

# Применение современных методов ранней диагностики хронической марганцевой интоксикации

**ФБУН СЗНЦ гигиены и общественного здоровья**

**Зибарев Евгений Владимирович**

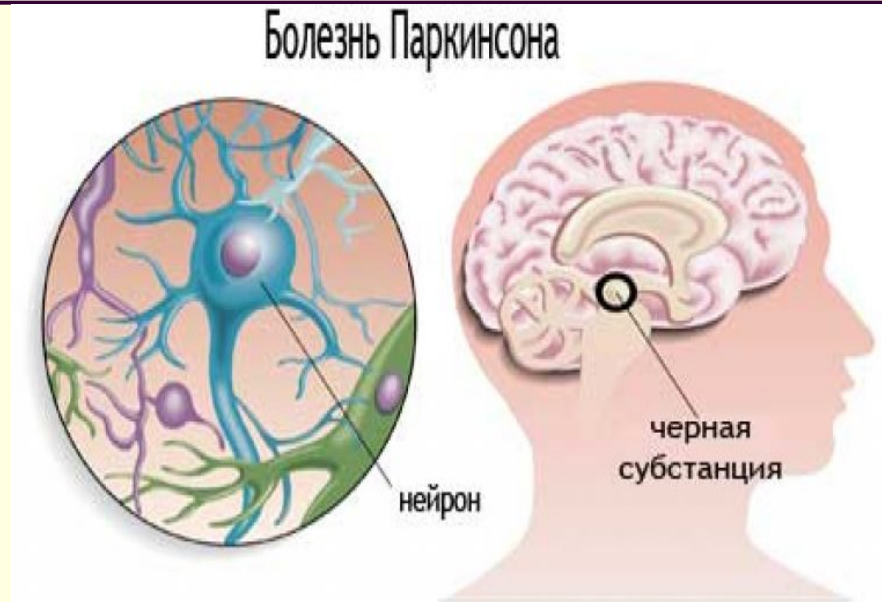
**Чащин Валерий Петрович**

**Национальный институт профессионального здоровья,**

**Норвегия**

**Ингвар Томассен , Даг Эллингсен**

**Болезнь Паркинсона (паркинсонизм)** - хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которая характеризуется преимущественной деструкцией допаминсодержащих нейронов, ведущей к нарушению деятельности базальных ганглиев головного мозга.



Риск развития паркинсонизма в течение жизни составляет 1:40.

Уровень заболеваемости составляет:

- 1% среди взрослого населения в возрасте до 60 лет,
- 5-10% от 60 до 80 лет,
- свыше 20% старше 80 лет.

# Классификация

## **I. Первичный (генуинный или идиопатический)**

- Болезнь Паркинсона
- Ювенильный паркинсонизм

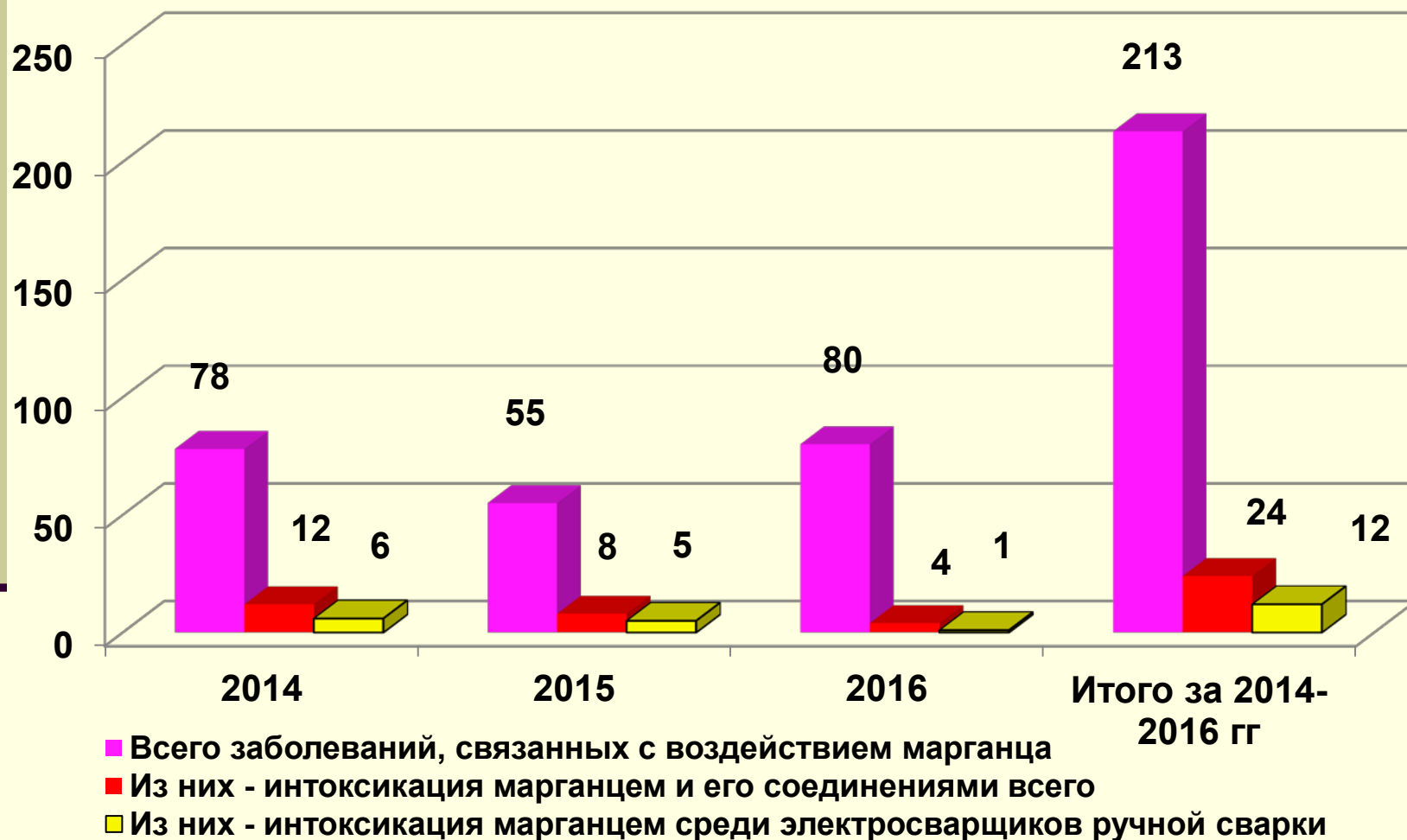
## **II. Вторичный паркинсонизм (симптоматический):**

- Сосудистый
- При наличии объемных образований головного мозга .
- Травматический (при повторных черепно-мозговых травмах)
- Лекарственный
- Токсический (пестициды, гербициды, соединения марганца)

## **III. Паркинсонизм в сочетании с другими нейродегенеративными нарушениями – «плюс паркинсонизм»:**

- Болезнь Альцгеймера
- Кортико-базальная дегенерация

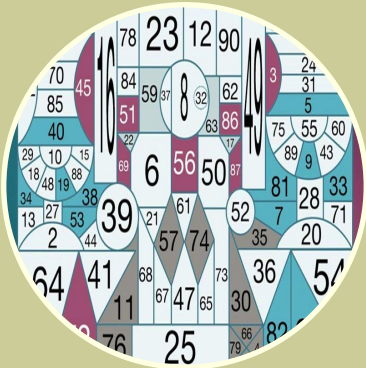
# Профессиональная заболеваемость, вызванная воздействием соединений марганца



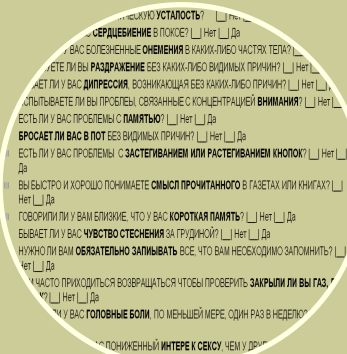
# Стандартное обследование при подозрении на ХМИ

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Общий анализ мочи
- Суточные колебания гликемии крови
- ЭКГ
- Консультация терапевта
- Консультация невролога
- Консультация эндокринолога
- ЭНМГ верхних и нижних конечностей
- ЭЭГ
- Рентгенография ШОП
- МРТ ГМ с контрастированием сосудов

# Новое в диагностике ХМИ



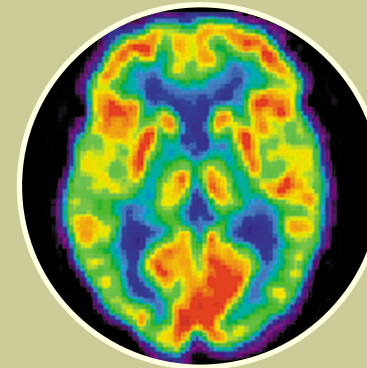
**проведение психоневрологических тестов (на координацию, устойчивость, оценку тремора и когнитивную функцию)**



**оценка результатов симптоматического опросника (анкета из 16 вопросов)**



**определение уровня марганца в крови**



**проведение ПЭТ-сканирования головного мозга (подтверждение диагноза)**

# Объемы исследований

Группа	Первичное исследование		Повторное исследование	
	Включено	Не включено	Включено	Не включено
Сварщики	96	14	63	2 - умерли, 18 – переехали, 5 – болезнь, 8 – отказались
Контрольная группа	96	18	65	15 - переехали, 16 - отказались

# Электросварщики и контрольная группа, включенные в повторное исследование

	Сварщики (N-63) (диапазон)*	Контрольная группа (N-65) (диапазон)*	p-значение
Возраст (лет)	42,7 (26-70)	45,8 (22-70)	0,13
Вес (кг)	82,9 (53,7-120,1)	82,8 (55,7-117,8)	0,99
Образование (лет)	11,7 (7-17)	12,2 (8-19)	0,12
Употребление алкоголя (г/год)	5260 (0-23920)	4610 (0-35360)	0,56
Употребление кофе (кружка/день)	1,0 (0-5)	1,2 (0-6)	0,51
Курильщики (в %)	49,2	55,4	0,48
Сменные рабочие (в %)	31,7	29,2	0,76
Травмы головы (в %)	11,1	10,8	0,95
Месяцы повторного наблюдения	70,8 (59-90)	70,7 (61-80)	0,92

# Психоневрологические тесты

## Тесты для оценки когнитивных функций:

- Тест на скорость мышления, внимание, кратковременную память с помощью символов
  - цифро-символьный тест
  - арифметический тест

## Тесты на координацию движений, устойчивость и тремор (в статике и динамике):

- Тест для оценки точности и скорости движений рук;
- Тест на скорость работы указательного пальца - подсчет количества нажатий (печатаний);
- Тест на координацию и скорость движения пальца стопы;
- Тест для исследования силы сжатия (динамометрия).
- Тест на статическую устойчивость рук;
- Тест для оценки интенсивности и доминантного направления тремора;
- Тест для оценки амплитуды колебания тела в ортостатическом положении;
- Тест для оценки скорости пронации и супинации рук.

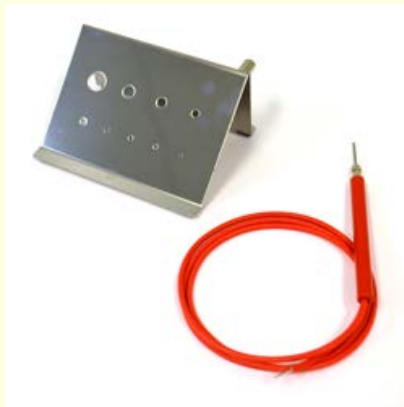
# Тесты на моторику



**Тест для оценки точности и скорости движений рук**



**Тест для исследования силы сжатия (динамометрия)**



**Тест на статическую устойчивость рук**

**- Тест на скорость работы указательного пальца - подсчет количества нажатий (печатаний)**

**- Тест на координацию и скорость движения пальца стопы**

# Компьютерные тесты на моторику CATSYS 2000

---



- Тест для оценки интенсивности и доминантного направления тремора;
- Тест для оценки амплитуды колебания тела в ортостатическом положении;
- Тест для оценки скорости пронации и супинации рук.

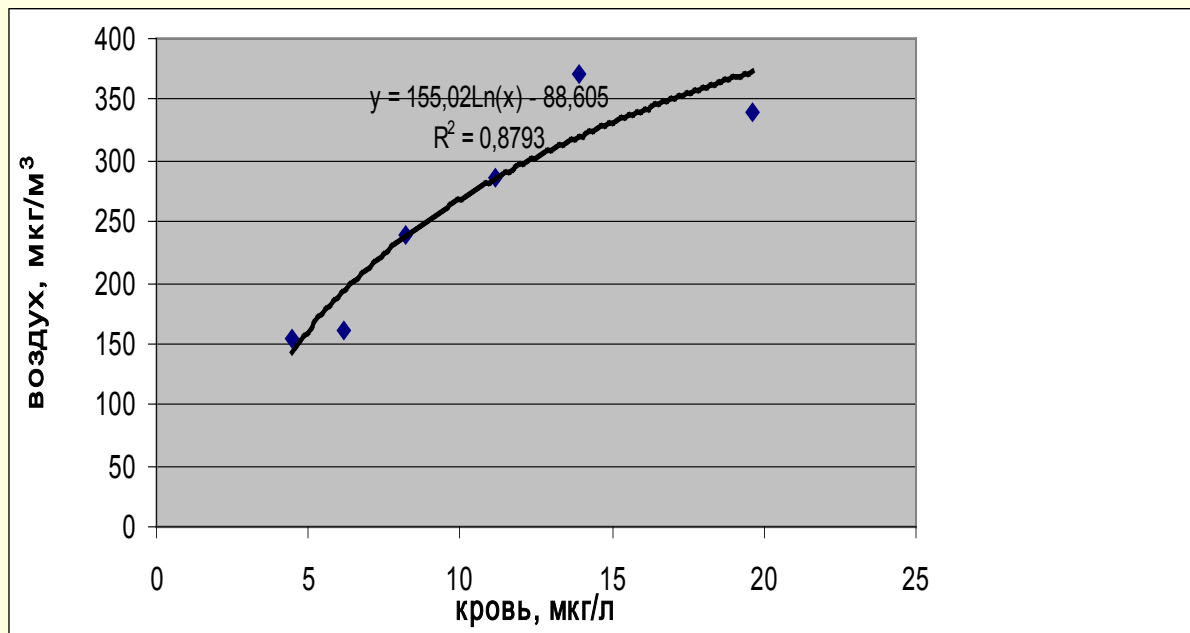
	Сварщики (N-63)#		Контрольная группа (N-65)#	
	Первоначальное исследование (диапазон)	Повторное исследование (диапазон)	Первоначальное исследование (диапазон)	Повторное исследование (диапазон)
Мелкая моторика (s) Доминирующая рука Недоминирующая рука	62.8 (37-96) 66.3 (34-116) <sup>1</sup>	72.2 (49-170) <sup>***</sup> 76.1 (45-145) <sup>1, ***</sup>	64.0 (45-91) 68.6 (48-99)	68.3 (49-115) <sup>**</sup> 74.2 (50-123) <sup>**</sup>
Печатающий палец (по.) Доминирующая рука Недоминирующая рука	46.9 (27-69) 41.7 (26-72)	42.1 (17-57) <sup>***</sup> 39.7 (12-57)	46.5 (27-63) 42.7 (26-59)	44.2 (23-57) <sup>*</sup> 40,5 (28-54) <sup>*</sup>
Ножной тест (по.) Доминирующая нога Недоминирующая нога	44.8 (33-58) 43.3 (29-58)	41.8 (17-59) <sup>1, **</sup> 40.6 (17-56) <sup>1, *</sup>	42.8 (25-62) 41.4 (25-63)	41.2 (25-62) <sup>1</sup> 39.8 (25-55)
Макс.частота (Гц) Доминирующая рука Недоминирующая рука	5.1 (1.0-7.5) <sup>1</sup> 5.2 (1.0-7.5) <sup>1</sup>	7.0 (4.4-7.5) <sup>***</sup> 6.9 (3.8-7.5) <sup>***</sup>	5.4 (1.0-7.5) 5.2 (1.0-7.5) <sup>1</sup>	7.0 (4.9-7.5) <sup>***</sup> 7.0 (4.1-7.5) <sup>***</sup>
Цифровая последовательность Обратная (по.) Прямая (по.) Цифровой символ (по.) Число симптомов <sup>b</sup>	5.9 (4-9) 3.8(1-6) 47.0(20-74) <sup>1</sup> 3.7 (1-13)	5.9 (3-8) 4.2 (2-7) <sup>*</sup> 42.2(15-74) <sup>***</sup> 4.6 (0-14) <sup>1</sup>	5.8 (4-8) 4.1 (3-7) 48.6 (25-72) 3.2(0-14)	6.2(4-9) <sup>**</sup> 4.2(3-7) 43.4 (19-69) <sup>***</sup> 2.6 (0-9) <sup>?</sup>
Динамометр (кг) Доминирующая рука Недоминирующая рука	54.5 (37-71) 51.8 (35-74)	49.1 (20-72) <sup>***</sup> 47.5 (25-70) <sup>***</sup>	54.2 (17-69) 51.8 (16-70)	49.6 (30-64) <sup>***</sup> 46.2 (25-60) <sup>***</sup>
Статистическая устойчивость Доминирующая Время (s) <sup>a</sup> Число <sup>a</sup>	5.4 (0.4-15.6) 120 (5-482)	12.5 (2.3-39.9) <sup>***</sup> 281 (57-1067) <sup>***</sup>	11.9 (0.7-32.0) 191 (13-603)	14.0 (1.1-55.4) 273 (39-907) <sup>***</sup>
Недоминирующая Время (s) <sup>a</sup> Число <sup>a</sup>	7.8 (0.3-34.3) 134 (14-532)	16.8 (2.7-42.6) <sup>***</sup> 295 (80-865) <sup>***</sup>	13.7 (1.0-41.8) 199(28-616)	19.7 (1.6-68.7) <sup>**</sup> 299 (70-959) <sup>***</sup>

	Сварщики (N-63)#		Контрольная группа (N = 65)#	
	Первоначальное исследование (диапазон)	Повторное исследование (диапазон)	Первоначальное исследование (диапазон)	Повторное исследование (диапазон)
<b>CATSYS, Tremor 7.0</b>				
<u>Доминирующая</u>				
Интенсивность (м/с <sup>2</sup> )	0.14 (0.06-0.71) <sup>1</sup>	0.15 (0.07-0.74)	0.14 (0.07-0.46)	0.15 (0.08-0.63)
Центральная частота (Гц)	7.9(5.0-12.6) <sup>1</sup>	6.9(3.4-11.6) <sup>***</sup>	7.4(5.2-10.9)	6.5 (2.7-10.9) <sup>***</sup>
Дисперсия (Гц)	3.2 (0.2-5.4) <sup>1</sup>	3.3 (1.3-4.8)	2.9 (0.2-5.4)	3.0(1.4-5.1)
Гармонический индекс	0.85 (0.68-0.98) <sup>1</sup>	0.90 (0.80-0.96) <sup>***</sup>	0.87 (0.70-0.98)	0.91 (0.81-0.99) <sup>**</sup>
<u>Недоминирующая</u>				
Интенсивность (м/с <sup>3</sup> )'	0.14(0.06-0.54) <sup>1</sup>	0.15 (0.08-0.73)	0.15(0.08-0.45)	0.15 (0.07-0.43)
Центральная частота (Гц)	7.8 (4.5-12.6) <sup>1</sup>	6.9 (1,0-11,3) <sup>**</sup>	7.9 (5.0-12.3)	6.9 (2.9-11.3) <sup>***</sup>
Дисперсия (Гц)	3.5 (0.2-6.1) <sup>1</sup>	3.5 (0.9-5.0)	3.0 (0.2-4.9)	3.4(1.3-4.9) <sup>*</sup>
Гармонический индекс	0.84 (0.64-0.98) <sup>1</sup>	0.89 (0.80-0.98) <sup>***</sup>	0.85 (0.70-0.97)	0.89 (0.78-0.96) <sup>**</sup>
<b>CATSYS, наклоны</b>				
<u>Нормальное состояние</u>				
Поперечное (мм)	2.6(1.1-5.4) <sup>1</sup>	2.7(0.4-5.8)	2.7(1,1-6.9)	3.0 (1.3-7.1)
Саггитальное (мм):	3.2(1.4-14.3) <sup>1</sup>	3.4(0.7-8.4)	3.6(1.9-9.7)	4.0(2.0-12.2)
Средний наклон (мм) <sup>b</sup>	4.6(2.1-15.6) <sup>1</sup>	4.7(0.9-9,8)	5.0 (2.7-11.2)	5.6(2.8-12.8) <sup>*</sup>
Интенсивность (мм) <sup>b</sup>	3.6(1.9-7.2) <sup>1</sup>	3.4(0.5-7.8)	3.9 (1.8-10.4)	4.4(2.2-15.5)
Скорость наклона (мм/с) <sup>a,b</sup>	8.5(4.8-20.6) <sup>1</sup>	8.1 (1.1-20.7)	9.7(4.9-23.2)	9.9(5.1-18.8)
Область наклона (мм <sup>2</sup> ) <sup>a,b</sup>	173(37-584) <sup>1</sup>	159(6-957) <sup>1'</sup>	222(67-1328)	255(77-1832)

# Симптоматический опросник

- ИСПЫТЫВАЕТЕ ЛИ ВЫ ХРОНИЧЕСКУЮ **УСТАЛОСТЬ**?  Нет  Да
- ВОЗНИАЕТ ЛИ У ВАС **СЕРДЦЕБИЕНИЕ** В ПОКОЕ?  Нет  Да
- БЫВАЮТ ЛИ У ВАС БОЛЕЗНЕННЫЕ **ОНЕМЕНИЯ** В КАКИХ-ЛИБО ЧАСТЯХ ТЕЛА?  Нет  Да
- ЧУВСТВУЕТЕ ЛИ ВЫ **РАЗДРАЖЕНИЕ** БЕЗ КАКИХ-ЛИБО ВИДИМЫХ ПРИЧИН?  Нет  Да
- БЫВАЕТ ЛИ У ВАС **ДИПРЕССИЯ**, ВОЗНИКАЮЩАЯ БЕЗ КАКИХ-ЛИБО ПРИЧИН?  Нет  Да
- ИСПЫТЫВАЕТЕ ЛИ ВЫ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ **ВНИМАНИЯ**?  Нет  Да
- ЕСТЬ ЛИ У ВАС ПРОБЛЕМЫ С **ПАМЯТЬЮ**?  Нет  Да
- **БРОСАЕТ ЛИ ВАС В ПОТ** БЕЗ ВИДИМЫХ ПРИЧИН?  Нет  Да
- ЕСТЬ ЛИ У ВАС ПРОБЛЕМЫ С **ЗАСТЕГИВАНИЕМ ИЛИ РАСТЕГИВАНИЕМ КНОПОК**?  Нет  Да
- ВЫ БЫСТРО И ХОРОШО ПОНИМАЕТЕ **СМЫСЛ ПРОЧИТАННОГО** В ГАЗЕТАХ ИЛИ КНИГАХ?  Нет  Да
- ГОВОРИЛИ ЛИ У ВАМ БЛИЗКИЕ, ЧТО У ВАС **КОРОТКАЯ ПАМЯТЬ**?  Нет  Да
- БЫВАЕТ ЛИ У ВАС **ЧУВСТВО СТЕСНЕНИЯ** ЗА ГРУДИНОЙ?  Нет  Да
- НУЖНО ЛИ ВАМ **ОБЯЗАТЕЛЬНО ЗАПЫИВАТЬ** ВСЕ, ЧТО ВАМ НЕОБХОДИМО ЗАПОМНИТЬ?  Нет  Да
- ВАМ ЧАСТО ПРИХОДИТСЯ ВОЗВРАЩАТЬСЯ ЧТОБЫ ПРОВЕРИТЬ **ЗАКРЫЛИ ЛИ ВЫ ГАЗ, ДВЕРЬ, ЗАМОК**?  Нет  Да
- БЫВАЮТ ЛИ У ВАС **ГОЛОВНЫЕ БОЛИ**, ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ, ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ?  Нет  Да
- КАК ВЫ ДУМАЕТЕ, У ВАС ПОНИЖЕННЫЙ **ИНТЕРЕ К СЕКСУ**, ЧЕМ У ДРУГИХ ЛЮДЕЙ ВАШЕГО ВОЗРАТА?  Нет  Да

# Статистическая зависимость между содержанием марганца в цельной крови и содержанием марганца в воздухе рабочей ЗОНЫ



# Результаты тестов

п/п	№ Тесты	Рекомендуемый показатель		Результат обследовани я
		Доминантная	Не доминантная	
<b>Тесты на координацию движений, устойчивость и тремор</b>				
1.	Тест для оценки статической устойчивости рук •Количество касаний •Время касаний (секунд)	212 13,3	221 15,4	
2.	Тест для оценки интенсивности и доминантного направления тремора •Интенсивность тремора •Центральная частота •Частотная дисперсия •Индекс гармоничности	0,13 7,2 2,8 0,87	0,14 7,9 3,0 0,86	
3.	Тест для оценки точности и скорости движений рук (в секундах)	68,5	73,0	
4.	Тест на скорость работы указательного пальца	44,5	41,5	
5.	Тест для оценки амплитуды колебания тела в ортостатическом положении •Поперечное качание (мм) •Область качания (мм <sup>2</sup> ) •Средний размах качания (мм) •Сагиттальное качание (мм) •Скорость качания (мм/с)	С отк р глаз ами 2,7 228 5,3 3,7 10,0	С закр ыт ыми глаз ами 3,1 319 5,6 4,0 13,6	
6.	Тест для оценки скорости пронации/супинации рук (количество касаний за 1 секунду)	5,7	5,4	
7.	Тест для исследования силы сжатия (динамометрия)	51,7	49,0	
8.	Тест на координацию и скорость движения пальца стопы (количество нажатий за 10 секунд)	41,4	39,4	

# Результаты тестов

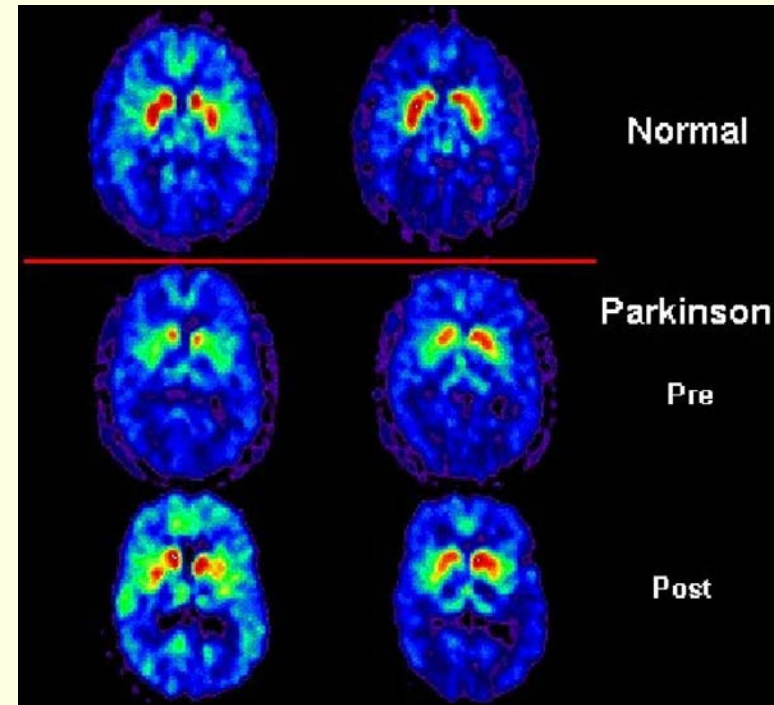
№ п/п	Тесты, вопросник, кровь	Рекомендуемый показатель		Результат обследования
		Доминантная	Не доминантная	
<b>Тесты для оценки когнитивных функций</b>				
9.	Тест на скорость мышления, внимание, кратковременную память с помощью символов (количество)	43,1		
10.	Тест на внимание и кратковременную память с помощью цифр •Счет вперед (количество) •Счет обратно (количество)	5,6 3,9		
<b>Симптоматический вопросник и исследование крови</b>				
12.	Симптоматический вопросник	Положительные ответы на 50% вопросов и более		
13.	Содержание марганца в крови	14 мкг/л		

# ПЭТ-сканирование головного мозга

**ПЭТ-сканирование** - метод неинвазивного лучевого изучения важнейших биохимических процессов и физиологических функций ЦНС.

**ПЭТ-сканирование** позволяет оценить:

- метаболизм глюкозы, аминокислот, жирных кислот,
- мозговой кровоток,
- проницаемость гематоэнцефалического барьера,
- активность различных ферментов,
- синтез и метаболизм нейротрансмиттеров,
- плотность рецепторов и экспрессию генов.



# Методы исследования при ПЭТ-сканировании

---

- **Исследование дофаминергической системы (три группы РФП):**
  - РФП для изучения метаболизма дофамина ( $^{18}\text{F}$ -ДОРА);
  - РФП для определения активности транспорта дофамина;
  - РФП для оценки плотности дофаминовых рецепторов.
- **Исследование опиоидных рецепторов:**  
( $^{11}\text{C}$ -дипренорфин).
- **Исследование бензодиазепиновых рецепторов**
- **Исследование ГАМК-рецепторов ( $^{11}\text{C}$ -ПК11195)**
- **Исследование метаболизма глюкозы:  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.**

# Материалы и методы при исследовании метаболизма глюкозы

- РФП -  $^{18}\text{F}$ -ФДГ;
- Томограф Ecat Exact 47 и Ecat Exact HR+ (Siemens);
- Доза РФП 150–210 МБк (100 МБк на 1 м поверхности тела);
- Для коррекции неравномерности поглощения излучения проводили трансмиссионное сканирование в течение 10 мин;
- Световой и звуковой режим – за 20 мин до и после введения РФП;
- Сканирование головного мозга начинали через 30–35 мин после введения РФП и продолжали в течение 20 мин в статическом режиме.
- Послойные срезы получали толщиной 0,5 см в трех проекциях (коронарной, трансаксиальной, сагиттальной).

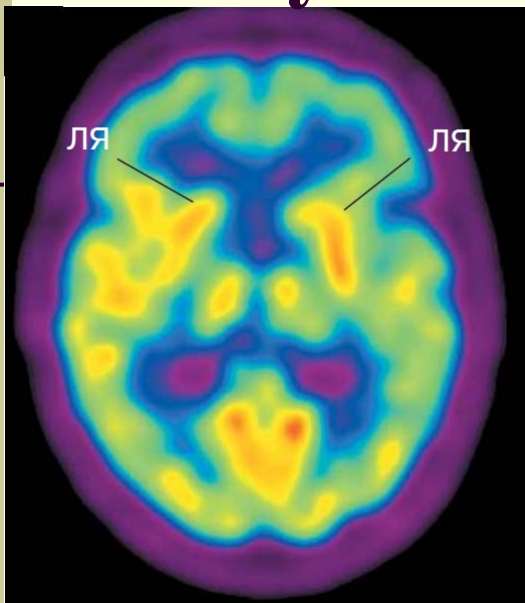
# Объекты и объемы исследования

№	Группы	Количество
1	Пациенты с диагнозом болезнь Паркинсона	8
2	Пациенты с диагнозом хроническая марганцевая интоксикация	8
3	Контрольная группа	8

# Критерии диагностики

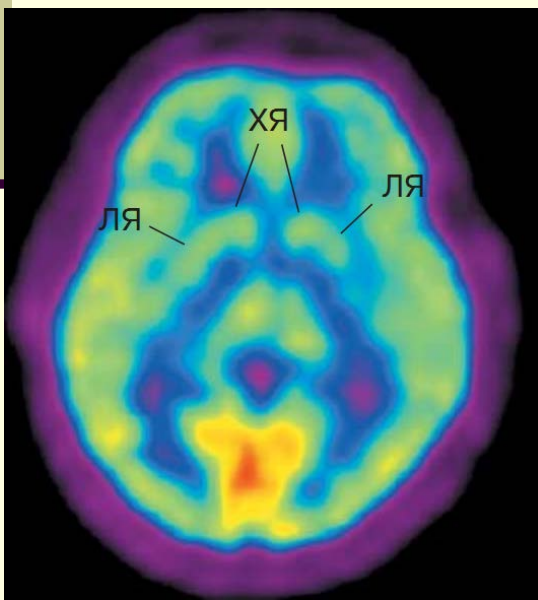
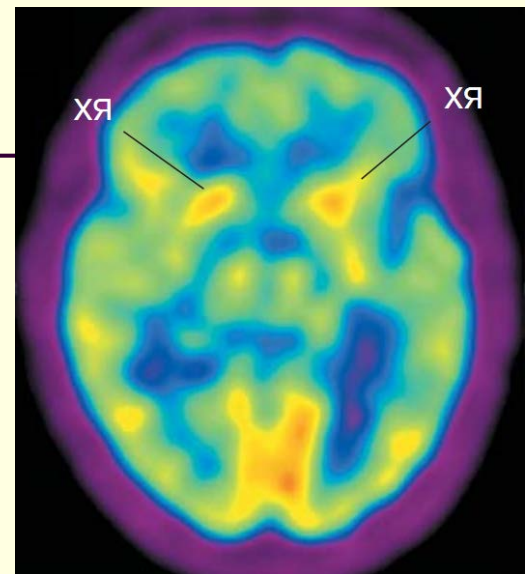
Группа	Метаболизм лентикулярных ядер, хвостатого ядра	Гипометаболизм в других отделах головного мозга	Количество дофаминергических окончаний
<b>болезнь Паркинсона</b>	Не изменен или увеличен	В коре головного мозга мозаичного характера	Уменьшается количество пресинаптических дофаминергических окончаний + уменьшается количество переносчика дофамина
<b>хроническая марганцевая интоксикация</b>	Уменьшен	В области мозжечка, в коре лобных долей, в головках хвостатых ядер	Уменьшается количество постсинаптических дофаминергических окончаний

# Визуализация ПЭТ-сканирования



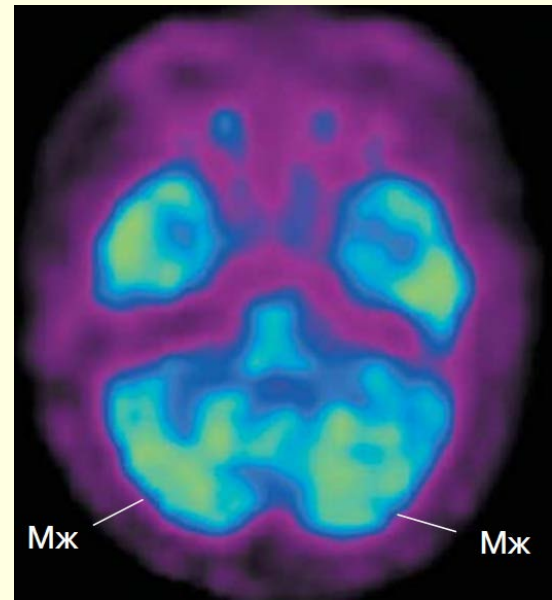
## Болезнь Паркинсона

метаболизм повышен в  
лентигулярных ядрах  
(ЛЯ) и головках  
хвостатых ядер (ХЯ)



## Хроническая марганцевая интоксикация

гипометаболизм в  
лентигулярных ядрах  
(ЛЯ), головках хвостатых  
ядер (ХЯ), мозжечке  
(МЖ)



---

**Благодарю  
за внимание!**