

Е.В. Катаманова¹, Т.Н. Константинова¹, О.Л. Лахман^{1, 2}, И.А. Брежнева¹

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

¹ Ангарский филиал Восточно-Сибирского научного центра экологии человека СО РАМН (Ангарск)

² Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

Проведено динамическое наблюдение за 36 больными хронической ртутной интоксикацией на различной стадии патологического процесса. Помимо клинической картины заболевания, прослеживалось изменение показателей биоэлектрической активности мозга, по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) и длительнолатентных вызванных потенциалов головного мозга (слуховых, зрительных, когнитивных). За семилетний период наблюдения произошло прогрессирование психоневрологической симптоматики ртутной интоксикации, усиление стадий заболевания и инвалидизации больных. Прогрессирующее течение заболевания подтверждалось и данными нейрофизиологического обследования: нарастание диффузных изменений и дезорганизации ЭЭГ, увеличение латентных и снижение амплитудных показателей длительнолатентных вызванных потенциалов мозга.

Ключевые слова: профессиональное заболевание, хроническая ртутная интоксикация, биоэлектрическая активность мозга

DYNAMICS OF CHANGES IN BIOELECTRIC BRAIN ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC MERCURY INTOXICATION

E.V. Katamanova¹, T.N. Konstantinova¹, O.L. Lakhman^{1, 2}, I.A. Brezhneva¹

¹ Angarsk Branch of Eastern Siberian Scientific Center of Human Ecology SB RAMS, Angarsk

² Irkutsk State Institute of Physicians' Advanced Training, Irkutsk

We performed case monitoring of 36 patients with chronic mercury intoxication at the different stages of the pathological process. In addition to the clinical presentation of the disease we noted change of the indices of bioelectric brain activity according to the data of electroencephalography (EEG) and the long-term latent induced brain potentials (hearing, visual and cognitive). Progress of psychoneurological symptomatology of mercury intoxication, intensifying of the disease stages and of the incapacity of the patients was observed during 7 years. The progression course of the disease was also confirmed by the data of neurophysiological examination: increase of diffuse changes and of disorganization in the EEG, increase of latent and decrease of amplitude indices of long-term latent induced brain potentials.

Key words: occupational disease, chronic mercury intoxication, bioelectric brain activity

В последние годы большое количество работ посвящено проблеме хронической ртутной интоксикации в отдалённом периоде [3, 5]. Несмотря на длительный постконтактный период, проявления поражения центральной нервной системы продолжают прогрессировать. В настоящее время несовершенной является объективизация патологических изменений, возникающих в постконтактном периоде нейротоксикации, недостаточно разработаны диагностические и экспертные подходы для объективной оценки степени выраженности нейротоксикоза и, в частности, когнитивных нарушений (за исключением психологического обследования, которое не исключает вероятность вклада ртутной установки в клиническую картину заболевания).

Учитывая, что лечебный эффект при токсическом ртутном поражении мозга в отдалённом периоде чаще всего имеет непродолжительный характер, то возможность проведения неинвазивной и недорогой методики определения показателей биоэлектрической активности мозга позволяет начать лечение на ранних этапах клинической декомпенсации и, таким образом, получить возможность более длительного компенсированного состояния и сдерживания прогрессирования заболевания.

Когнитивные нарушения сопровождают многочисленные заболевания головного мозга. При

заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев (токсические поражения головного мозга, сосудистая мозговая недостаточность) на первый план клинической картины когнитивных расстройств выходят «подкорково-лобные» когнитивные нарушения в виде изменения планирования и переключения деятельности, снижения скорости реакции и умственной работоспособности, импульсивного поведения. Такие нарушения обычно сопровождаются симптомами депрессии и неврологическими расстройствами в виде оживления примитивных рефлексов, олигобрадикинезии и лобной дисбазии [7]. Помимо широко распространенных цереброваскулярных заболеваний причиной когнитивных нарушений, сопровождающих течение органической патологии мозга, может являться хроническое воздействие металлической ртути. Для объективной оценки степени выраженности когнитивных нарушений, кроме психологического обследования, применяют определение когнитивных вызванных потенциалов. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что параметры пика Р300 (латентность, амплитуда и соотношение латентного периода и амплитуды) отражают характеристики оперативной памяти [6].

Для решения данных вопросов в настоящее время все большее значение приобретают иссле-

дования, изучающие электрофизиологические особенности структур головного мозга для объективизации патологических процессов, формирующихся в отдаленном периоде воздействия ртути. Наиболее стойкими и в то же время динамичными являются изменения, возникающие на ЭЭГ.

Задачей исследования было изучение показателей ЭЭГ с целью оценки биоэлектрической активности головного мозга, слуховых, зрительных и когнитивных вызванных потенциалов в отдаленном периоде нейротоксикации в динамике.

МЕТОДИКА

Объектом исследования явились 36 пациентов, бывших работников цеха ртутного электролиза, наблюдавшихся в клинике Института в 2001 и 2008 гг. Их стаж работы с ртутью составил в среднем $15,6 \pm 1,2$ лет, длительность постконтактного периода — $14,7 \pm 0,8$ лет, средний возраст — $45,2 \pm 0,9$ лет в 2001 г.

Динамическое изменение показателей биоэлектрической активности головного мозга оценивалось с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), определения слуховых, зрительных и когнитивных вызванных потенциалов (ВП). Регистрация ЭЭГ, слуховых, зрительных и когнитивных вызванных потенциалов осуществлялась на базе электроэнцефалографа DX-NT 32. V19 (производитель «DX-Complexes» LTD, город Харьков) по общепринятым методикам [1, 2]. Диапазоны значений скрытых периодов компонентов длиннолатентных слуховых вызванных потенциалов следующие: P1 — 40–70 мс, N1 — 90–110 мс, P2 — 180–220 мс, N2 — более 220 мс. В зависимости от интенсивности и характера звуковой стимуляции межпиковые амплитуды составляют от 2 до 10 мкВ. Чаще всего при описании зрительных вызванных потенциалов на вспышку характеризуют пик P200 латентностью около 200 мс, в большинстве случаев, как и для слуховых вызванных потенциалов, максимальная его выраженность — в области вертекса, что связывают с генерацией этого компонента за счет активности неспецифической ретикулярной формации ствола мозга. Когнитивные вызванные потенциалы (P300) характеризуют по амплитуде и латентности пика P3, средние значения латентности в норме — 310 ± 21 мс, амплитуды — $14,9 \pm 5,84$ мкВ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установленное в ходе динамического наблюдения достоверное снижение доли лиц, имеющих I стадию, и увеличение доли лиц, имеющих II и III стадии заболевания, подтверждает прогрессирование церебральной патологии и нарастание тяжести клинических проявлений хронической ртутной интоксикации в отдаленном периоде. Утяжеление заболевания до II и III стадии произошло за 7 лет у 36,0 % пациентов. Так, к 2008 г. только у 12,8 % обследованных сохранялась I стадия заболевания. За 7 лет наблюдения за больными произошло достоверное нарастание неврологического дефицита с

увеличением когнитивных нарушений (с $29,0 \pm 9,6$ до $90,3 \pm 17,0$ %) и эмоционально-волевых расстройств (с $38,7 \pm 11,2$ до $90,3 \pm 17,1$ %). Снижение частоты астенического синдрома и увеличение частот когнитивных и эмоциональных нарушений указывает на трансформацию астенического синдрома в токсическую энцефалопатию с достоверным усугублением органического расстройства личности (с $30,9 \pm 9,6$ до $92,8 \pm 17,7$ %).

Больные с I стадией хронической ртутной интоксикации в постконтактном периоде предъявляли в основном полиморфные жалобы астенического плана, возникающие не только при нагрузке, но и без нее, и не проходящие после отдыха. Больных беспокоили: головная боль различной локализации, преимущественно пароксизмального типа; головокружение несистемного характера; повышенное потоотделение, нарастающее при волнении; постоянное ощущение общей слабости, усиливающееся при любом виде нагрузки; снижение работоспособности более чем на 50 %; нарушение сна; повышенная раздражительность; снижение памяти на текущие события. Отмечались эмоциональные расстройства в виде чувства внутреннего напряжения, тревоги, лабильности и/или постоянного снижения настроения, гиперестезии в виде повышенной чувствительности к свету, звуку, невозможность адаптации в присутствии посторонних лиц. Астенические жалобы при хронической ртутной интоксикации однотипные и, как правило, отражают тяжесть симптомов соматического фона. В клинко-неврологическом аспекте диагностировалось эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство с субдепрессивными проявлениями, вегетативная дисфункция с симпатoadреналовой направленностью.

При II и III стадиях интоксикации головная боль приобретает более интенсивный, постоянный характер. Практически всех больных беспокоила бессонница («невозможность быстро заснуть»), сон беспокойный, кратковременный, порой по 2–3 часа в сутки, с большим количеством ночных пробуждений, с низким качеством сна и самочувствия после утреннего пробуждения. Отмечалась выраженная общая слабость, значительное снижение работоспособности, также отсутствовало побуждение к какой-либо работе; беспокоило прогрессирующее нарушение памяти в виде частой забывчивости; повышенное общее потоотделение, усиливавшееся при малейшем физическом усилии, волнении; пароксизмы головокружения, нарушение походки в виде шаткости при ходьбе («забрасывает в стороны»). Существенно сужался круг интересов на фоне замедления психомоторных реакций. Больные снижены в социальном плане, из них 80 % нигде не работают, являясь инвалидами II и III групп.

Но характер жалоб не в полной мере отражает тяжесть неврологической картины выраженных форм ртутной интоксикации. Клинически при выраженных формах хронической ртутной интоксикации происходит формирование токсической энцефалопатии с органическим расстройством личности, мозжечковой атаксией, дрожательным

гиперкинетическим и эпилептиформным синдромами (в виде приступов амбулаторного автоматизма и/или псевдоабсансов).

Основным проявлением органического психосиндрома хронической ртутной интоксикации в постконтактном периоде является развитие выраженных нарушений в психоэмоциональной сфере. Данные изменения характеризуются развитием эмоционально-личностных и эмоционально-волевых расстройств с преобладанием аффективных синдромов «депрессивного» и «тревожного» ряда, приводящих к нарушению психической адаптации в условиях фрустрации по сенситивному типу, и на фоне диссоциации когнитивных расстройств. Аффективные нарушения сочетаются также с пароксизмальностью вегетативно-сосудистых расстройств. По мере прогрессирования клинических проявлений происходит поглощение невротической (неврозоподобной) симптоматики психическими расстройствами церебрально-органического генеза при выраженных диссомнических и вегетативных расстройствах надсегментарного уровня с преобладанием симпатических влияний. Формируются когнитивные нарушения, как правило, умеренно выраженные. Таким образом, типичными для органического психосиндрома при хронической ртутной интоксикации в постконтактном периоде являются выраженность и специфичность клинической окраски эмоционального фона, сопровождающегося ярким вегетативным компонентом, что влияет на изменение высших психических функций в интеллектуальной сфере.

При рассмотрении динамики клинической картины хронической ртутной интоксикации уделялось внимание и сопутствующей патологии сосудистого генеза, поскольку дегенеративно-дистрофический процесс в нервной ткани, развивающийся при интоксикациях, в значительной степени связан с сосудистыми нарушениями в мозге. Так, в 2001 г. патология системы кровообращения была в основном представлена артериальной гипертензией I или II степени и ишемической болезнью сердца в соотношении 4 : 1. У $14,4 \pm 3,5$ % регистрировалась артериальная гипертензия I степени, у $16,8 \pm 3,8$ % — II степень артериальной гипертензии и лишь у $8,4 \pm 2,8$ % пациентов — III степень. Патология эндокринной системы диагностировалась преимущественно в виде ожирения I — II степени и сахарного диабета. К 2008 г. заболеваемость артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца выросла в 1,5 раза. У $30,1 \pm 4,7$ % регистрировалась артериальная гипертензия III степени, у $27,4 \pm 4,6$ % — II степень артериальной гипертензии и лишь у $2,7 \pm 1,8$ % пациентов — I степень. У 9 человек ($12,3 \pm 3,2$ %) присоединился сахарный диабет 2-го типа и нарушение толерантности к глюкозе.

При анализе ЭЭГ больных с хронической ртутной интоксикацией в 2001 г. в 100 % случаев были выявлены общемозговые изменения. Эти нарушения характеризовались дезорганизацией ЭЭГ или наличием волн δ - и θ -диапазона. На фоне общемозговых изменений в 20 % случаев определялась очаговая

патологическая активность височной локализации в виде часто повторяющихся пароксизмов высокоамплитудных медленных волн тета-диапазона или патологических комплексов «острая волна + медленная волна» с частотой 2/с. В $5,5 \pm 2,3$ % случаев наблюдалось совпадение клинически диагностированных эпилептических приступов (в форме приступов амбулаторного автоматизма, «déjà vu») и пароксизмов на ЭЭГ. Дисфункция срединных структур была зарегистрирована у $55,5 \pm 6,6$ % лиц с токсической энцефалопатией. Заинтересованность верхнестебельных структур наблюдалась в $47,2 \pm 6,2$ % случаев и проявлялась периодическими вспышками тета- и дельта-волн; у $8,3 \pm 2,8$ % больных выявлены пароксизмы высокоамплитудных (выше 120 мкВ) гиперсинхронных α -волн, свидетельствующие о раздражении нижнестебельных образований головного мозга. Определение средних показателей индексов активности волн выявило в группе доминирование α -ритма (индекс — $40,2 \pm 4,3$ %), индекс β -ритма составил $26,8 \pm 3,2$ %. Патологическая активность, проявлявшаяся наличием медленных Δ -, θ - и β_2 -волн, по индексам ритма, соответственно, составила $19,5 \pm 3,2$, $8,2 \pm 1,2$ и $2,8 \pm 1,0$ %.

В динамике за 7 лет произошло нарастание общемозговых изменений с усугублением дезорганизации ЭЭГ, усилением медленноволновой активности дельта- и тета-диапазона, более распространенной дисфункцией срединных структур (до $69,4 \pm 7,2$ %).

Исследование зрительных вызванных потенциалов у больных с хронической ртутной интоксикацией предполагалось для оценки состояния активирующих влияний со стороны корково-подкорково-стволовых структур головного мозга. Регистрируемые вызванные потенциалы на вспышку света отражают различные свойства систем мозга в плане оценки процессов высшей нервной деятельности, связанные с активирующими и тормозными влияниями на кору со стороны регуляторной формации мозга [4].

Наиболее выраженный ответ на вспышку света наблюдался в затылочных (О1, О2) отведениях. Анализируя зрительный корковый ответ, обращали внимание на латентность пика Р200, начало, длительность, амплитуду, форму ответа.

При анализе показателя латентности зрительного коркового ответа у больных с хронической ртутной интоксикацией в 2001 г. было выявлено затягивание времени начала ответа, латентности Р200 и окончания ответа. Кроме того, у большинства пациентов с хронической ртутной интоксикацией наблюдалось изменение формы ответа вызванных потенциалов в виде раздвоения пиков, уплощения. При сравнении этих показателей в 2008 г. отчетливо наблюдается удлинение всех пиков зрительного вызванного потенциала (табл. 1).

Амплитудные показатели зрительного коркового ответа в 2001 г. находились ниже нормативных значений, за исключением амплитуды Р3 в левых отведениях. При сравнении этих показателей в 2008 г. было выявлено достоверное снижение практически всех амплитудных значений пиков зрительного ответа в обоих отведениях (рис. 1).

Таблица 1

Средние показатели латентности (мс) основных пиков зрительных вызванных потенциалов у больных с хронической ртутной интоксикацией в 2001 и 2008 гг. ($M \pm m$)

Группы	P1	P2 (P200)	P3	P1	P2 (P200)	P3
	Левые отведения			Правые отведения		
2001 г. (n = 36)	114,2 ± 6,8	161,2 ± 8,6	359,8 ± 17,6	124,4 ± 7,5	173,0 ± 9,4	381,7 ± 18,2
2008 г. (n = 36)	149,6 ± 12,7*	210,2 ± 14,6*	428,4 ± 18,9*	170,0 ± 15,8*	224,7 ± 18,7*	430,8 ± 22,1

Примечание: * – разница статистически достоверна при $p < 0,05$ между группами 2001 и 2008 гг.

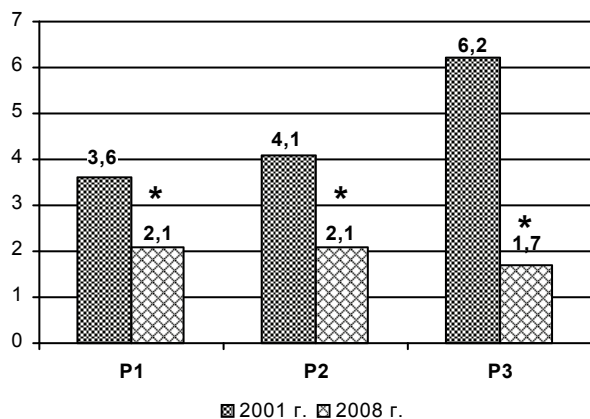


Рис. 1. Динамика амплитуды (мВ) ЗВП у больных с ХРИ: * – разница статистически достоверна при $p < 0,05$ между показателями 2001 и 2008 гг.

Наиболее отчетливый ответ на звуковой раздражитель при анализе распределения источников слуховых вызванных потенциалов по областям обоих полушарий наблюдался в лобных (FP1 и FP2) отведениях. При характеристике коркового слухового ответа обращали внимание на показатели латентности, амплитуды ответа, а также на форму V-волны и наличие межполушарной асимметрии. Для сравнения показателей V-волны в изучаемых группах при апробации прибора была подобрана контрольная группа практически здоровых людей мужского пола идентичного возрастного состава без нарушения сенсорных функций.

В 2001 г. изменения слухового коркового ответа проявлялись затягиванием появления от-

вета, увеличением латентности пиков N1, P2 и N2 в обоих отведениях. Кроме того, практически во всех группах наблюдалось изменение формы V-волны с наличием раздвоенности пиков P2, N1 или N2, уплощения V-волны, увеличение времени остаточного шума. В динамике произошло еще более усугубление латентности пиков V-волны (рис. 2).

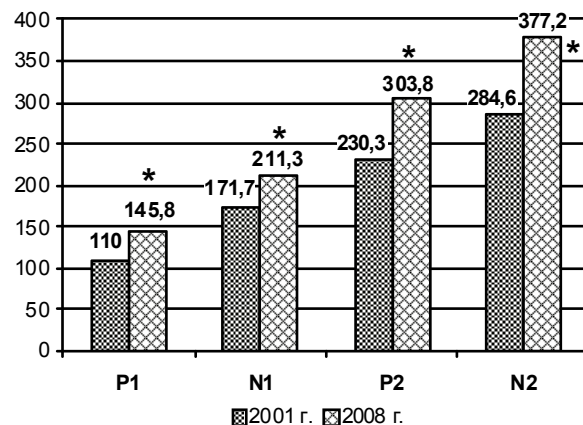


Рис. 2. Динамика латентности (мс) длиннолатентных слуховых вызванных потенциалов у больных с ХРИ: * – разница статистически достоверна при $p < 0,05$ между группами 2001 и 2008 гг.

Показатели амплитуды слуховых вызванных потенциалов в 2001 г. в лобных отведениях были в пределах нормативных значений, но к 2008 г. произошло достоверное ухудшение амплитудных значений слухового коркового ответа (табл. 2).

Таблица 2

Средние показатели амплитуды (мВ) основных пиков слуховых вызванных потенциалов у больных с хронической ртутной интоксикацией в 2001 и 2008 гг. ($M \pm m$)

Группы	P1–N1	N1–P2	P2–N2
2001 г. (n = 36)	Левые отведения		
	2,9 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,2
	Правые отведения		
	2,3 ± 0,2	2,5 ± 0,3	3,0 ± 0,3
2008 г. (n = 36)	Левые отведения		
	2,1 ± 0,2	1,5 ± 0,1*	1,6 ± 0,1*
	Правые отведения		
	1,7 ± 0,1*	1,9 ± 0,1	1,3 ± 0,1*

Примечание: * – разница статистически достоверна при $p < 0,05$ между группами в 2001 и 2008 гг.

Таблица 3

Средние показатели латентности (мс) и амплитуды (мкВ) Р300 у больных с хронической ртутной интоксикацией в 2001 и 2008 гг. ($M \pm m$)

Группы	Латентность (мс)		Амплитуда (мкВ)	
	слева	справа	слева	справа
2001 г. (n = 36)	435,9 ± 18,6	406,4 ± 17,6	2,5 ± 0,4	2,5 ± 0,3
2008 г. (n = 36)	435,3 ± 13,8	435,5 ± 14,4	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2*

Примечание: * – разница статистически достоверна при $p < 0,05$ между группами в 2001 и 2008 гг.

Анализ результатов когнитивных вызванных потенциалов в 2001 г. выявил значительное ухудшение показателя латентности и амплитуды Р300. К 2008 г. произошло еще более заметное уменьшение амплитудных значений Р300 (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты электроэнцефалографического обследования позволили выделить признаки состояния биоэлектрической активности головного мозга при воздействии ртути, свидетельствующие об органическом поражении структур головного мозга. Электроэнцефалографическими признаками являются наличие общемозговых изменений, проявляющихся в отсутствии регулярной доминирующей активности и наличии вместо нее полиритмичной полиморфной активности с высоким уровнем медленных волн в паттерне ЭЭГ, нарушении нормальной организации ЭЭГ, выражающейся в изменении нормального топического распределения основных ритмов ЭЭГ; частая регистрация пароксизмальной активности, в том числе эпилептиформной; дисфункция срединных и стволовых структур; изменение интегральных характеристик ЭЭГ. Эти изменения подтверждают наличие нейротоксичности металлической ртути и ее тропизм к корковым структурам полушарий и подкорковым образованиям головного мозга.

2. Результаты обработки слуховых и зрительных вызванных потенциалов показали, что ртуть оказывает неблагоприятное влияние на корково-подкорковые связи слухового и зрительного анализатора, ослабляя функции ретикулярной формации. Клинически изменение активности ретикулярной формации проявляется в ослаблении внимания, памяти, восприятия, нарушении периодов сна и бодрствования, снижением мышечной и общей активности (астенизацией), вегетативной дисфункцией, нарушением в сфере мотиваций, что в конечном итоге и является ведущим в клинической картине хронической ртутной интоксикации.

3. При динамическом обследовании пациентов с хронической ртутной интоксикацией выявлено достоверное ухудшение показателей биоэлектрической активности головного мозга, что подтверждает прогрессивный характер течения нейроинтоксикации. При нарастании степени выраженности токсической энцефалопатии и характеристик биоэлектрической активности головного мозга у больных хронической ртутной интоксикацией прогрессируют когнитивные нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Н.Ю. Вызванные потенциалы в диагностике поражений нервной системы: учебно-методическое пособие / под ред. проф. Н.А. Белякова. – СПб., 2001. – 64 с.
2. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с.
3. Лахман О.Л., Колесов В.Г., Андреева О.К. Течение энцефалопатии в отдаленном периоде профессиональной хронической ртутной интоксикации // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 3. – С. 46–48.
4. Лахман О.Л., Рукавишников В.С., Катаманова Е.В. и др. Нейрофизиологические методы диагностики профессиональных поражений нервной системы (с приложением задач и ответами): учебное пособие. – Иркутск: РИО ИГИУВ, 2008. – 108 с.
5. Катаманова Е.В., Колесов В.Г., Андреева О.К., Шевченко О.И. Особенности токсической энцефалопатии при хронической ртутной интоксикации и в отдаленном периоде воздействия комплекса токсических веществ у пожарных // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 4. – С. 68–71.
6. Ревенко Е.В., Гнездицкий В.В., Калашникова Л.А. Различия параметров Р300, нейропсихологического профиля и когнитивных нарушений при деменции коркового и подкоркового типов // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 42–53.
7. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 4–8.

Сведения об авторах

Катаманова Елена Владимировна – к.м.н., врач-невролог, заместитель главного врача по лечебной работе клиники АФ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 55-90-70, факс: 8 (3955) 55-40-77; e-mail: imt@irmail.ru)
Константинова Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-невролог, заведующая неврологическим отделением клиники АФ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН

Лахман Олег Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач клиники АФ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН, главный профпатолог Иркутской области, заведующий кафедрой гигиены и профпатологии ИГИУВа (тел.: 8 (3955) 55-43-27)

Брежнева Ирина Анатольевна – врач-психиатр клиники АФ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН