

Когнитивные нарушения у реконвалесцентов с менингеальной формой клещевого энцефалита и микст-инфекцией

Надеждина М.В.¹, Федчук Т.Н.², Топоркова М.Г.³, Скульская Н.И.⁴,
Махнёва Н.А.³

Cognitive disturbances at convalescents with the meningeal form tick-borne encephalitis and a mikst-infection

Nadezhdina M.V., Fedchuk T.N., Toporkova M.G., Skulskaya N.I.,
Mahnyova N.A.

¹ Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

² Республиканская инфекционная клиническая больница, г. Ижевск

³ Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург

⁴ Областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург

© Надеждина М.В., Федчук Т.Н., Топоркова М.Г. и др.

Исследованы оперативная, долговременная память (методика В.Д. Менделевича, 1999) и внимание (корректирующая проба Бурдона) у 96 реконвалесцентов с менингеальной формой клещевого энцефалита (РКЭ) и у 23 с микст-инфекцией (РМИ) трех возрастных групп в поздний восстановительный (6–12 мес) и отдаленный (до 2 лет) периоды. Выявлена наибольшая информативность качественных показателей долговременной памяти и показателей корректирующей пробы Бурдона. В отдаленном периоде когнитивные нарушения определялись у всех реконвалесцентов, преобладали у РМИ и в III возрастной группе. Полученные данные могут служить основой для экспертной оценки состояния здоровья РКЭ и РМИ и обосновывают медикаментозную коррекцию на этапе диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, реконвалесценты, клещевой энцефалит, микст-инфекция, менингеальная форма.

The operative, long-term memory (Mendelevich V.D. technique, 1999) and attention (proof assay of Burdon) at 96 convalescents with the meningeal form tick-borne encephalitis (CTBE) and 23 – mikst-infection (CMI) three age groups in late regenerative (6–12 months) and remote (till 2 years) the periods is investigated operative. The greatest is taped message comprehension quality indicators of a long-term memory and parameters of proof assay of Burdon. In the remote period cognitive disturbances were taped at all convalescents, prevailed at CMI and in III age group. Obtained data can form a basis for an expert estimation of state of health CTBE and CMI and prove medicament correction at a stage of a dispensary observation.

Key words: cognitive disturbances, convalescents, tick-borne encephalitis, mikst-infection, the meningeal form.

УДК 616.89-008.45/.48:616.988.25-002.954.2-06:616.831.9-002:616-022.14]-08-036.82

Введение

Наличие нейропсихологических изменений у пациентов, перенесших клещевые инфекции, является одним из показателей завершенности процесса или его прогрессивности, а снижение памяти и концентрации внимания отражается на качестве жизни. Ухудшение памяти при воспалительных заболеваниях мозга и его оболочек (энцефалиты, менингиты), протекающих с нарушением сознания, были отнесены к мнестическим дефектам временного характера с

полным и постепенным восстановлением функции памяти [2]. Патологические механизмы и клинические особенности мнестических расстройств определяются характером заболевания, которое лежит в их основе [5]. При клещевом энцефалите (КЭ) были отмечены мнестико-интеллектуальные и характерологические нарушения [4, 11, 12]. До 54% реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) бес-

покило снижение памяти и концентрации внимания [3, 14, 15]. Однако особенности когнитивных нарушений в позднем периоде КЭ и ИКБ изучены недостаточно, а при микст-инфекции (МИ) не известны, отсутствуют данные нейропсихологических расстройств с учетом формы перенесенной клещевой инфекции.

Цель исследования – изучить особенности оперативной, долговременной памяти и внимания в позднем восстановительном и отдаленном периодах у реконвалесцентов разных возрастных групп, перенесших менингеальную форму (МФ) КЭ и МИ, определить тактику ведения и сроки диспансерного наблюдения.

Материал и методы

Все случаи КЭ (96 наблюдений) и МИ (23 наблюдения) подтверждены методом иммуноферментного анализа. Основопологающим при диагностике КЭ и МИ было также наличие эпидемиологического анамнеза, клинических и неврологических особенностей заболевания. Верификация менингеальной формы КЭ и МИ в остром периоде проведена на основании изменений спинномозговой жидкости. Выделены три возрастные группы реконвалесцентов: I группа – 16–30 лет, II – 31–50, III группа – 51–65 лет, – и сопоставимые с ними по полу и возрасту контрольные группы по 10 здоровых испытуемых в каждой. В поздний восстановительный (от 6 до 12 мес) и отдаленный (от 1 года до 2 лет) периоды диспансерного наблюдения осуществлялось клиническое, неврологическое, серологическое и нейропсихологическое исследование когнитивных функций.

Нейропсихологическое исследование включало изучение памяти и внимания у всех 119 реконвалесцентов КЭ (РКЭ) и МИ (РМИ). Для исследования внимания использованы стандартные таблицы Бурдона. Проба проводилась в течение 4 мин. При оценке результатов учитывалась сумма правильно зачеркнутых знаков Σ , число пропущенных знаков X , подсчитывалось количество проверенных пациентом строк и общее количество просмотренных знаков C , процент допущенных ошибок. Показатель точности A определялся по формуле $A = \Sigma /$

$(\Sigma + X)$. Оценивались вработываемость и показатель продуктивности выполненной работы B по формуле $B = CA$. Для оценки функции памяти использовалась методика запоминания 10 семантически не связанных между собой слов, направленная на изучение способности пациента к мгновенному или отсроченному запоминанию, а также обучаемости (способность запомнить словесный ряд к 5-му прочтению). Непосредственно после прочтения испытуемому предлагалось воспроизвести эти слова в любом порядке. Прочность удержания словесных стимулов устанавливалась после специального отвлечения (вычитания из 100 по 7). Свойства долговременной памяти определялись прочностью и длительностью удержания словесных стимулов через 15 мин, 1 и 24 ч. Количественная оценка результатов слухоречевой памяти складывалась из количества названных слов, общего процента ошибок при каждом прочтении, включающих количество неадекватных, неназванных слов и повторов при воспроизведении материала в каждом прочтении [8].

Анализ состояния функции памяти проводился по индивидуальным протоколам. Полученные данные сравнивались с контрольными показателями и между собой у РКЭ и РМИ, перенесших МФ. Обработка результатов осуществлялась на ЭВМ с использованием программных продуктов Microsoft Excel и программы для анализа статистических данных и восстановления статистических закономерностей SPSS 10. Сравнение средних значений производилось с помощью U -теста по методу Манна-Уитни. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$ (уровень надежности $p = 0,95$).

Результаты и обсуждение

В позднем восстановительном периоде анализ количественных показателей оперативной памяти выявил сопоставимое с данными контрольной группы число воспроизведенных словесных стимулов у РКЭ и РМИ I группы и у РКЭ II группы. Отмечено достоверное снижение воспроизведенных стимулов у РМИ с МФ II группы (максимальное после 4, 5 прочтений и отвлечения внимания) по сравнению с показате-

лями у РКЭ с МФ ($p < 0,05$) этой же группы. У РКЭ и РМИ с МФ III группы показатели оставались ниже ($p < 0,05$) значений соответствующей контрольной группы. В то же время качественные показатели оперативной памяти в позднем восстановительном периоде были изменены у всех реконвалесцентов с МФ, процент допущенных ошибок превышал контрольные возрастные показатели ($p < 0,01$). Качественные нарушения оперативной памяти после 4, 5 прочтений и отвлечения внимания преобладали у РМИ с МФ

II группы ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями у РКЭ с МФ. Количественные показатели долговременной памяти в этом периоде у всех реконвалесцентов с МФ отставали от положительной динамики количественных показателей оперативной памяти и оставались измененными ($p < 0,05$) у РКЭ и РМИ с МФ I группы и у РКЭ II группы. Время выполнения пробы у всех реконвалесцентов с МФ было увеличено ($p < 0,05$) с преобладанием у РМИ III группы ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Количественные показатели долговременной памяти у реконвалесцентов с МФ КЭ и МИ в различных возрастных группах в позднем восстановительном периоде

Группа	Форма заболевания	Количество пациентов	Количество воспроизведенных словесных стимулов после прочтений			Время выполнения пробы, с
			Через 15 мин	Через 1 ч	Через 24 ч	
I	КЭ	28	6,8 ± 1,9*	6,5 ± 0,6*	6,3 ± 1,2*	350,0 ± 21,7*
		1	7,0 ± 0,5	6,5 ± 0,5*	5,0 ± 0,5**	385,0 ± 10,2*
	Контроль	10	10,0 ± 0,8	10,0 ± 0,2	10,0 ± 0,5	236,0 ± 7,4
II	КЭ	27	6,2 ± 2,1*	5,4 ± 1,1*	5,3 ± 2,2*	452,0 ± 15,7*
		13	4,9 ± 1,5*	4,4 ± 1,8*	4,3 ± 1,4*	481,0 ± 87,7**
	Контроль	10	10,0 ± 0,9	8,5 ± 1,2	8,5 ± 0,4	249,0 ± 19,4
III	КЭ	41	5,4 ± 0,8*	5,2 ± 0,3*	5,0 ± 1,1*	452,0 ± 21,8*
		9	4,6 ± 1,3*	4,4 ± 1,5**	4,0 ± 1,2**	633,0 ± 53,9***♦
	Контроль	10	8,5 ± 1,5	8,0 ± 0,8	7,0 ± 1,6	286,0 ± 5,3

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различия показателей у РКЭ и РМИ с МФ по сравнению с контрольными показателями в одной возрастной группе. ♦ $p < 0,05$ – у РМИ с МФ III и I групп.

Можно предположить, что наличие выраженных качественных изменений оперативной памяти (высокий процент допущенных ошибок) у реконвалесцентов с МФ отразилось на количественных результатах долговременной памяти. Нормализации качественных показателей также не отмечалось. Выявлено преобладание количества ошибок у РМИ I и II групп ($p < 0,05$) по сравнению с РКЭ. У реконвалесцентов III группы положительной динамики качественных показателей долговременной памяти не выявлено, процент ошибок оставался высоким ($p < 0,01$) и был достоверно выше ($p < 0,01$) аналогичных контрольных показателей. Обращало на себя внимание изменение всех показателей корректурной пробы Бурдона у большинства реконвалесцентов с МФ, за исключением приближающихся к норме показателей точности и продуктивности у РКЭ с МФ

I группы. Процент ошибок был значимо выше у РМИ с МФ I и II групп ($p < 0,05$) по сравнению с данными у РКЭ с МФ соответствующих групп. Максимально измененными были показатели в III возрастной группе ($p < 0,05$).

В отдаленном периоде у реконвалесцентов с МФ количественные показатели оперативной памяти достоверно не отличались от аналогичных показателей оперативной памяти у реконвалесцентов с МФ в позднем восстановительном периоде. У РМИ с МФ II группы в отдаленном периоде число воспроизведенных слов после 4, 5 прочтений и отвлечения внимания по-прежнему значительно отличалось от контрольных значений ($p < 0,05$). У РМИ с МФ III группы число воспроизведенных стимулов после всех прочтений и отвлечения внимания было ниже ($p < 0,05$) не только возрастных контрольных показателей, но и показателей РКЭ с МФ III группы ($p < 0,05$), у

которых они также не достигли нормальных возрастных значений ($p < 0,05$). Сравнение качественных показателей оперативной памяти у реконвалесцентов в отдаленном и позднем восстановительном периодах выявило положительную динамику в виде их нормализации в отдаленном периоде у РКЭ и РМИ I группы ($p < 0,01$) (за исключением пробы с отвлечением внимания) и у РКЭ II группы ($p < 0,01$). В то же время у РМИ II группы, несмотря на положительную динамику ($p < 0,05$), процент ошибок оставался высоким ($p < 0,05$) и существенно преобладал над показателями у РКЭ II группы ($p < 0,05$). Качественные показатели у всех реконвалесцентов с МФ III группы были значительно изменены ($p < 0,01$)

с преобладанием у РМИ с МФ III группы в пробе с отвлечением внимания ($p < 0,05$). В отдаленном периоде сохранялись нарушения качественных показателей оперативной памяти после МФ у РМИ II, III групп и у РКЭ III группы. Выявленный высокий процент ошибок у РМИ II группы, у РКЭ и РМИ с МФ III группы не мог не сказаться на количественных и качественных показателях долговременной памяти. Так, количественные показатели долговременной памяти претерпевали сходные изменения в виде положительной динамики у реконвалесцентов с МФ I группы ($p < 0,05$) и у РКЭ с МФ II группы ($p < 0,05$) при отсутствии таковой у РМИ II группы и у всех реконвалесцентов с МФ III группы.

Таблица 2

Основные показатели корректурной пробы Бурдона у реконвалесцентов с МФ КЭ и МИ в различных возрастных группах в отдаленном периоде

Группа	Форма заболевания	Количество пациентов	Ошибки, %	Показатель точности	Показатель продуктивности
I	КЭ	28	13**	$0,93 \pm 0,02$	$981,4 \pm 46,2$
	МИ	1	20***	$0,67 \pm 0,04**$	$610,8 \pm 0,03**$
	Контроль	10	7	$0,98 \pm 0,01$	$1159,2 \pm 86,1$
II	КЭ	27	20**	$0,75 \pm 0,05$	$633,9 \pm 21,2*$
	МИ	13	32***	$0,64 \pm 0,05**$	$583,5 \pm 15,7*$
	Контроль	10	15	$0,94 \pm 0,07$	$971,7 \pm 42,8$
III	КЭ	41	35**	$0,58 \pm 0,03*$	$580,8 \pm 45,3*$
	МИ	9	40**	$0,40 \pm 0,04***$	$400,3 \pm 41,9**$
	Контроль	10	20	$0,87 \pm 0,01$	$783,6 \pm 35,4$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различия показателей у РКЭ и РМИ с МФ по сравнению с контрольными показателями в одной возрастной группе. · $p < 0,05$ – у РКЭ и РМИ с МФ в одной возрастной группе.

Снижение количества воспроизводимых слов достоверно преобладало у РМИ с МФ II, III групп ($p < 0,05$). Качественные показатели долговременной памяти в отдаленном периоде были достоверно изменены у всех реконвалесцентов с МФ ($p < 0,01$), несмотря на наметившуюся положительную динамику у реконвалесцентов с МФ I и II групп ($p < 0,05$) и отсутствие таковой в III группе. Время выполнения пробы было увеличено у всех реконвалесцентов с МФ ($p < 0,05$) и достоверно преобладало у РМИ с МФ III группы ($p < 0,05$) по сравнению со временем выполнения этой пробы у РМИ II группы при отсутствии возрастных контрольных отличий. Количество ошибок при выполнении проб было значительно выше у всех РМИ с МФ по сравнению с аналогичными показателями у РКЭ с МФ. Высокий процент ошибок у РКЭ и РМИ III группы

сгладил эти различия. В отдаленном периоде процент ошибок в корректурной пробе Бурдона у всех реконвалесцентов с МФ оставался высоким ($p < 0,01$) со значительным преобладанием последних у РМИ I и II групп ($p < 0,05$) по сравнению с РКЭ с МФ (табл. 2). Показатели точности и продуктивности были также значительно ниже у РМИ с МФ ($p < 0,05$) по сравнению с РКЭ I и III групп. Измененные значения пробы Бурдона, свидетельствующие о расстройстве внимания, отражались в изменениях количественных и качественных показателей оперативной и долговременной памяти у реконвалесцентов с МФ.

Преобладание нарушения долговременной памяти в известной степени обусловлено количественными, а особенно качественными дефектами оперативной памяти, что вводило но-

вую изначально ошибочную информацию из оперативной памяти в долговременную память. Качественные изменения оперативной памяти объективно отражали скрытые нарушения процессов запоминания информации. Кроме того, невозможность долговременного запоминания определялась снижением функции сличения или сравнения, осуществляемой гиппокампом [2, 5, 7]. Не исключено, что с возрастом и с развитием общих нарушений жизнедеятельности мозга острее проявляется наиболее слабое звено в общемозговой организации памяти – нижневнутренние отделы височных долей [1].

Имеющиеся работы о наличии патоморфологических проявлений продуктивного васкулита с гипертрофией и гиперплазией эндотелия [6], данные об инсультообразном течении КЭ у больных с компрометированными сосудами [9], значительное снижение цереброваскулярного резерва (ЦВР) в течение всего острого периода КЭ и отсутствие нормализации резистивных показателей у РКЭ с МФ более года [10], а также исследования, подтверждающие, что васкулит – ведущий первоначальный механизм нейроборрелиоза [13, 16, 17], позволяют патогенетически обосновать не только почву для острых сосудистых нарушений, но и формирование хронической ишемии головного мозга. Преобладание мнестических нарушений у РМИ обусловлено формой инфекции, односторонним действием двух возбудителей – вируса КЭ и боррелии, на которые может накладываться и возрастная сосудистая патология.

Заключение

Качественные показатели оперативной, долговременной памяти и проба Бурдона объективно выявляли имеющиеся нарушения, отражая функциональные изменения головного мозга после перенесенной инфекции, вызывающие дезадаптацию психических процессов и нарушение трудовой деятельности. Установлена наибольшая информативность качественных показателей долговременной памяти, которые были сопоставимы с результатами корректурной пробы Бурдона. Качественные показатели оперативной памяти и ко-

личественные показатели долговременной памяти по динамике и характеру полученных изменений были сопоставимы между собой. В отдаленном периоде после перенесенной менингеальной формы инфекции когнитивные нарушения определялись у РКЭ и РМИ всех возрастных групп, преобладали у РМИ и в III возрастной группе. Выявленная продолжительность когнитивных изменений обосновывает необходимость диспансерного наблюдения в течение не менее 3 лет и требует адекватной патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции с применением сосудистой и метаболической терапии. Полученные данные могут служить основой для диагностики и экспертной оценки состояния здоровья РКЭ и РМИ на определенном этапе реабилитации.

Литература

1. Бехтерева Н.П. Магия мозга и лабиринты жизни. СПб.: Нотабене, 1999. 298 с.
2. Вейн А.М., Каменецкая Б.И. Память человека. М.: Наука, 1973. 131 с.
3. Громыко Ю.Н. Особенности клиники и терапии Лайм-боррелиоза с преимущественным поражением нервной системы на поздних стадиях болезни в Северо-Западном регионе России: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996. 23 с.
4. Гуляева С.Е. Эпилепсия Кожевникова. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 1988. 221 с.
- 5.

6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ИД «ГЭОТАР-Мед», 2003. 158 с.
7. Конев В.П. Естественный морфогенез и индуцированный патоморфоз клещевого энцефалита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 1995. 42 с.
8. Крюков В.И. Модель внимания и памяти, основанная на принципе доминанты и компараторной функции гиппокампа // Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова. 2004. Т. 54. № 1. С. 11–31.
9. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. М.: МЕДпресс, 1999. 588 с.
10. Надеждина М.В. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита, оптимизация лечения в остром периоде (клинико-физиологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 40 с.
11. Топоркова М.Г. Состояние церебральной гемодинамики у больных клещевым энцефалитом в остром, отдаленном периодах заболевания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2007. 25 с.
12. Штенберг Э.Я. Клещевой (весенне-летний) энцефалит. М.: Медицина, 1983. Т. 2. 215 с.
13. Щанова Л.А., Лекомцев В.Т., Белоусов В.Н. Клинико-психопатологический анализ больных, перенесших клещевой энцефалит, и принцип реабилитации // Мат. науч. конф. «Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций». Ижевск, 1998. С. 253–255.
14. Camponovo F., Meier C. Neuropathy of vasculitic origin in a case of Garin-Boujadoux-Bannwarth syndrome with positive borrelia antibody response // J. Neurol. 1986. V. 233. P. 69–72.
15. Halperin J.J., Krupp L.B., Golightly M.G., Volkman D.J. Lyme borreliosis-associated encephalopathy // Neurology. 1990. V. 40. P. 1340–1343.
16. Kaplan R.F., Trevino R.P., Johnson G.P. et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? // Neurology. 2003. V. 60. P. 1916–1922.
17. Mokry M., Flaschka G., Kleinert G. et al. Chronic Lyme disease with an expansive granulomatous lesion in the cerebellopontine angle // Neurology. 1990. V. 27. P. 446–451.
18. Oksi J., Kalimo H., Martilla R.J. et al. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis: A report on three patients and review of literature // Brain. 1996. V. 119. P. 2143–2154.

Поступила в редакцию 30.03.2009 г.

Сведения об авторах

М.В. Надеждина – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Уральской государственной медицинской академии (г. Екатеринбург).

Т.Н. Федчук – канд. мед. наук, невролог Республиканской инфекционной клинической больницы (г. Ижевск).

М.Г. Топоркова – канд. мед. наук, зав. отделением неврологии МО «Новая больница» (г. Екатеринбург).

Н.И. Скульская – врач-невролог областной клинической больницы № 1 (г. Екатеринбург).

Н.А. Махнёва – врач-невролог МО «Новая больница» (г. Екатеринбург).

Для корреспонденции

Надеждина Маргарита Викторовна, тел. +7-912-249-01-41, e-mail: k-13117@planet-a.ru