную варибельность мозга человека (Боголепова, 2000). Поскольку, при

небольшой выборке индивидуальная варибельность увеличивает статистическую погрешность исследуемого показателя и может быть фактором, маскирующим истинные закономерности. Возраст может быть самым существенным, кроме самого заболевания фактор, определяющий гендерные различия, поскольку от него зависят те патоморфологические изменения, которые, в значительной мере, влияют на когнитивные функции у мужчин и женщин.

Настоящее исследование определенно выявило три закономерности. Корреляция с возрастом той или иной когнитивной функции может мало или совсем не зависеть от пола, как это было показано в наших данных при изучении удержания внимания с помощью корректурного теста. Заметное возрастное ухудшение выполнения корректурного теста, по всей видимости, связано с возрастным снижением способности контролировать внимание в оперативной памяти и мало зависит от пола (Oberauer, 2001). Показатели вербальной беглости по нашим и литературным данным практически не зависел от возраста в рамках изученного возрастного диапазона. Устойчивость вербальной беглости, вероятно, объясняется связью этого показателя со словарным запасом, наиболее консервативной, маломеняющейся когнитивной

характеристикой (Braver, West, 2008). Тем не менее, изучение более тонкой структуры этого теста позволило выявить у мужчин большее истощение этой способности к концу 3-х минутного теста в молодом возрасте и обратную тенденцию в старшей возрастной группе, возможно, это связано с более сильным влиянием самого заболевания – дисциркуляторной энцефалопатии в относительно молодом возрасте на когнитивные функции. По литературным данным когнитивное снижение при нормальном, а также сосудистом старении начинается раньше у мужчин, как это видно на Рис.3. При сосудистой форме патологического старения - «старение с ранним началом» этот процесс происходит более интенсивно, чем в более пожилой группе. Известно, что при болезни Альцгеймера с ранним и поздним началом наблюдается аналогичная картина, т.е. когнитивное снижение протекает более агрессивно при раннем начале заболевания. На это обращали внимание многие авторы.

Наиболее интересные результаты практически зеркальных асимметричных различий в тесте на непосредственное воспроизведение слов в тесте Лурия (Рис.3). Если изменение непосредственного воспроизведения слов с возрастом при ДЭ не вызывает удивления, поскольку представляется естественным, что с возрастом когнитивные функции монотонно снижаются то выделения некоторого периода в жизни больных ДЭ от 51 до 65 лет, когда

такое снижение может протекать более интенсивно, чем в последующий период, однако требует более пристального рассмотрения. Такое нелинейное изменение когнитивных функций описано для словарного запаса (Verhaeghen P., 2003).

Таким образом, сосудистый фактор не изменяет качественно природу влияния возрастного фактора, а, как правило, смещает те же закономерности, что у здоровых людей на более низкий когнитивный уровень. Казалось бы, что из этого, вытекает принципиально неблагоприятный прогноз для больных ДЭ, особенно в позднем возрасте, поскольку возрастное снижение когнитивных функций является в настоящее время неотменяемым процессом. Однако и для здоровых, и для больных ДЭ, как показано в нашей работе, найдены факты нелинейных изменений когнитивных функций при старении. Например, для некоторых видов памяти отмечается улучшение показателей, по сравнению, с более молодым возрастом. Имеются данные об изменении, в целом, значительной части структурно-функциональной организации мозга, например, определенную часть обработки сенсорной информации начинает брать на себя лобная кора, кроме того меняются и межполушарные отношения, мозг становится менее асимметричным (Mather, 2010; Фокин, Пономарева, 2015). В настоящее время очевидно, что трансформация структурно-функциональной организации мозга

и его когнитивных возможностей в позднем возрасте в норме и при сосудистой патологии требуют самого серьезного исследования.

Заключение

Возрастные изменения когнитивных функций при ДЭ, в принципе, подчиняются тем же закономерностям, которые ранее найдены у здоровых людей. Обнаружено связанное с возрастом линейное снижение когнитивных функций у мужчин и женщин, связанное с концентрацией внимания. Не найдены сколько-нибудь существенные изменения в продуктивности ассоциаций в тесте вербальной беглости. Эта одна из самых устойчивых в возрастном аспекте когнитивных функций. Гендерные различия обнаружены во временной структуре выполнения этого теста. И, наконец, выявлены нелинейные изменения непосредственного воспроизведения слов в тесте Лурия для мужчин, когда в более молодом возрасте обнаружены более низкие показатели этого вида памяти по сравнению с более старшим возрастом. По этому показателю, а также по показателю отсроченного воспроизведения, выявлены качественные гендерные различия, поскольку у женщин подобная нелинейность не обнаружена. Аналогичные гендерные различия были обнаружены и при выполнении Монреальской шкалы когнитивной оценки. Таким образом, гендерные различия достаточно часто обнаруживаются в когнитивных функциях у больных ДЭ.

Литература

1. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А. Возрастные изменения цитоархитектоники коры речедвигательной зоны мозга мужчин и женщин. Морфологические ведомости. 2017.- т.25, №1.- **32-36.**
2. Боголепова И.Н. Цитоархитектонические критерии индивидуальной варибельности мозга человека. Морфология, 2000, Т 117, №3, С.24.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика М.: МЕДпресс-информ, 2009.
4. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник. 2015; **2: 1-25.**
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Букатина Е.Е. Нейрофизиологические предикторы смерти. Успехи геронтологии. **1997.** №1. С. 61-**65.**
6. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии// В кн.: Неврология XXI века. Диагностические лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей Современные исследовательские технологии в неврологии. п/р М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. М.: АТМО, 2015; 3: **350-375.**

7. В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев, М.М. Танащян, О.В. Лагода. Влияние образования на когнитивные функции и сердечно-сосудистую реактивность больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия*.-2018.-12, №1.-с.55-62.
8. **Braver T.S., West R. Working memory, executive control, and aging. In: Handbook of aging and cognition. Eds: Craik T.M., Salthouse T.A. 2008. P. 311-372**
9. Mather M. Aging and cognition. *Cogn Sci* 2010 1 346–362.
10. Oberauer K. Removing irrelevant information from working memory: A **cognitive aging study with the modified Sternberg task. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 2001. 27(4), 948–957.**
11. Park D.C. The basic mechanisms accounting for age-related decline in cognitive function. In: *Cognitive aging. A primer*, 2000 - books.google.com
12. Verhaeghen P. Aging and vocabulary scores: a metaanalysis. *Psychology and Aging*. 2003, 18:332–339.