

УДК 616.8-002.6:612.825.8

## ПОЗДНИЙ НЕЙРОСИФИЛИС КАК ФАКТОР КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

<sup>1</sup>Васильева О.А., <sup>1</sup>Кубрин Е.А., <sup>2</sup>Карпов С.М., <sup>2</sup>Шевченко П.П.

<sup>1</sup>Ставропольский краевой диагностический центр, Ставрополь;

<sup>2</sup>Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru

Были обследованы 71 больной с поздним нейросифилисом. Использовались нейро психологическое тестирование, нейрофизиологические методы (Р300). Полученные результаты позволили выявить наиболее значимые когнитивные изменения у больных с поздним паренхиматозным нейросифилисом, что может быть следствием более выраженного специфического дегенеративно-дистрофического процесса в тканях мозга с нарушением нейрональных пространственно-временных связей. За последнее десятилетие в Российской Федерации на фоне снижения общего уровня заболеваемости сифилисом, остается высоким удельный вес латентных форм сифилиса, в том числе и нейросифилиса. Изменения в когнитивной сфере при нейролюэсе остаются не в полной мере выясненными и продолжают оставаться предметом научных дискуссий. Авторы, на основании нейропсихологического тестирования выясняют степень когнитивных расстройств. Наиболее объективным способом оценки данных расстройств является метод вызванных потенциалов Р300. Совместное использование данных методов позволяет улучшить качество диагностики когнитивных нарушений при позднем нейросифилисе.

**Ключевые слова:** нейросифилис, когнитивные нарушения

## LATE NEUROSYPHILIS AS FACTOR COGNITIVE OF INFRINGEMENTS

<sup>1</sup>Vasilyva O.A., <sup>1</sup>Kubrin E.A., <sup>2</sup>Karpov S.M., <sup>2</sup>Shevchenko P.P.

<sup>1</sup>The Stavropol regional diagnostic center, Stavropol;

The Stavropol state medical academy, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru

71 patients with late neurosyphilis have been surveyed. used neuropsychological testing, neurophysiology methods (evoked potential P300). The received results have allowed to reveal the most significant cognitive changes at patient with late parenchyma neurosyphilis which can be consequence of more expressed specific is degenerate-dystrophic process in brain tissue. with infringement neuron existential communications. Over the last decade in the Russian Federation on the background to reduce the overall incidence of syphilis remains high proportion of latent forms of syphilis, including Neuroshyphilis. Changes in cognitive Neuroshyphilis are not fully clarified and are still the subject of scientific debate. The authors, based on neuropsychological testing ascertain the degree of cognitive impairment. The most objective way to evaluate these disorders was the method of evoked potentials P300. Data sharing methods can improve the quality of diagnosis of cognitive impairment in late Neuroshyphilis.

**Keywords:** cognitive infringements, neurosyphilis

На протяжении последних десятилетий в Российской Федерации на фоне снижения общего уровня заболеваемости сифилисом остается высоким удельный вес латентных форм сифилиса, в том числе и нейросифилиса [1, 4, 5]. Принимая во внимание давнюю историю изучения нейросифилиса, до сих пор остается много неясного в понимании патогенеза этого заболевания [2, 3]. «Нейросифилис» (НС) – собирательное обозначение поражения нервной системы при сифилитической инфекции, который может возникать в любой стадии развития этой инфекции и зависит от попадания возбудителя сифилиса (бледной трепонемы) в ткань мозга и подразумевает комплекс симптомов поражения нервной системы, которые по мере нарастания заболевания изменяются, формируя различные проявления НС [4, 5, 7]. Изменения в когнитивной сфере при нейролюэсе остаются не вполне выясненными и продолжают оставаться предметом научных дискуссий [1, 4, 5, 6, 7] с учетом того, что изменения в данной сфере являются основным критерием качества жизни больного. Данное положение определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** дать оценку состоянию когнитивных функций у больных с поздним нейросифилисом.

### Материалы и методы исследования

Под амбулаторным наблюдением с установленным диагнозом «поздний нейросифилис» находилось 71 больной. Средний возраст мужчин и женщин составлял  $45,85 \pm 2,6$  и  $44,3 \pm 2,3$  лет соответственно. Следует отметить, что самым молодым пациентом был мужчина в возрасте 24 лет, самым старшим – мужчина 66 лет. Было отмечено, что средняя продолжительность заболевания при позднем нейросифилисе составила  $10,7 \pm 1,9$  лет, у женщин  $10,2 \pm 0,9$  лет, у мужчин  $11,1 \pm 1,1$ . Нами было отмечено, что наиболее часто среди наблюдаемых форм позднего нейросифилиса встречались поздний скрытый («асимптомный») сифилитический менингит (ПССМ) – 40 человека, сифилитическая энцефалопатия (СЭ) («прогрессивный паралич помешанных») – 11 человек и сифилитическая миелопатия (СМП) («спинная сухотка») – 13 больных. Наименее часто встречался поздний менингovasкулярный сифилис (ПМВС) – у 7 пациентов.

Оценку когнитивных функций у больных с поздним НС проводили с помощью нейропсихологических методик: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE – Mini Mental State Examination, M.F. Folstein et al., 1975) и батареи лобных тестов (FAB – Frontal Assessment Battery, B. Dubois et al.,

1999) с оценкой концептуализации, беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора, исследованием хватательных рефлексов. Применение шкалы FAB в качестве дополнительно-нейропсихологического теста было использовано нами вследствие того, что чувствительность MMSE теста невелика при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур или при деменциях с преимущественным поражением лобных долей головного мозга.

Исследования когнитивных нарушений во всех случаях верифицировались с показателями когнитивной волны P300, результаты которой использовались в интерпретации когнитивных нарушений при различных формах позднего нейросифилиса. Методика P300 основывается на подаче в случайной последовательности серии двух слуховых стимулов, среди которых есть незначимые и значимые, отличающиеся по параметрам друг от друга, на которые испытуемый должен реагировать.

P300 возникает вследствие активности, по меньшей мере двух генераторов, локализованных в медиальных отделах височной области. Условия, применяемые в нашей лаборатории:

- стимуляции-бинауральная;
- длительность стимула – 50 мс;
- интенсивность – 70 дБ;
- период между стимулами – 1 с;
- частота тона: для значимого – 2000 Гц, вероятность 20–30%, для незначимого – 1000 Гц, вероятность 70–80%.

Нами применялась стимуляция случайно возникающего слухового стимула с наличием отдельных триггеров для запуска и усреднения редких (значимых стимулов мишеней – target) и частых (незначимых, стандартных) событий. Автоматически производится раздельное усреднение частые – незначимые и редкие – опознаваемые значимые стимулы. Возникновение в серии значимого и незначимого стимула – псевдослучайно и на каждые 5 незначимых появляются 1–2 значимых стимула. Ответы на звуковой стимул наиболее выражены в лобно-центральной и теменной области, поэтому нами для их выделения использовались электроды C3 и C4. Отведение относительно ипсилатерального ушного электрода A1 или A2. Заземляющий электрод – Frz. Чувствительность – 20 мкВ/дел. Частотная полоса 0,1–30 Гц, переходное сопротивление электродов не выше 10 кОм. Условия усреднения: эпоха анализа – 500 мс. Число усреднений для значимых стимулов не менее 30. Автоматически производится раздельное усреднение частые – незначимые и редкие – опознаваемые значимые стимулы. Положение больного сидя с закрытыми глазами. Предварительно больным давалась инструкция считать число предъявленных значимых стимулов.

Исследование проводилось на приборе «Нейрон-Спектр-3М» фирмы «НейроСофт» с компьютерной обработкой.

Для статистической обработки использовался критерий достоверности по Стьюденту. Изменения считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Нейропсихологическое тестирование (НПТ), проведенное у наблюдаемой груп-

пы больных с поздним нейросифилисом, позволило выявить следующие результаты. По краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) суммарный балл для всей совокупности больных составил  $22,4 \pm 0,59$ , что соответствует деменции легкой степени выраженности.

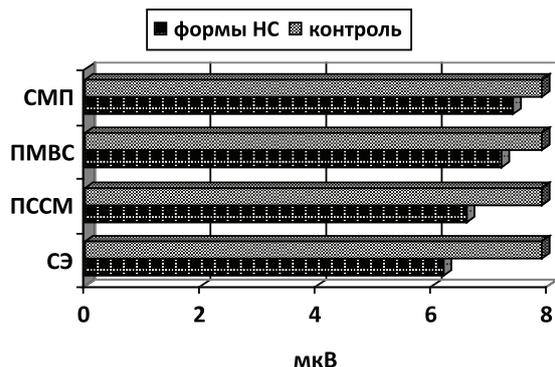
Наиболее грубые отклонения в когнитивном статусе, соответствующие деменции умеренной степени выраженности, были выявлены при СЭ и ПССМ ( $14,2 \pm 1,36$  и  $21,2 \pm 1,09$  балла по MMSE соответственно,  $p < 0,01$ ). При поздних мезенхимных формах нейросифилиса (сифилитическая миелопатия, поздний менингovasкулярный сифилис) нарушение когнитивных функций практически не наблюдалось ( $25,1 \pm 1,78$  и  $27,1 \pm 2,11$  балла по MMSE).

Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB) выявила в целом у всей когорты больных с поздним НС легкие когнитивные нарушения ( $14,28 \pm 0,29$ ). При этом у больных с сифилитической энцефалопатией и при позднем скрытом сифилитическом менингите диагностировалась деменция лобного типа ( $10,2 \pm 0,11$  и  $11,8 \pm 0,44$  балла соответственно,  $p < 0,01$ ), что дополняет показатели шкалы MMSE для этих форм позднего нейросифилиса и характеризует их как формы с наиболее грубым когнитивным дефицитом. При поздних мезенхимных формах нейросифилиса (ПССМ, ПМВС) показатели когнитивных функций были близки к норме ( $17,07 \pm 0,14$  и  $17 \pm 0,32$  балла соответственно,  $p < 0,01$ ).

Проведенное нейрофизиологическое исследование когнитивной волны P300 в исследуемой когорте больных выявило достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение латентного периода (ЛП), которое составило  $308,2 \pm 2,11$  мс в сравнении с контрольной группой ( $304,6 \pm 2,42$  мс). Нами было отмечено, что наиболее выраженные изменения P300 достоверно были выделены у больных с сифилитической энцефалопатией ( $p < 0,01$ ) –  $311,2 \pm 2,74$  мс и ПССМ ( $p < 0,05$ ) –  $309,1 \pm 3,61$  мс. Возможно, данный факт может быть объяснен тем, что в формировании когнитивной волны участвуют различные структуры головного мозга и в этой связи патологические изменения при данных формах НС, происходящие в ЦНС, «выключают» из процесса восприятия и анализа информации отдельные области и регионы, тем самым меняя временные и пространственные показатели когнитивной волны.

Показатели амплитуды волны P300 по результатам исследования позволяли су-

диль о снижении корковой активности при НС, где было отмечено, что у больных с СЭ амплитуда ответа была снижена и составила  $6,2 \pm 2,48$  мкВ. При ПССМ данный показатель также был снижен и равнялся  $6,6 \pm 2,41$  мкВ (контрольная группа  $7,9 \pm 1,98$  мкВ). При других клинических формах показатели амплитуды были изменены незначительно. Результаты характеристики амплитуды волны Р300 представлено на рисунке.



Амплитудные показатели волны Р300 при разных формах нейросифилиса в мкВ

Был проведен корреляционный анализ, который выявил положительную связь зависимости низкого балла нейропсихологического тестирования на увеличении латентного периода ( $r = +0,39 \pm 0,16$ ). Выявленная закономерность свидетельствует о том, что чем значительнее нарушения в сфере познавательных/когнитивных процессов, тем сильнее протекают аксональные нарушения, в структурах ЦНС при НС.

Учитывая данные собственных наблюдений, а также данные литературы, увеличение ЛП и снижение амплитуды Р300 необходимо рассматривать как чувствительный индикатор когнитивных нарушений при НС. Отклонения показателей когнитивной волны следует связывать с затруднением процессов дифференцировки и опознания сигналов, нарушением механизмов оперативной памяти и направленного внимания, а также снижение концентрации обследуемого. В этой связи полученные результаты нейрофизиологического тестирования свидетельствуют о достоверных изменениях в деятельности высшей корковой деятельности. Следует отметить, что все больные с разными формами НС являются молодыми людьми, трудоспособного возраста, и выявленные изменения значительно влияют на качество жизни данной категории больных.

Таким образом, результаты исследований позволили сделать вывод о том, что

когнитивные функции у больных с поздним НС достоверно изменены и находятся на уровне деменции легкой степени выраженности (по шкале MMSE), что нашло подтверждение в показателях нейрофизиологического исследования.

Полученные результаты позволили выявить наиболее значимые когнитивные изменения у больных с поздним паренхиматозным НС, что может быть следствием более выраженного специфического дегенеративно-дистрофического процесса в тканях мозга с нарушением нейрональных пространственно-временных связей, приводящих к затруднению в сфере перцептивно-психической деятельности больных с НС.

Учитывая, что на современном этапе течение поздних форм НС носит стертый, асимптомный характер, использование НПТ в совокупности с нейрофизиологическими методами исследования могут явиться более объективными способами выявления когнитивных нарушений, чем попытка на клиническом этапе ориентироваться на характерные симптомы поздних проявлений нейросифилитической энцефалопатии, где клиническая картина может симулировать любую психоневрологическую симптоматику, что зачастую ведет к неверному диагнозу и, как следствие этого, к ошибочной терапии. В свою очередь использование вызванных когнитивных мозговых потенциалов в неврологической практике может качественно изменить тяжелые последствия неврологической патологии у больных с поздними проявлениями нейросифилиса, позволяя в более ранние сроки проводить целенаправленную терапию на устранение неврологического дефицита.

#### Список литературы

1. Когнитивные и психические нарушения при нейросифилисе / И.В. Дамулин, С.А. Яворская, Е.О. Нам, А.Г. Левченко, М.В. Тушканова // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 36–41.
2. К вопросу диагностики нейросифилиса / Х.С. Фахретдинова, Г.Г. Денисламов, Н.Р. Бурханова и др. // Социально-значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика: материалы 8-й науч.-практ. конф. ММА им. И.М. Сеченова. – М., 2008. – С. 59.
3. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Прогрессирующий паралич: клинико-серологические параллели и лечение // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 45–50.
4. Казиев А.Х., Карпов С.М., Кубрин Е.М. Показатели когнитивных функций мозга при нейросифилисе. // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2010. – №2. – С. 43–45.
5. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении / под ред. А.В. Самцова. – СПб., 2006. – 126 с.

6. Родиков М.В., Шпрах В.В. Состояние когнитивного статуса у больных с поздним нейросифилисом // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 128–130.

7. Хронический сифилитический менингоэнцефалит с нормотензивной гидроцефалией («прогрессирующий энцефалит») / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин, И.Ю. Савушкина, Е.В. Подчуфарова, В.В. Захаров, Д.А. Степкина, Т.Е. Шмидт, А.Г. Левченко // Неврологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 34–41.

8. Grivois J.P., Caumes E. When to think about neurosyphilis? // *Rev. Prat.* – 2004. – Vol. 54, № 4. – P. 396–399.

9. Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis / C.H. Lee, W.C. Lin, C.H. Lu, J.W. Liu // *Neurologist.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 95–97.

### References

1. Damulin I.V., Yavorskaya S.A., Nam E.O., Levchenko A.G., Tushkanova M. H. *Kognitivnie i psichicheskie narusheniya pri neyrosifilise – Nevrologicheskiy Zhurnal.* 2006. T. 11. no. 4. pp. 36–41.

2. *K voprosu diagnostiki neyrosifilisa* / Ch.C. Fahredinova, G.G. Denislamov, H.R. Burhanova – *Socialno-znachimie zabolovaniya v dermatovenerologii. Diagnostika, terapiya, profilaktika: mater.* 8-й науч.-prakt. Konf. MMA im. I.M. Sechenova. M., 2008. pp. 59.

3. Krasnoselskih T.V., Sokolovskiy E.V. *Progressiruyuchiy paralich: kliniko-serologicheskie paraleli i lechenie – Vestn. dermatologii i venerologii.* 1998. no. 1. pp. 45–50.

4. Kaziev A.H., Karpov S.M., Kubrin E.M. *Pokazateli kognitivnih funkciy mozga pri neyrosifilise – Prakticheskaya nevrologiya i neyroreabilitaciya.* 2010. no. 2. pp. 43–45.

5. *Neyrosifilis. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii.* Pod redakciey A.V. Samcova, SPb., 2006. 126 p.

6. Rodicov M.V., Shprah V.V. *Sostoyaniye kognitivnogo statusa u bolnih s pozdnim neyrosifilisom – Sibirskiy medicinskiy Zhurnal.* 2009. no. 7. pp. 128–130.

7. Yahno N.N., Damulin I.V., Savushkina I.U., Podchufarova E.V., Zaharov V.V., Stepkina D.A., Shmidt T.E., Levchenko A.G. *Hronicheskiy sifiliticheskiy meningoencefalit s normotenzivnoy gidrocefaliyey («progressiruyuchiy encefalit») – Nevrologicheskiy Zhurnal.* 2009. no. 4. pp. 34–41.

8. Grivois J.P., Caumes E. *When to think about neurosyphilis?* – *Rev. Prat.* 2004. Vol. 54, no. 4. pp. 396–399.

9. Lee C.H., Lin W.C., Lu C. H., Liu J. W. *Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis – Neurologist.* 2009. Vol.15, no. 2. pp. 95–97.

### Рецензенты:

Таран Т.В., д.м.н., зав. лабораторией, Ставропольского противочумного института, г. Ставрополь;

Казиев А.Х., д.м.н., доцент кафедры микробиологии Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 20.02.2012.