

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

Иркутская государственная медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ

Сложные вопросы диагностики и лечения профессиональных нейроинтоксикаций

Докладчик: Лахман О.Л., директор института, зав.кафедрой
профпатологии и гигиены, главный профпатолог Минздрава Иркутской
области, профессор РАН, д.м.н., профессор

Ялта, 2018г.

Проблема химической безопасности

- !** В мировом сообществе затраты на химическую продукцию до 2020г. составят 2трл.\$ в год и превысят затраты на рынке телекоммуникаций
- !** В мире в промышленной сфере и сельском хозяйстве выпускается, используется до 100тыс.химических соединений, 15тыс. из которых являются потенциальными токсикантами
- !** Примерно 25% применяемых во всем мире химических соединений при воздействии на людей способны повредить человеческий мозг
- ?** По официальной статистике удельный вес хронических интоксикаций в структуре профессиональной заболеваемости в России составляет 1,4%, что не соответствует действительности

Химические соединения, вызывающие токсическое поражение нервной системы

- | | |
|--|--|
| 1. Металлы и металлоиды | Hg;Pb;Co;Mn;Ta; As;Sb |
| 2. Металлоорганические соединения | тетраэтилсвинец,
тетраметилсвинец
уксусномалоновокислый
таллий и др. |
| 3. Неорганические соединения | CO; CS; HCN; AsH₃; SbH₃; HS |
| 4. Органические соединения | Углеводороды, пестициды,
растворители, хлорорганика,
диоксины и их производные,
спирты и т.д. |

Всего свыше 100,0 тыс. наименований химических соединений, из них 25% непосредственно влияют на ЦНС

**Свойство химических веществ,
действуя на организм
вызывать нарушения
структуры и/или функций
нервной системы, называется
нейротоксичностью**

Проблема, которую необходимо было решить, как в теоретическом, так и в нормативно-законодательном плане это проблема

отдаленных последствий нейроинтоксикации

Эта проблема пока более или менее четко решена для острых случаев отравлений (см. Приказ МЗ РФ № 192 от 27.06.97г. "О травмах и отравлениях")

Однако для случаев, связанных с хроническим действием химических соединений, какого-либо нормативного определения отдаленных последствий и возможного временного интервала их проявления до настоящего времени нет

Отдаленные последствия нейроинтоксикации –

нарушения состояния здоровья, проявляющиеся через 1 год и более после прекращения острого или хронического контакта с химическим соединением и, как правило, имеющие медленно-прогредиентное течение

Токсическая энцефалопатия –

**диффузное органическое поражение
головного мозга, развивающееся в
результате острой или хронической
интоксикации, и проявляющееся
комплексом психических и
неврологических нарушений**

Нерешённые вопросы

- ?** Остаются недостаточно изученными особенности клинической картины и основные патогенетические звенья формирования и прогрессирования токсической энцефалопатии при профессиональных нейроинтоксикациях от воздействия различных химических веществ.
- ?** Отсутствуют унифицированные экспериментальные биомодели отдаленных последствий нейроинтоксикаций при воздействии нейротропных веществ разной химической природы.
- ?** Недостаточно разработаны вопросы ранней диагностики профессиональных хронических нейроинтоксикаций и дифференциально-диагностические аспекты токсических поражений мозга и периферических нервов.

Методы исследования

Гигиенические и физико-химические

- анализ загрязнения воздуха нейротропными веществами
- оценка риска неблагоприятного воздействия факторов производственной среды
- анкетирование и обработка данных РООС

Клинические

- оценка клинического статуса организма стажированных рабочих и больных с экспериментально-психологическим, **нейропсихологическим тестированием**

Нейрофизиологические

- оценка состояния центральной и периферической нервной системы по данным компьютерной ЭЭГ с топографическим картированием и электронейромиографии с регистрацией соматосенсорных вызванных потенциалов (в том числе и у экспериментальных животных)
- ультразвуковая доплерография сосудов

Биохимические

- изучение липидного и белкового обмена, процессов ПОЛ и АОС, **особенностей нейромедиации (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин) в мозге и в сыворотке крови, возможных предикторов повреждения нервной ткани (нейронспецифическая енолаза), показателей, характеризующих состояние системы биотрансформации ксенобиотиков (в эксперименте и у лиц, подвергшихся воздействию токсических факторов)**

Методы исследования

Иммунологические

- **определение аутоантител к антигенам нервной ткани**, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови рабочих с признаками токсического воздействия.

Токсикологические

- моделирование токсической (ртуть, винилхлорид) энцефалопатии, **в т.ч. эффекты на 1 и 2 поколение, моделирование нейроинтоксикаций на фоне гипоксии**
- определение структуры поведения животных и психоэмоционального напряжения в тестах открытое поле, крестообразный лабиринт, вращающийся стержень
- исследование когнитивной функции методом выработки условного пищедобывательного рефлекса

Морфологические

- морфометрия нервной ткани, гистохимия, иммуногистохимия – виментин, S-100, глиальный кислый протеин, нейронспецифическая енолаза и др.
- электронная микроскопия различных отделов нервной ткани экспериментальных животных

Статистические

- параметрические и непараметрические методы

Объекты исследования

1. Производства ВХ и ПВХ, хлора и каустика ртутным методом на ОАО «Саянскхимпласт»; эпилхлоргидрина на ООО «Усольехимпром»; метанола, бутиловых спиртов, метиламинов на ОАО «Ангарская нефтехимическая компания»

2. Углубленный медицинский осмотр 174/79 работников ЭПХГ, 216/123 – каустика, 279/166 – ВХ и ПВХ

3. Стационарное обследование:

- стажированные работники производства ВХ ОАО «Саянскхимпласт» – I группа (n=38);
- стажированные работники производства ВХ с подозрением на профинтоксикацию – II группа (n=7);
- стажированные работники производства каустика ОАО «Саянскхимпласт» – III группа (n=38);
- стажированные работники производства каустика с подозрением на профессиональную ХРИ – IV группа (n=9);
- больные с установленным диагнозом ХРИ, ОАО «Саянскхимпласт» - V группа (n=17);
- больные в отдаленном периоде ХРИ ООО «Усольехимпром» - VI группа (n=55);
- пожарные с профинтоксикацией КТВ – VII группа (n=11);
- контрольная группа - VIII группа (n=30);

Основные химические загрязнители воздуха рабочей зоны

Производство каустика - **ртуть** (I класс опасности)

Производство ПВХ - **винилхлорид, дихлорэтан** (II класс опасности)

Производство ЭПХГ - **хлористый аллил, эпихлоргидрин** (II класс опасности)

Содержание основных поллютантов в воздухе рабочей зоны

1987 - 1992г.г. **Ртуть** - до 20 ПДК

1977 - 2000г.г. **ВХ** - до 3 ПДК

1995 - 2000г.г. **ХА** - до 10 ПДК

1995 - 2000г.г. **эпхг** - до 1.8 ПДК

} Высокий и средний профессиональный риск по химическому фактору

В настоящее время содержание химических веществ в воздухе рабочей зоны находится на уровне гигиенических нормативов и ниже, или незначительно превышает их

} малый профессиональный риск по химическому фактору

П Л А Н

мероприятий по реализации в 2016 - 2020 годах Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года

Наименование мероприятия	Срок исполнения	Ответственный исполнитель	Вид документа	Ожидаемый результат
Совершенствование механизмов выявления профессиональных заболеваний в начальной стадии развития, включая: <ul style="list-style-type: none">установление критериев оценки ранних признаков профессионального заболевания;повышение оснащенности центров профпатологии и увеличение числа специалистов профпатологов	2016 - 2020 годы	Минздрав России, Минтруд России, Роспотребнадзор, Фонд социального страхования Российской Федерации, органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации	правовой акт федерального органа исполнительной власти, правовой акт субъекта Российской Федерации	<ul style="list-style-type: none">качественное наблюдение за состоянием здоровья работников;повышение уровня выявляемости профессиональных заболеваний в начальных стадиях развития

**Указ Президента РФ от 7 мая 2018г.
«О национальных целях и стратегических
задачах развития Российской Федерации на
период до 2024года»**

**Правительству РФ обеспечить достижение
следующих национальных целей развития РФ на
период до 2024 года:**

- внедрение инновационных медицинских технологий, включая систему ранней диагностики и дистанционный мониторинг состояния здоровья пациентов.**

Диагностика ранних проявлений профессиональных нейроинтоксикаций

В настоящее время большое внимание уделяется изучению формирования нарушений в психической сфере (ПС) у работников химических предприятий, работающих в контакте с нейротропными ядами. Это обусловлено тем, что в результате улучшения условий труда и снижения концентраций токсических веществ в воздухе рабочей зоны, в клинической картине профессиональных интоксикаций преобладают латентные формы, затрудняющие дифференциальную диагностику с другими нейроинтоксикациями и заболеваниями ЦНС, протекающими с астено-вегетативным синдромом и расстройствами в ПС, которые чаще всего диагностируются только с помощью психологического исследования.

Диагностика ранних проявлений профессиональных нейроинтоксикаций

С 01.01.2012г. Приказ Минздравсоцразвития России № 302н от 12.04.2011г. «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (ПМО) (обследований) работников, занятых на тяжёлых работах и работах с вредными и (или) опасными условиями труда» обязывает включение медико-психологического тестирования в план ПМО.

Психологическое тестирование теперь необходимо проводить при воздействии нейротоксикантов: ртути и её соединений, сероуглерода, алифатических и ароматических спиртов, метанола, ароматических углеводородов. В то же время, к сожалению, до настоящего времени упор при решении экспертных вопросов делается на клинику неврологических расстройств (жалобы, анамнез), чего чаще всего бывает недостаточно.

Диагностика ранних проявлений профессиональных нейроинтоксикаций

На современном этапе развития профпатологии не существует «универсального» признака, который бы позволил выявлять изменения в психической сфере у стажированных работников с начальными проявлениями нейроинтоксикаций при хроническом воздействии нейротропных веществ.

Возможное решение проблемы заключается в применении методов многомерной статистики для поиска совокупности информативных психологических показателей, которые в их сложной взаимосвязи будут указывать на ранние признаки нейроинтоксикации.

Диагностика ранних проявлений профессиональных нейроинтоксикаций

Однако до настоящего времени не разработаны единые подходы в диагностике поражения мозга на ранней стадии нейроинтоксикации, сопровождающейся нарушением высших психических функций. Необходимость в разработке и внедрении адекватных методов диагностики обоснована тем, что когнитивные нарушения вносят значительный вклад в клиническую картину профессиональных нейроинтоксикаций. Эти расстройства могут серьёзно изменять многие виды ежедневной активности, снижать качество жизни пациентов, затруднять адаптацию к хроническому заболеванию, процесс реабилитации. Между тем, наличие мозговой дисфункции, даже в минимальных объёмах, является фактором риска развития более тяжёлых церебральных расстройств, отягощает прогноз развития заболевания.

Диагностика ранних проявлений профессиональных нейроинтоксикаций

В связи с указанным, требуется совершенствование методов диагностики, которые позволят выявлять начальные проявления профессиональной интоксикации, сформировать группы риска её развития, что послужит актуальной мерой профилактики токсико-химических поражений мозга. К таким методам следует отнести медико-психологическое и нейропсихологическое тестирование.

**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В ГРУППАХ СТАЖИРОВАННЫХ
РАБОТНИКОВ И ПАЦИЕНТОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ
НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЯМИ В 2009-2011 г.г и 2015-2017 г.г.
(на 100 обследованных)**

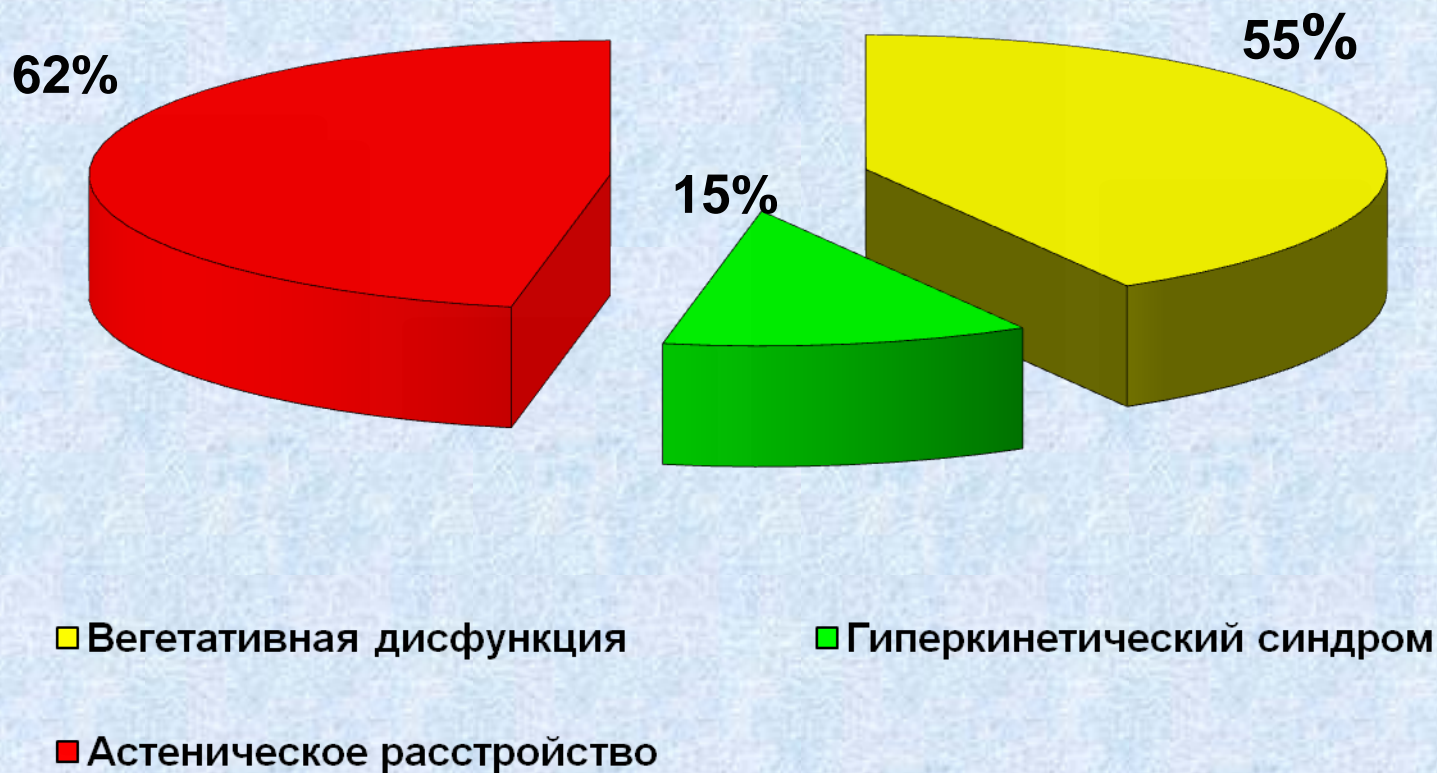
Наименование синдрома	I гр. ВХ	III гр ртуть	V гр ХРИ Саянск	VI гр ХРИ Усолье	VII гр КТВ
Вегетативная дисфункция	<u>57,9</u> 46,7	<u>50,0</u> 57,4	<u>58,8</u> 70,5	<u>68,6</u> 54,5	<u>50,0</u> 45,6
Астеническое расстройство	<u>47,3</u> 51,1	<u>66,6</u> 70,2	<u>70,5*</u> 11,8	<u>2,8</u> 1,8	<u>12,5</u> 0
Когнитивные нарушения:	-	-	-	<u>56,4</u>	<u>62,5</u>
- легко выраженные	<u>31,6</u> 26,7	<u>22,2</u> 23,4	<u>52,9</u> 64,7	<u>92,7*</u> <u>22,8</u> 18,2	<u>100*</u> <u>13,5</u> 36,3*
- умеренно выраженные	-	-	<u>0</u> 23,5*	<u>65,7</u> 72,7	<u>37,5</u> 45,5
- выраженные	-	-	-	<u>0</u> 1,8*	<u>12,5</u> 18,2

Наименование синдрома	I гр. ВХ	III гр ртуть	V гр ХРИ Саянск	VI гр ХРИ Усолье	VII гр КТВ
Орг.эмоционально-лабильное расстройство	-	<u>5,5</u> 6,4	<u>23,5</u> 64,7*	<u>28,6</u> 16,4	<u>0</u> 27,4*
Органическое расстройство личности	-	-	<u>11,8</u> 23,5	<u>65,7</u> 80,0*	<u>62,5</u> 72,7*
Эмоционально-волевые нарушения:	-	-	-	<u>62,8</u> 92,7*	<u>50</u> 81,8*
- легко выраженные	-	<u>11,1</u> 6,4	-	<u>8,6</u> 0	-
- умеренно-выраженные	-	<u>0</u> 6,4*	-	<u>45,7</u> 65,5*	<u>37,5</u> 36,3
- выраженные	-	-	-	<u>8,6</u> 27,3*	<u>12,5</u> 45,5

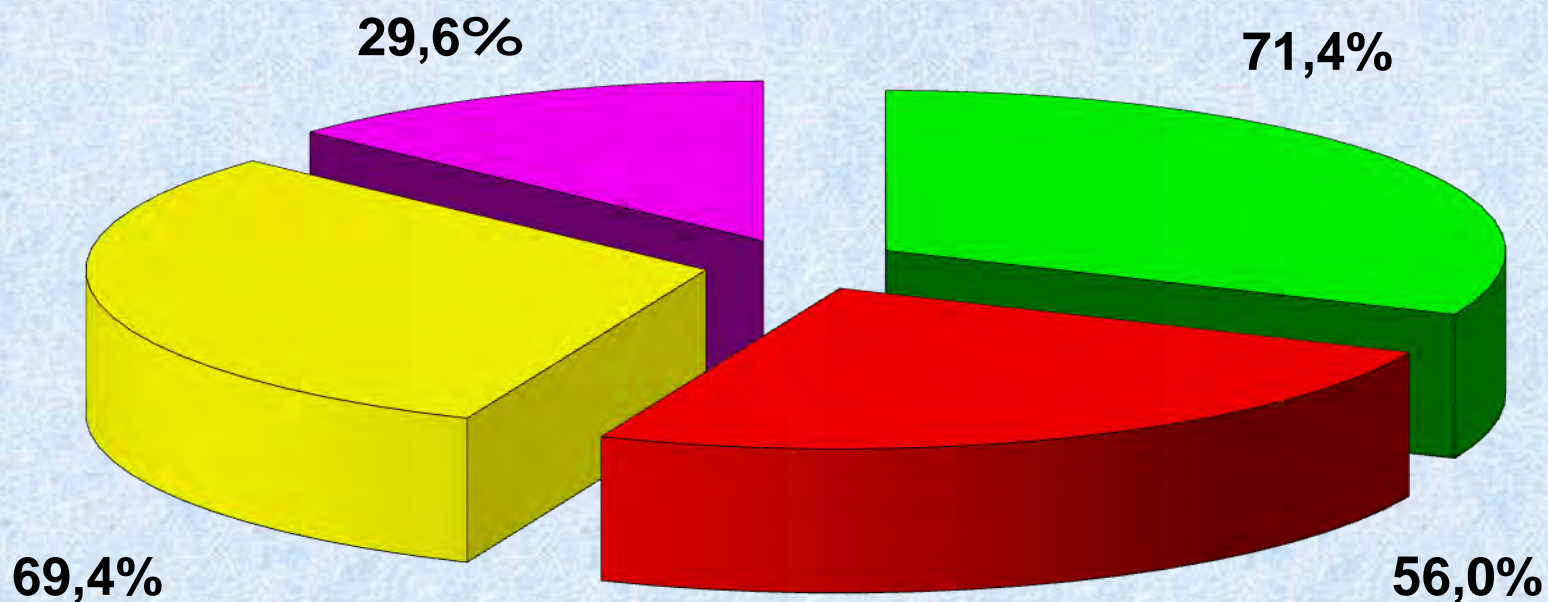
Наименование синдрома	I гр. ВХ	III гр ртуть	V гр ХРИ Саянск	VI гр ХРИ Усолъе	VII гр КТВ
Дрожательный гиперкинез	-	<u>5,5</u> 6,4	<u>5,9</u> 58,8*	<u>25,7</u> 23,6	-
Токсическая энцефалопатия -нач.проявлен.	-	-	<u>0</u> 64,7*	<u>8,6</u> 5,4	-
-умер.выражен.	-	-	<u>5,9</u> 23,5	<u>57,1</u> 61,8	<u>54,5</u> 75
- выраженная	-	-	-	<u>2,8</u> 2,8	-

Наименование синдрома	I гр. ВХ	III гр ртуть	V гр ХРИ Саянск	VI гр ХРИ Усолье	VII гр КТВ
Вестибуло-координат. с-м: -легко выражен.	-	<u>0</u> 5,5*	-	<u>22,8</u> 21,8	<u>25</u> 18,2
-умеренно выраженное	-	-	-	<u>2,8</u> 27,3*	<u>25</u> 27,4
Эпилептиформный синдром	-	-	-	<u>5,7</u> 9,1	<u>0</u> 9,1
Полиневропатия конечностей	-	-	<u>0</u> 11,8	-	<u>75</u> 81,8

НАЧАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЙ



КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ



■ Органическое расстройство личности

■ Мозжечковая атаксия

■ Дрожательный гиперкинез

■ Эпилептиформный синдром

Динамика состояния психоэмоциональной и когнитивной сфер у работников химической промышленности (2009-2011 г. – 1 период; 2015-2017 г. - 2 период) в условиях стационара клиники

Достоверно значимые показатели ($p < 0,05$), характеризующие эмоциональную и когнитивную сферы у:

➤ **стажированных работников ОАО «Саянскхимпласт», работающих в производствах винилхлорида:** концентрация внимания;

➤ **работающих в производстве винилхлорида с подозрением на профессиональную интоксикацию:** концентрация внимания, уровни депрессии, астенического состояния, ипохондричности, эмоциональной лабильности, психастении и аутизации личности (1,2,3,6,7,8 шкалы СМИЛ);

➤ **стажированных работников ОАО «Саянскхимпласт», работающих в производстве каустика:** концентрация и продуктивность внимания; уровни ипохондрии, депрессии, эмоциональной лабильности, ригидности аффекта, интроверсии (1,2,3,6,0 шкалы СМИЛ);

➤ **стажированных работников ОАО «Саянскхимпласт», работающих в производстве каустика, с подозрением на ХРИ:** продуктивность внимания, уровни астенического состояния, тревожности, аутизации личности (8 - шкала СМИЛ);

Динамика состояния психоэмоциональной и когнитивной сфер у работников химической промышленности (2009-2011г. – 1 период; 2015-2017 г. - 2 период) в условиях стационара клиники

Достоверно значимые показатели при $p < 0,05$, характеризующие эмоциональную и когнитивную сферы у:

- **пациентов с установленным диагнозом ХРИ (ОАО «Саянскхимпласт»):** объемы концентрации, продуктивности внимания; уровни депрессии, тревожности, астенического состояния, уровни шкал СМИЛ: 1 - ипохондрия, 2 – депрессия, 3 - эмоциональная лабильность, 4 - импульсивность, 7 – психастения, 8 -шизоидность, 0 - интроверсия;
- **пациентов в отдаленном периоде ХРИ (ООО «Усольехимпром»):** объемы концентрации, продуктивности внимания, оперативной памяти, уровень коэффициента невербального интеллекта; уровни астенического состояния, депрессии;
- **у пожарных в отдаленном периоде воздействия комплекса токсических веществ:** продуктивность внимания, оперативная память, невербальный интеллект, уровни депрессии, личностной тревожности, астенического состояния.

Статистически значимые изменения обобщенных средних нейропсихологических показателей, характеризующих состояние высших психических функций обследованных, Me (Q1-Q3)

Показатели	I группа (n=38)	III группа (n=38)	V группа (n=17)	VI группа (n=55)	VII группа (n=11)	Группа контроля (n = 30)
Общее количество тестов	4,2(4-4,5) ^{5,6,7}	4,28(3,94,6) ^{5,6,7}	7,72(6,5-8,3) ^к	16,46(14,5-18) ^{5,к}	18,4(17-19) ^{5,к}	4,94(4-5,7)
Общее количество баллов	8,9(8,2-9,2) ^{5,6,7,к}	9,40(9-10) ^{5,6,7,к}	14,1(23-14,9) ^к	23,1(20-26) ^{5,7}	26,8(23-30) ^{5,к}	6,21(5,8-6,8)
Относительная выраженность	0,45(0,3-0,52) ^{6,7}	0,47(0,2-0,6) ⁷	0,70(0,5-1)	1,16(0,9-1,3) ⁵	1,3(1-1,7) ^{5,к}	0,31(0,2-0,4)

Примечание: $p_{\text{дис}}$ – ANOVA Краскела – Уоллиса; ^{5,6,7} – различия достоверны ($p < 0,01$) по сравнению с группой V, VI, VII группами U – критерий Манна-Уитни; ⁵- различия достоверны ($p < 0,0002$) по сравнению с группой V, U – критерий Манна-Уитни; ⁷- различия достоверны ($p < 0,0003$) по сравнению с VII группой, ^к - различия достоверны ($p < 0,00001$) по сравнению с группой контроля, U – критерий Манна-Уитни.

Достоверных различий между обобщенными показателями состояния высших психических функций (ВПФ) среди стажированных пациентов и стажированных пациентов с подозрением на профессиональную интоксикацию (I, II и III, IV группами) не выявлено. При сравнении данных показателей между пациентами с профессиональными нейроинтоксикациями (V, VI, VII группы), достоверно хуже были все три обобщенных показателя состояния ВПФ у пациентов в отдаленном периоде интоксикаций (VI, VII группы)

Информативные нейропсихологические показатели

В результате проведенного дискриминантного анализа выявлено сочетание наиболее информативных нейропсихологических показателей (с максимальной точностью прогноза до 87%), позволяющих отождествлять формирование когнитивных нарушений с фактом длительного воздействия паров металлической ртути на организм работников, занятых в производстве каустической соды и хлора методом ртутного электролиза.

Информативные показатели дискриминантного анализа больных с хронической ртутной интоксикацией и стажированных пациентов в контакте с ртутью, без признаков интоксикации

№	Показатели (баллы)	F включения	p
1	долговременная память	50,1	0,0008
2	зрительная память	40,1	0,001
3	тройной счет	36,0	0,001
4	показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в активном плане)	32,5	0,002
5	динамический праксис	32,4	0,002
6	показатель предметного гнозиса – пальцевой	25,7	0,003
7	показатель аналитико-синтетического мышления	23,5	0,004
8	показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане)	16,5	0,009
9	арифметический счет (простые счетные операции)	9,5	0,02
10	пространственный праксис	9,1	0,02
11	показатель предметного гнозиса – узнавание перечеркнутых изображений	8,3	0,03
12	показатель предметного гнозиса – узнавание наложенных изображений	7,1	0,04

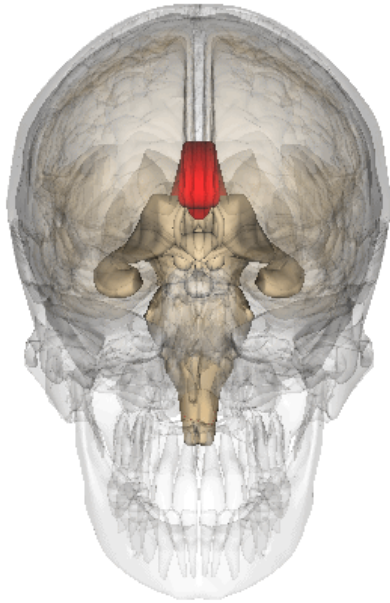
Психологические критерии прогрессирования хронической ртутной интоксикации по результатам дискриминантного анализа

Отдаленный период хронической ртутной интоксикации характеризуется:

- Увеличением напряженности (шкала F теста СМИЛ)
- Высокими уровнями депрессии (шкала 2 теста СМИЛ и по тесту Зунга)
- Снижением концентрации внимания
- Снижением образной памяти
- Усилением шизоидных черт (шкала 8 теста СМИЛ)

Предлагаемые информативные показатели позволяют диагностировать выраженность интоксикации с высокой степенью точности (до 92,5%).

Поражение структур мозга

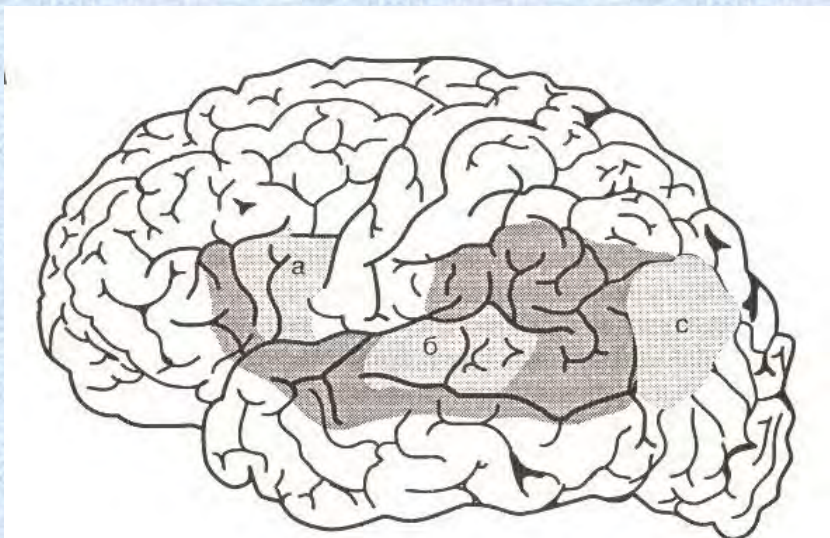


В процессе прогрессирования развития органического поражения мозга наиболее уязвимой структурой является мозолистое тело, при поражении которого помимо эмоциональных и когнитивных расстройств страдает динамический праксис в виде нарушений спонтанных действий или действий по заданию и подражанию, с односторонним вовлечением, чаще левой верхней конечности.

Мозолистое тело - самая большая структура, соединяющее правое и левое полушария. Кроме мозолистого тела, полушария соединяет передняя спайка, задняя спайка и спайка свода (*commissura fornicis*). Волокна в мозолистом теле проходят главным образом в поперечном направлении, связывая симметричные места противоположных полушарий, но некоторые волокна связывают или несимметричные места противоположных полушарий, например лобные извилины с теменными или затылочными, или разные участки одного полушария (так называемые ассоциативные волокна).

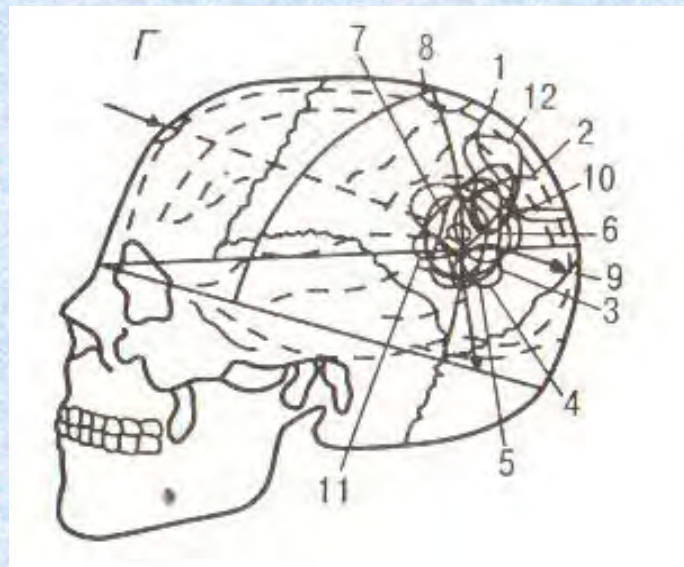
Поражение структур мозга

Второй по значимости структурой головного мозга, повреждающегося при развитии токсической ртутной энцефалопатии, являются центры, формирующие экспрессивную речь (речеслуховой анализатор – височные доли левого и правого полушария и корковые поля зрительного анализатора затылочной доли).



Области коры левого полушария головного мозга, связанные с речевыми функциями:

«речевая зона» коры левого полушария: а – зона Брока, б – зона Вернике, с – «центр» зрительных представлений слов (по Д. Дежерину);



Расположение очагов поражения в левом полушарии мозга (у правшей) при семантической афазии, возникающей при поражении зоны ТРО – области коры, находящейся на границе височных, теменных и затылочных отделов мозга: 37-го и частично 39-го полей слева, и относящейся к третичным областям коры или к заднему ассоциативному комплексу.

Классификационные признаки когнитивных нарушений при профессиональной хронической ртутной интоксикации

Степень выраженности когнитивных расстройств при ХРИ	Признаки изменения когнитивной сферы
I	<p>Снижение амплитуды когнитивных вызванных потенциалов (в пределах 1,7 мкВ)</p> <p>Снижение показателя долговременной памяти (тест 10 слов) (в пределах 5 баллов)</p> <p>Снижение показателя когнитивного потенциала (тест «часы») (10 баллов)</p> <p>Снижение показателя ассоциативного мышления (15 баллов)</p>
II	<p>Снижение показателя зрительной памяти (7-5 баллов)</p> <p>Снижение показателя долговременной памяти (4,5-5 баллов)</p> <p>Снижение показателя концентрации внимания (100-240 баллов)</p> <p>Снижение показателя когнитивного потенциала (7,5-9 баллов)</p>
III	<p>Снижение показателя долговременной памяти (в пределах 2 баллов)</p> <p>Снижение показателя JQ по тесту Равена (83-90 баллов и ниже)</p> <p>Снижение показателя кратковременной памяти (5-5,5 баллов и ниже)</p> <p>Снижение показателя когнитивного потенциала (7-7,5 баллов и ниже)</p> <p>Снижение показателя образной памяти (4-5 баллов и ниже)</p> <p>Снижение показателя ассоциативного мышления (10-10,5 баллов и ниже)</p>

Психологические критерии выявления ранних признаков токсического воздействия винилхлорида на этапе ПМО

Применение психологических показателей позволяет судить о доклиническом поражении головного мозга и отождествлять формирование начальных признаков когнитивного дефицита в виде:

- снижения объема долговременной памяти;**
- повышения личностной тревожности**

с фактом длительного воздействия ВХ на организм работников с высокой степенью точности (80,9%).

$$F = 195,2 + 1,32 \times a_1 - 0,13 \times a_2,$$

**Где a_1 - показатель долговременной памяти в баллах;
 a_2 - показатель личностной тревожности в баллах.**

Нейропсихологические критерии диагностики ранних признаков нарушений в психической сфере при воздействии винилхлорида в условиях стационара

В условиях неврологического отделения клиники института лицам, отобранным в группу риска на ПМО, дополнительно проведено нейропсихологическое тестирование с определением показателей категориального мышления: исключение 4-го лишнего в специальных рисуночных тестах, динамического праксиса, понятийного мышления: подбор противоположностей в пассивном плане, аналитико-синтетического мышления. Наиболее информативным являлся показатель категориального мышления (исключение 4-го лишнего в специальных рисуночных тестах) (F включения = 5,8; $p=0,01$), а наименее информативным – показатель аналитико-синтетического мышления (F включения = 3,5; $p=0,05$).

➤ **Снижение перечисленных показателей позволяет судить о развитии начальных признаков нарушений в психической сфере с фактом длительного воздействия ВХ на организм работников с высокой степенью точности (86,5%).**

$$F = 8,07 - 1,34 \times a_1 - 1,36 \times a_2 + 2,34 \times a_3 + 1,84 \times a_4,$$

где a_1 - показатель по методике «Четвертый лишний» (показатель категориального мышления);

a_2 - показатель пробы «Кулак-ребро-ладонь» (показатель динамического праксиса);

a_3 - показатель подбора противоположностей в пассивном плане (показатель понятийного мышления);

a_4 - показатель пробы «Разбитое окно» (показатель аналитико-синтетического мышления).

Нейрофизиологические критерии ранней диагностики ртутной интоксикации по результатам дискриминантного анализа

- $F1 = -621,0 + 46,5 \cdot a1 - 0,067 \cdot a2 + 16,0 \cdot a3 + 4,9 \cdot a4 - 6,39 \cdot a5 + 0,11 \cdot a6 + 220,8 \cdot a7,$
- $F2 = -579,84 + 33,6 \cdot a1 - 0,055 \cdot a2 + 13,8 \cdot a3 + 3,4 \cdot a4 - 7,2 \cdot a5 + 0,11 \cdot a6 + 212,4 \cdot a7,$

где $a1$ - латентность P1 СВП (мс);

➤ $a2$ - латентность P2 СВП (мс);

➤ $a3$ - амплитуда P2 СВП (мкВ);

➤ $a4$ - амплитуда N2 СВП (мкВ);

➤ $a5$ - индекс реактивности при проведении гиперкапнической пробы;

➤ $a6$ - индекс реактивности при проведении гипервентиляционной пробы;

➤ $a7$ - показатель N11 ССВП (мс).

Нейрофизиологические критерии прогрессирования хронической ртутной интоксикации

При нарастании мнестико-интеллектуального дефицита, параллельно усугубляются показатели, отражающие когнитивные функции – латентности пиков P300 и P2 когнитивных и зрительных вызванных потенциалов, а также уменьшается представленность альфа ритма на ЭЭГ, за счет превалирования медленноволновой активности.

Фактором прогрессирования поражения нервной системы при хронической ртутной интоксикации является вовлечение в процесс периферической нервной системы и затруднение проведения нервного импульса на уровне шейного утолщения спинного мозга (увеличение латентности N11 соматосенсорных вызванных потенциалов).

Линейные классификационные формулы:

$$F1 = -526,8 + 4,3 \cdot a1 + 0,21 \cdot a2 + 0,84 \cdot a3 + 0,05 \cdot a4,$$

$$F2 = -530,9 + 7,9 \cdot a1 + 0,26 \cdot a2 + 1,1 \cdot a3 + 0,026 \cdot a4,$$

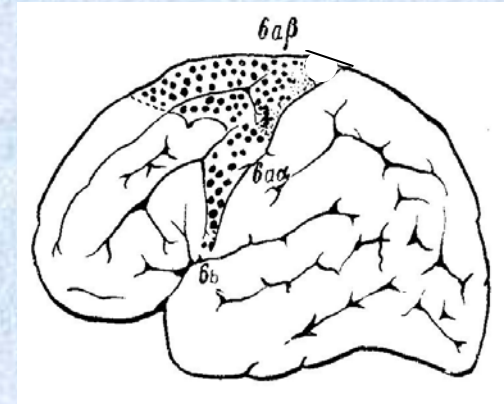
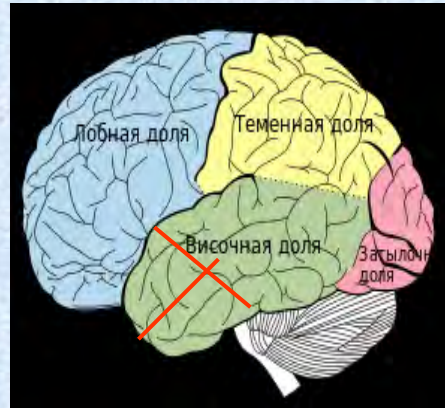
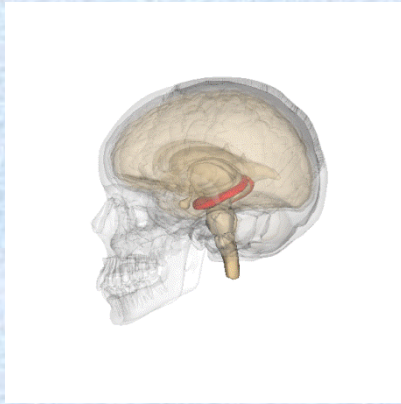
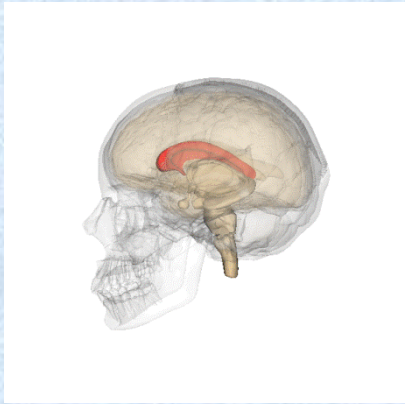
Дискриминантная функция F получена путем вычитания дискриминантных функций для стажированных пациентов в контакте с ртутью (F1) и для хронической ртутной интоксикации в отдаленном периоде (F2):

$$F = -556,23 + 6,3 \cdot a1 + 0,22 \cdot a2 + 0,9 \cdot a3 + 0,042 \cdot a4$$

где a1 - показатель N11 ССВП (мс); a2 – показатель латентности P300 КВП (мс); a3 – показатель мощности альфа ритма по ЭЭГ (%); a4 – показатель латентности P2 ЗВП (мс).

Поражение структур мозга

При длительном контакте с винилхлоридом формируется нарушение долговременной памяти, импрессивной речи, и реципрокной координации, характерной при дисфункции гиппокампальной области, мозолистого тела (нарушение межполушарных связей) и нижней височной доли левого полушария коры головного мозга.



У пожарных в отдаленном периоде профессиональной интоксикации комплексом токсических веществ выявлены более выраженные нарушения категорийного мышления, аналитико-синтетического мышления, слухоречевой, зрительной памяти, динамического праксиса и реципрокной координации, подобные изменения характерны для патологического процесса гиппокампальной области, мозолистого тела, премоторной области и лобно-теменной доли левого полушария.

Красным цветом выделено мозолистое тело, гиппокамп; зеленым (+) – нижняя височная; голубым – лобная; желтым – теменная доли левого полушария; Ваа, Вь, Ваф – премоторная область левого полушария

НАРУШЕНИЕ ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

**I-II-III группы риска
(стаж более 5 лет)**

**Профессиональная
нейроинтоксикация
на ранней стадии
ее развития
(с ХРИ)**

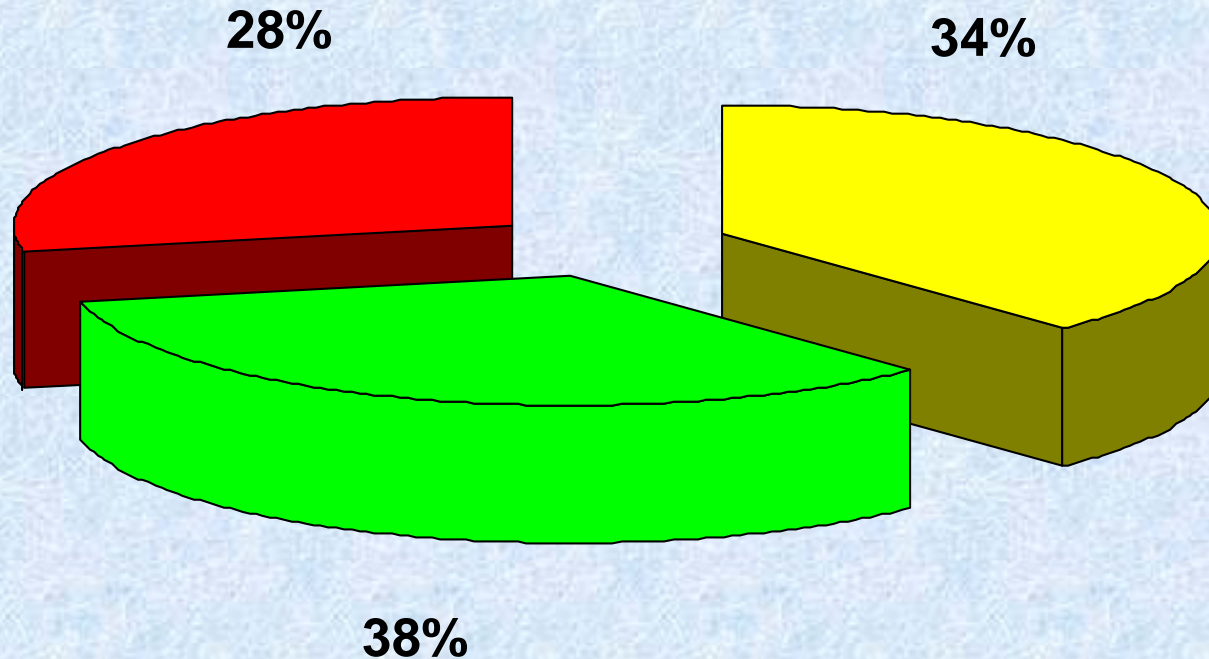
**Больные
в отдаленном
(постконтактном)
периоде ХРИ,
пожарные
с интоксикацией КТВ**

**Легко выраженное
снижение
долговременной
памяти,
продуктивности
внимания**

**Легкие и умеренно
выраженные нарушения
когнитивной сферы.
Повышение уровней
невропатизации,
психопатизации,
формирование
тревожно-депрессивного
континуума
личности с одновременным
развитием по шизоидному
(аутичному) типу**

**Умеренно выраженные и
выраженные нарушения
когнитивной и
эмоционально-
личностной сфер
с формированием
расстройства личности
по органическому типу
(с преобладанием
психопатологических
изменений)**

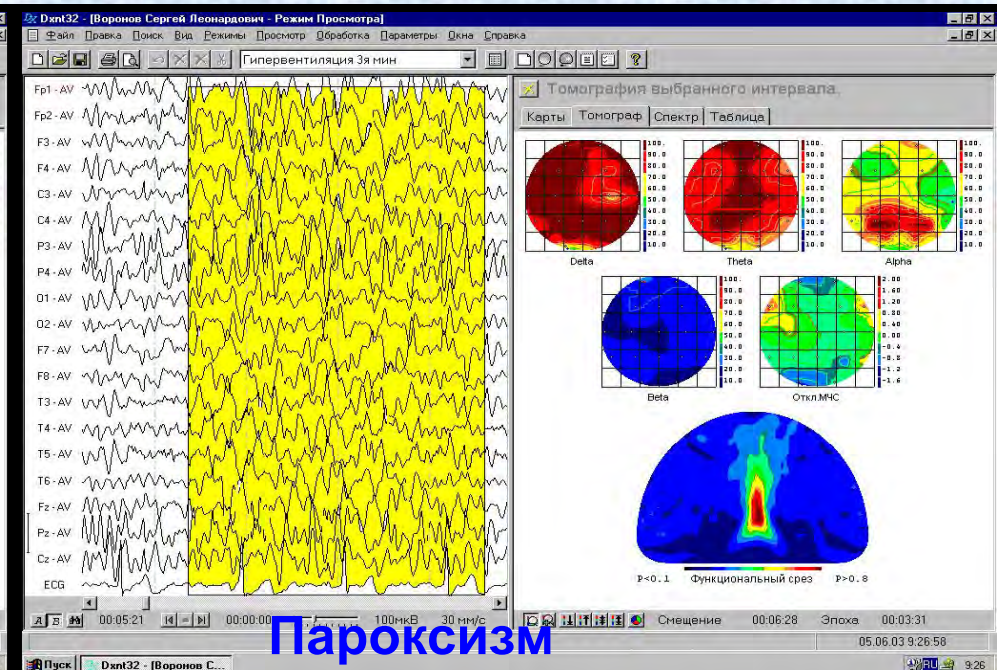
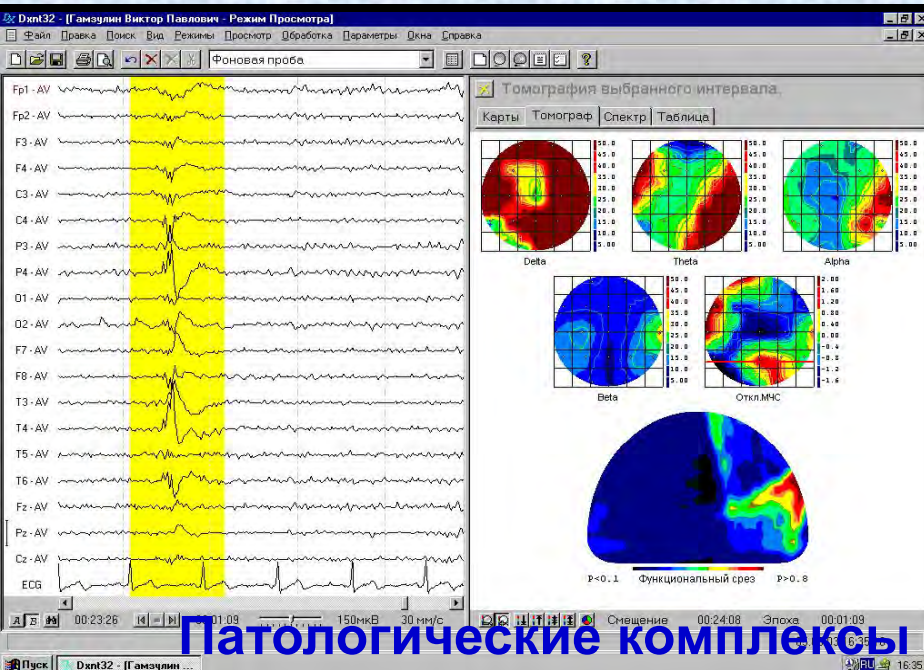
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ



- Поступательно-прогредиентное течение с постепенным усложнением картины психопатологии**
- Волнообразное течение с периодической сменой состояний ухудшения и облегчения**
- Относительная стабилизация психопатологии с сохранением основного симптомокомплекса**

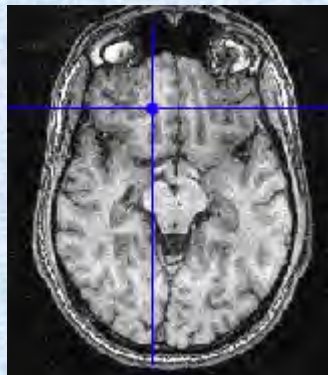
ЭЭГ - признаки, характерные для пациентов

- умеренные общемозговые изменения, проявляющиеся отсутствием доминирующей активности и наличием полиритмичной полиморфной активности с высоким уровнем медленноволновой активности
- нарушение нормального топического распределения всех ритмов ЭЭГ
- наличие очага патологической активности различной локализации
- регистрация пароксизмальной активности, в т.ч. эпилептиформной
- дисфункция срединных и стволовых структур
- изменение интегральных характеристик ЭЭГ



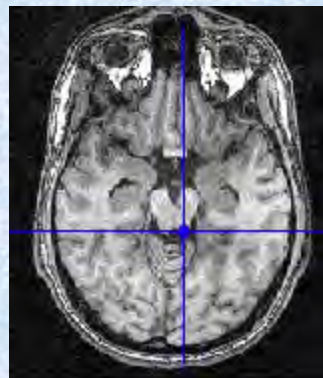
Изменение активности ЭЭГ при воздействии нейротоксикантов

стаж Hg



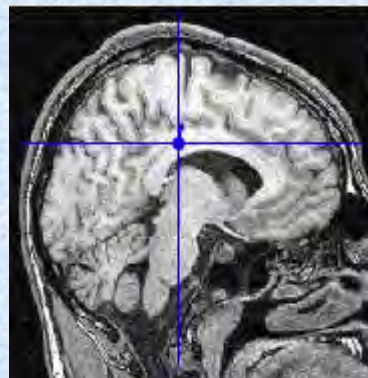
подкорковые образования

ХРИ Саянск



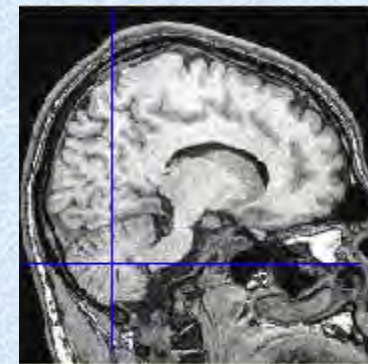
гиппокамп

ХРИ Усолье



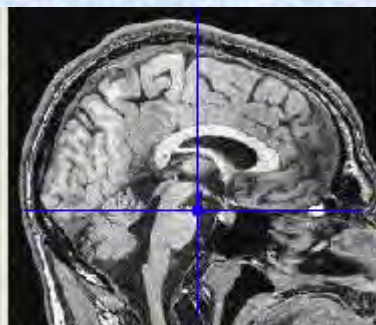
мозолистое тело

Воздействие ртути



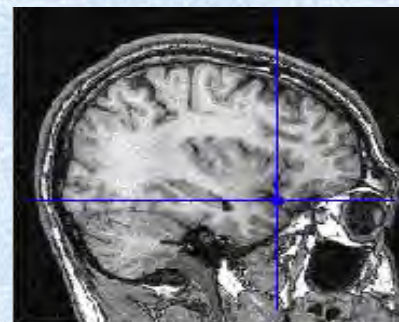
мозжечок

КТВ



Стволовые структуры

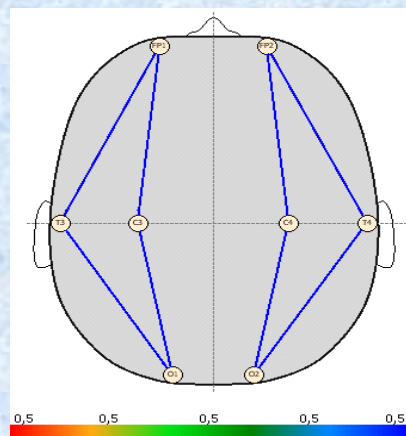
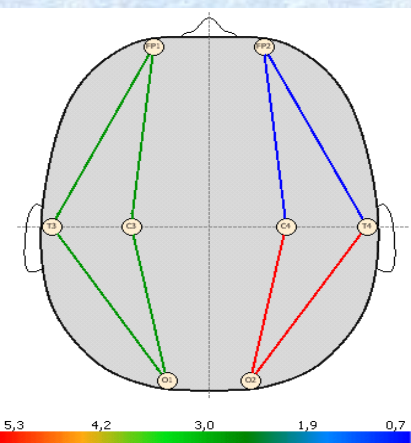
ВХ



Правая височная область

Установлено, что динамика изменений источников локализации патологической активности ЭЭГ при ртутной интоксикации ведёт к этапному вовлечению в патологический процесс структур головного мозга (подкорковые образования, гиппокамп, мозолистое тело), что сопровождается нарастанием клинко-функциональных расстройств.

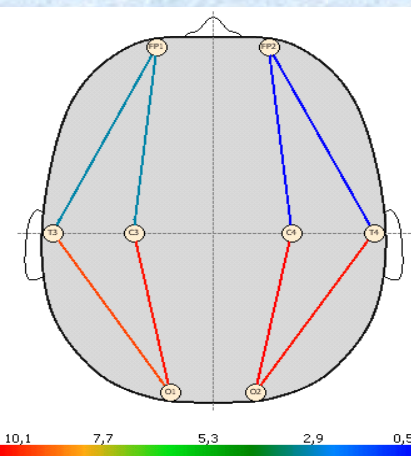
Результаты когерентного анализа ЭЭГ



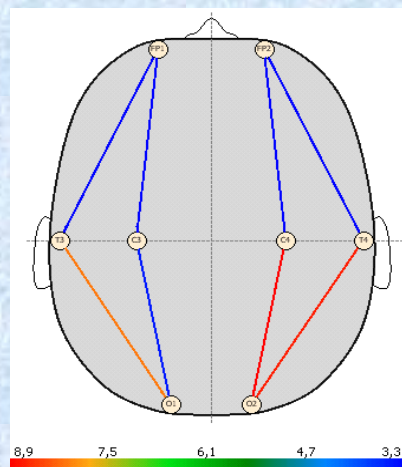
На начальных этапах ХРИ преобладает асимметрия когерентности с повышением ее в правых полушариях мозга (затылочно-височных областях), а более тесное взаимодействие с правым полушарием имеют дизэнцефальные структуры (Болдырева Г.Н, 2000).

При ХРИ в отдаленном периоде формируется снижение тонуса коры.

Воздействие ртути



ИКТВ



Воздействие VX

Преобладание когерентностей в затылочных симметричных отведениях у пациентов с ИКТВ говорит об очаговом поражении стволовых структур.

Понижение средних уровней когерентности в лобных отделах мозга, в сочетании с повышением ее в симметричных височных областях у стажированных пациентов, контактирующих с VX характерно для таламического поражения мозга

ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Нарушение механизмов регуляции

метаболический

Более выраженные нарушения при пробе с гипервентиляцией (гипокапнической нагрузкой) и менее выраженные - при пробе с гиперкапнической нагрузкой

У лиц в отдаленном периоде нейроиноксикации коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку достоверно ниже, чем у стажированных рабочих



Перестройка метаболического контура ауторегуляции, проявляющаяся в сужении гомеостатического диапазона



Усиленная вазоконстрикторная реактивность **становится важным компонентом патогенеза развития токсической энцефалопатии**

миогенный

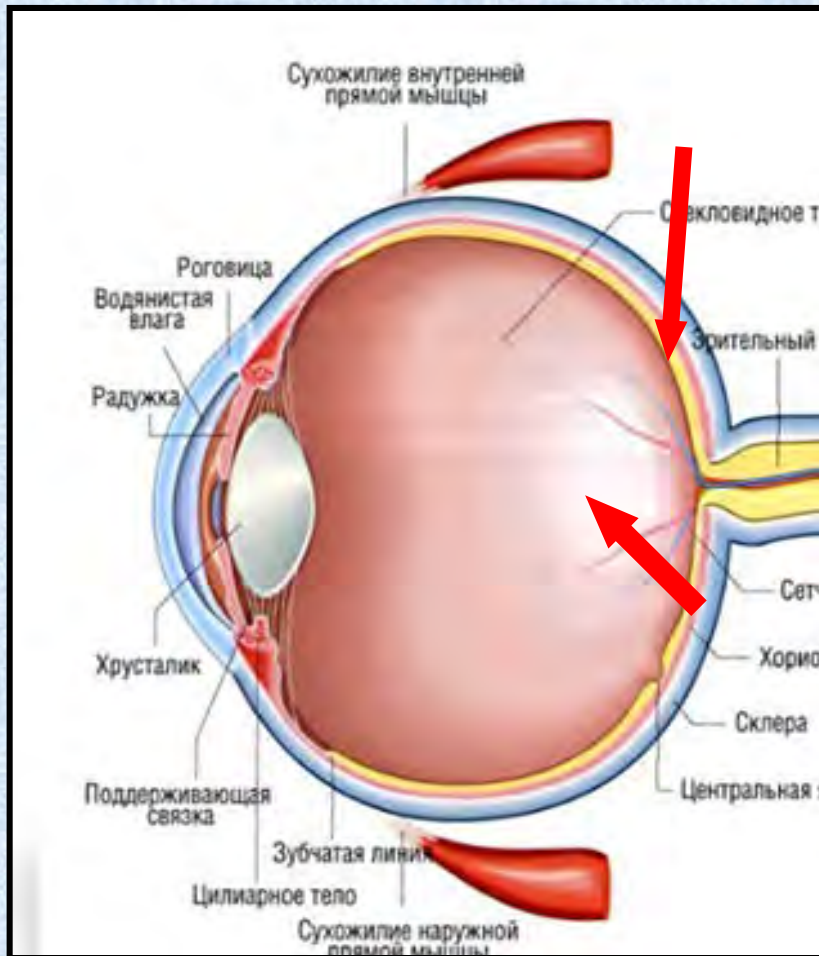
Нарушение с частотой более 50%



Дисфункция вегетативных вазомоторных центров, приводящая к нарушению тонуса и реактивности мозговых сосудов



Поражение зрительной системы



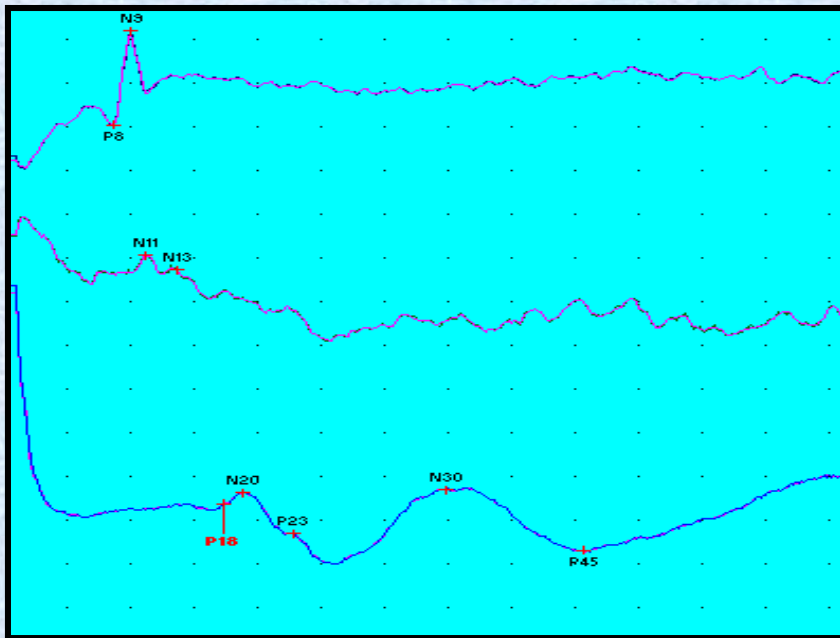
I. Впервые изучены структурно-функциональные нарушения при офтальмомеркуриализме, проявляющиеся дистрофическими изменениями сетчатки и зрительного нерва, снижением пространственной контрастной чувствительности, сужением полей зрения, изменением амплитудно-временных характеристик электроретинограммы и зрительных вызванных потенциалов.

II. Впервые разработаны критерии, характеризующие лёгкую, среднюю и тяжёлую степени повреждения зрительной системы, и классификация офтальмомеркуриализма.

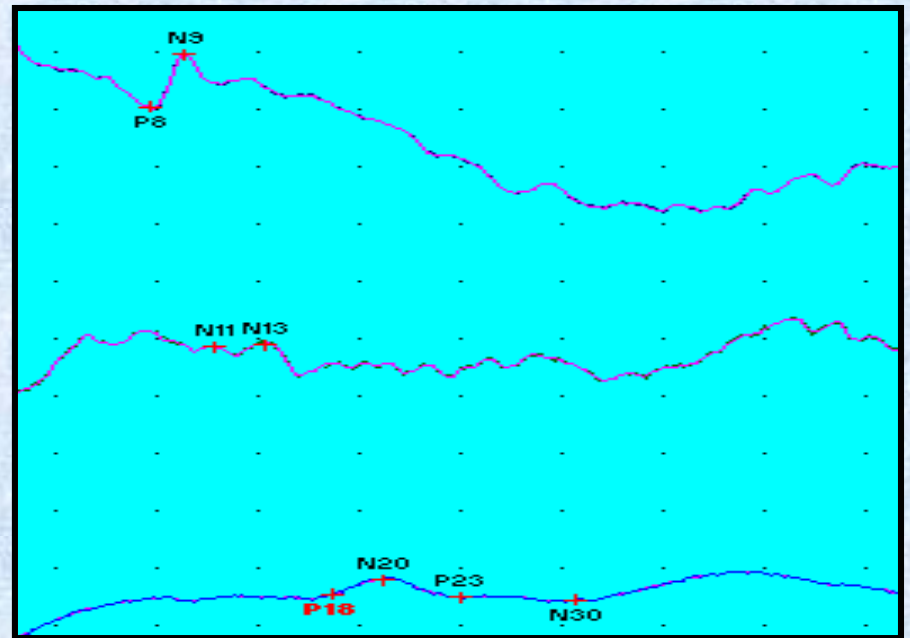
III. Внесены предложения о включении офтальмомеркуриализма в Перечень профессиональных заболеваний (приказ МЗ РФ №417Н от 27.04.2012г.)

Состояние центральных афферентных проводящих структур

установлен смешанный (корково-подкорковый) характер нарушений сенсорных регуляторных систем головного мозга у стажированных рабочих химических производств и пациентов с профессиональными интоксикациями, проявляющийся увеличением времени, необходимого для активации нейронов головного мозга и восстановления равновесного состояния, т.е. возрастанием времени гомеостатического регулирования



ССВП здорового человека

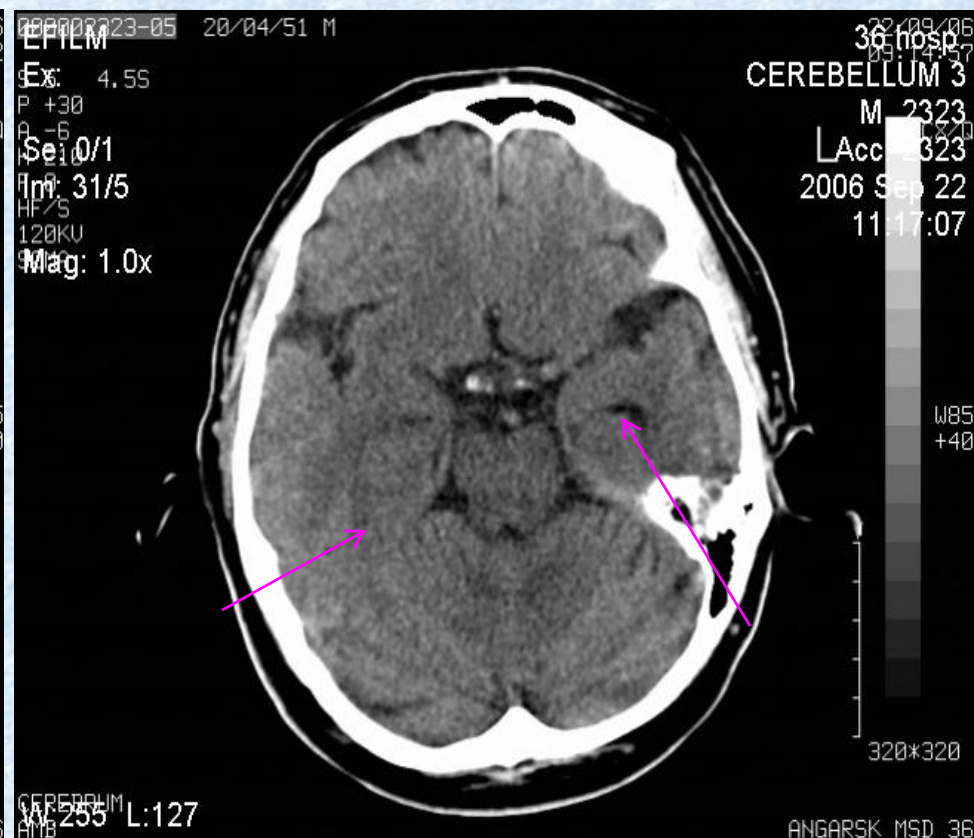
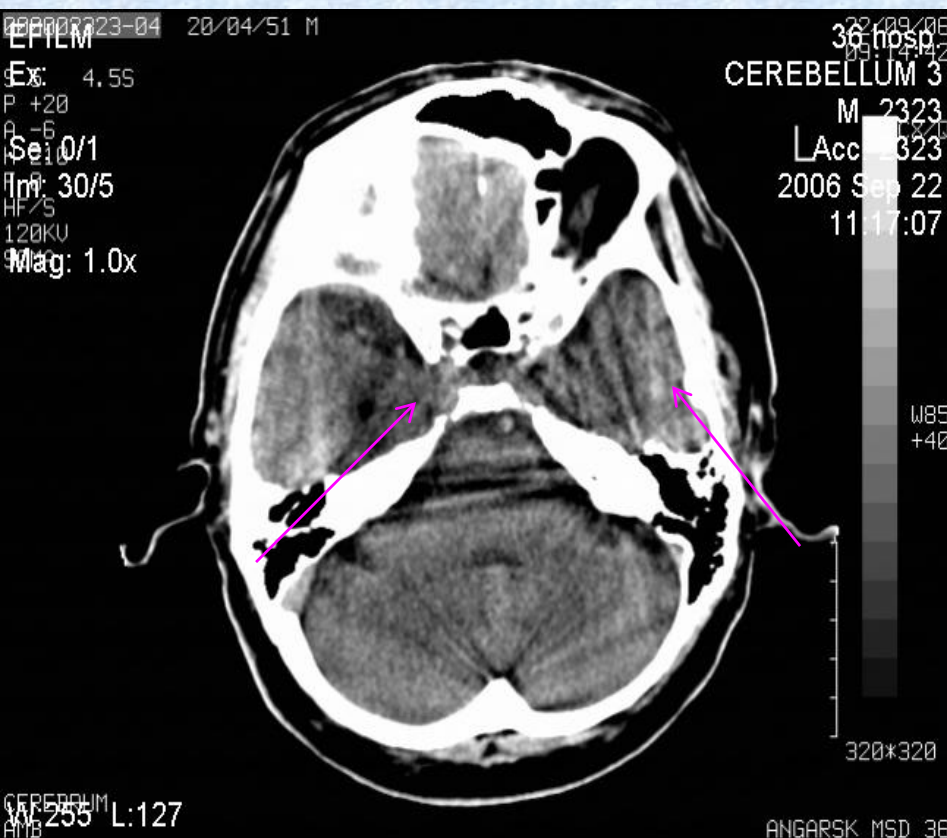


ССВП при воздействии токсических факторов: увеличение латентного периода потенциалов, соответствующих таламической области и соматосенсорной зоны коры головного мозга

ВЫРАЖЕННАЯ НАРУЖНАЯ И ВНУТРЕННЯЯ (ассиметричная) ГИДРОЦЕФАЛИЯ – 92,7%, вследствие вазогенного ишемического отека в коре мозга

АТРОФИЯ И СУБАТРОФИЯ МОЗЖЕЧКА – 16,4%

Субатрофия мозжечка у больных с хронической ртутной интоксикацией



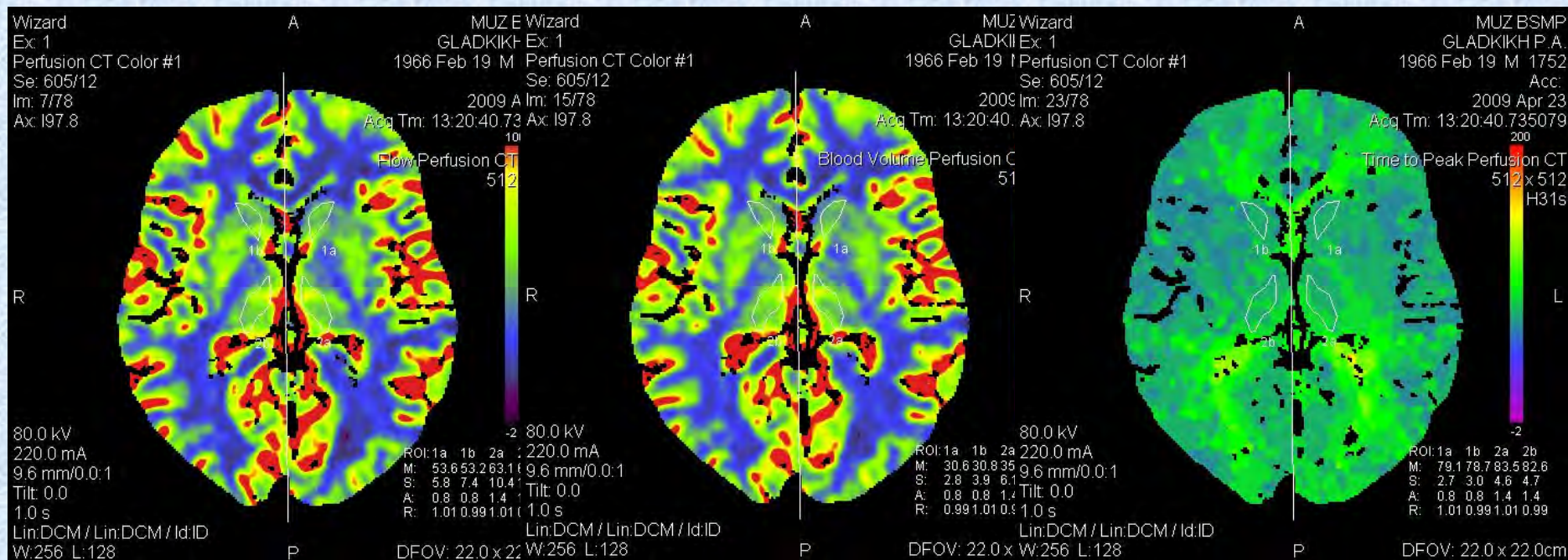
МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

ПЕРФУЗИОННЫЕ КАРТЫ С ПАРАМЕТРАМИ СВФ (а), СВV (б), ТТР (в)
измеренными в области головки хвостатого ядра и таламуса

а

б

в



СВФ – средняя скорость мозгового кровотока

СВV – объем мозгового кровотока

ТТР– время достижения максимальной концентрации контрастного вещества

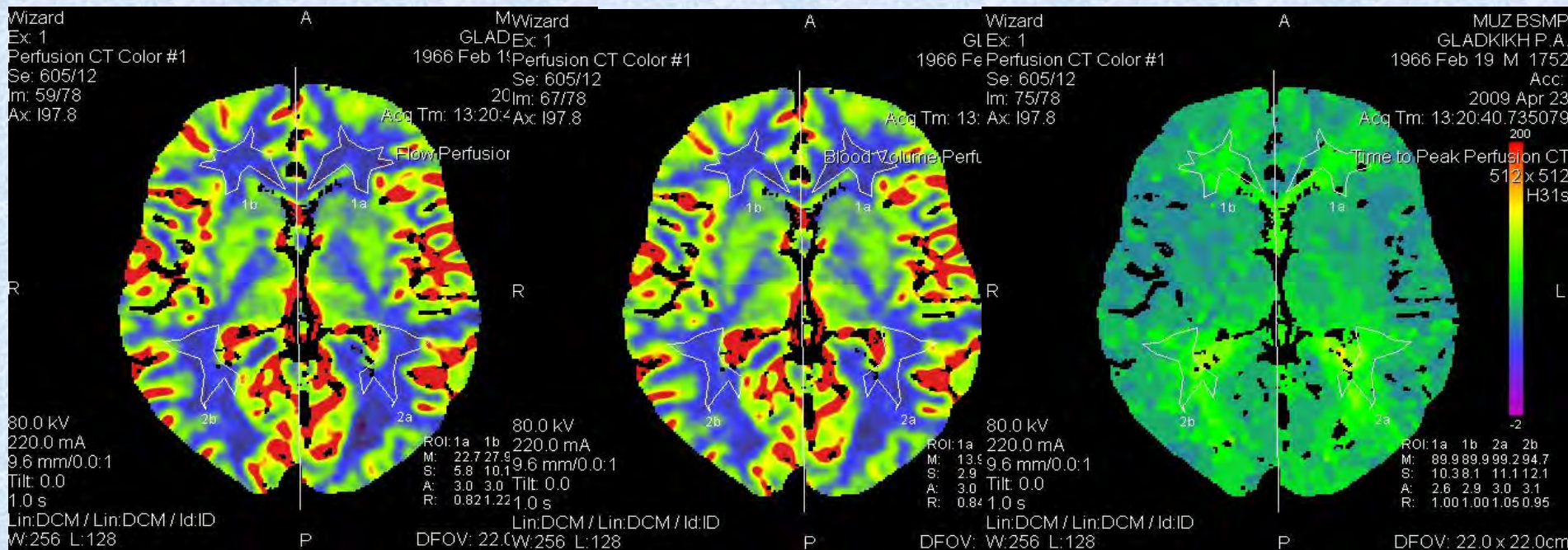
МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Перфузионные карты с параметрами CBF (а), CBV (б), ТТР (в) измеренными в белом веществе перивентрикулярной области

а

б

в

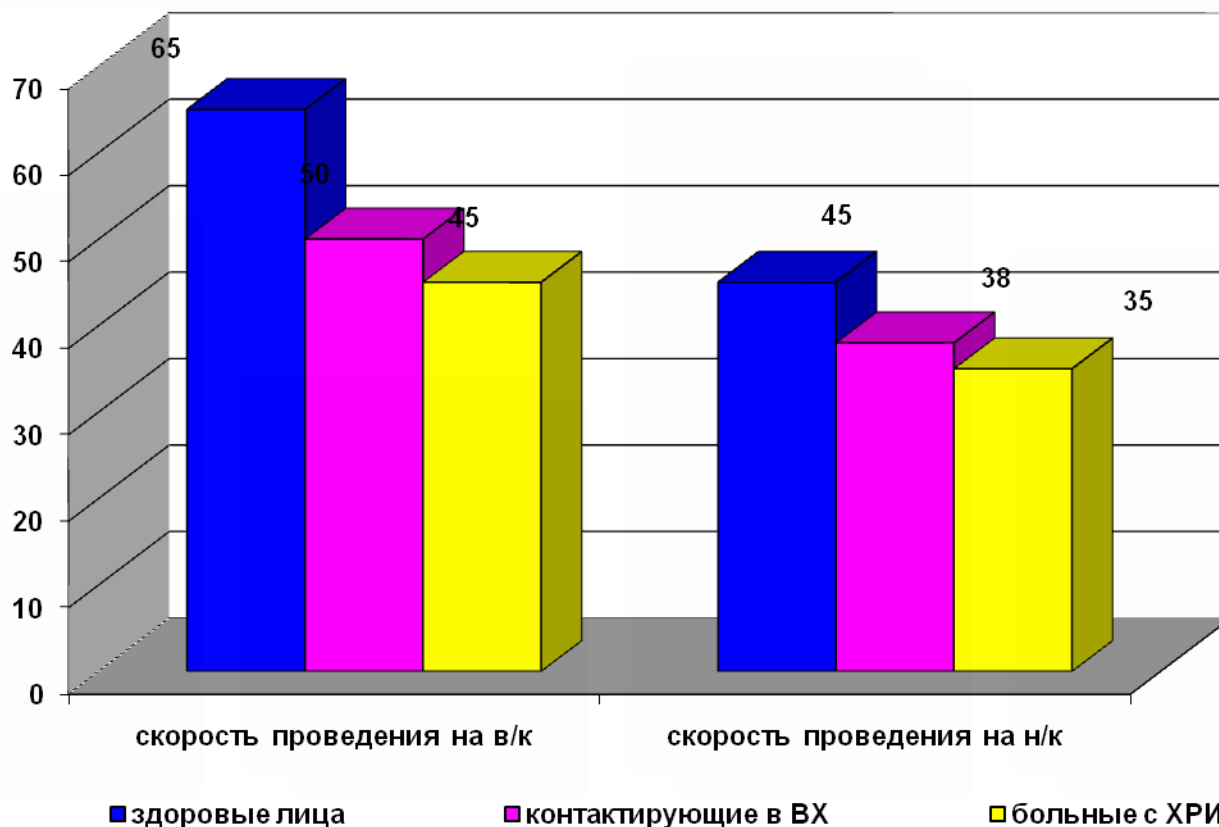


Зарегистрировано снижение скорости мозгового кровотока (CBF), объема мозгового кровотока (CBV), увеличение времени достижения пика (ТТР)

Изменения в периферических нервах при воздействии нейротоксических факторов

Установлены особенности изменений в состоянии периферических нервов при воздействии металлической ртути и винилхлорида, заключающиеся в преимущественном поражении моторных аксонов нижних конечностей.

У больных с ХРИ, кроме того, отмечается демиелинизирующее поражение дистальных отделов нервов верхних конечностей

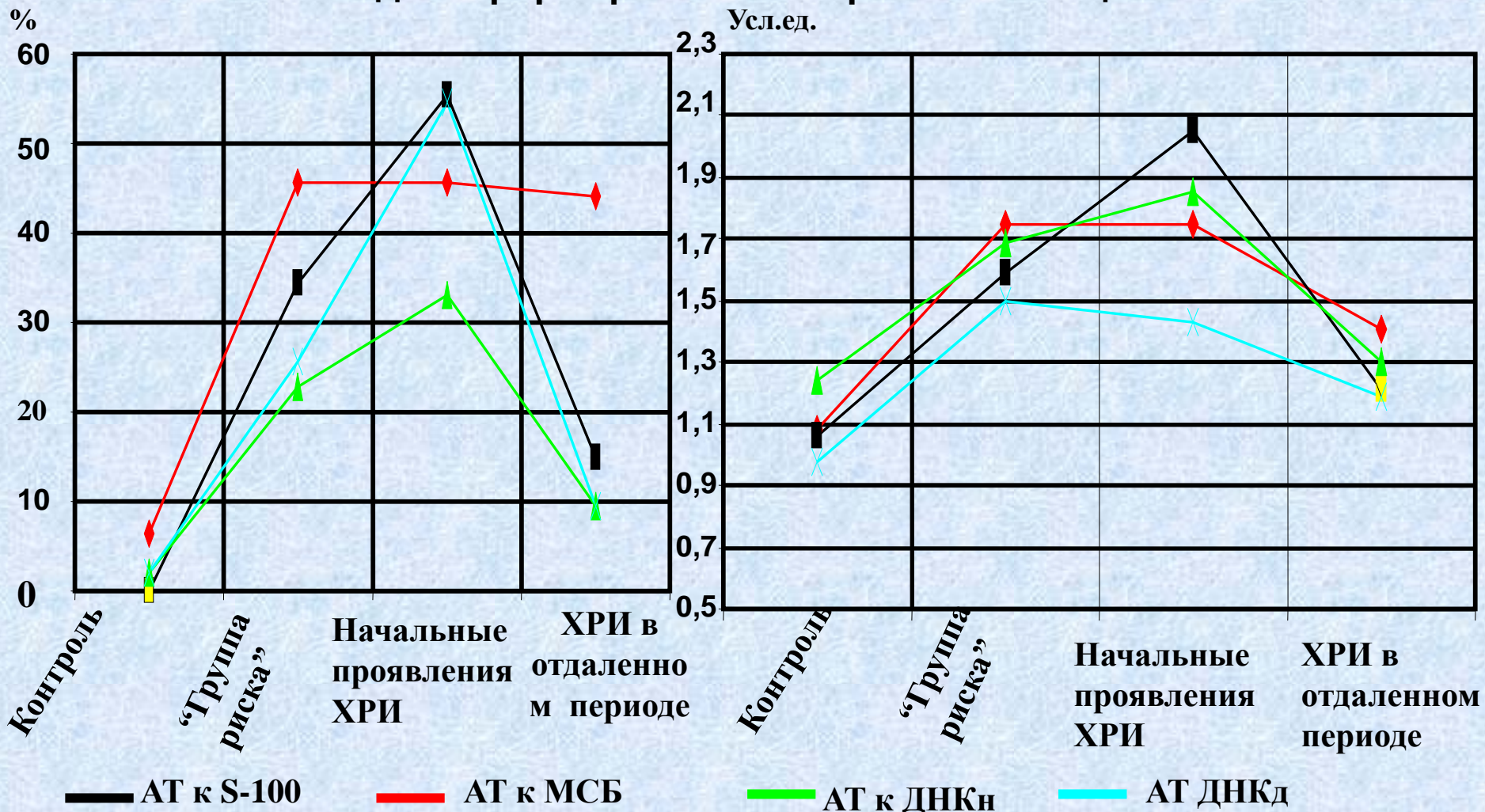


Иммунологические исследования

В последнее десятилетие на основе иммунологических методов ведется активный поиск биомаркеров экспозиции, влияния и эффекта, показателей индивидуальной восприимчивости и устойчивости к воздействию вредных факторов производственной среды. Иммунная система содержит образ индивидуального человеческого организма, отражающий особенности его молекулярного (антигенного) состава. Предполагается, что иммунная система осуществляет постоянный скрининг состава тела и его сравнение с исходным образом-матрицей и при выявлении расхождений – запускает работу механизмов коррекции, призванных восстановить исходный образ. Иными словами иммунная система играет роль своеобразного гироскопа, сервомеханизма, который принимает деятельное участие в поддержании общего метаболического гомеостаза.

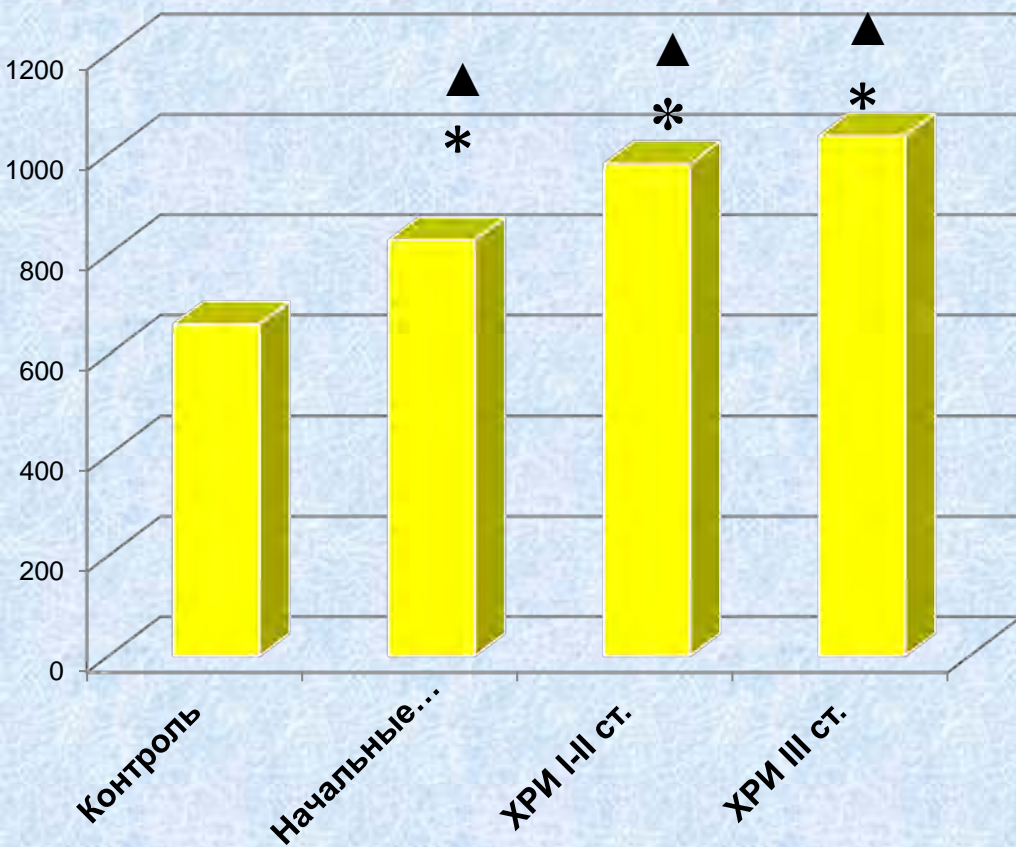
Решение этой проблемы возможно на основании изучения молекулярно-клеточных механизмов нейроиммунных взаимоотношений. Что позволит обосновать инновационные, универсальные способы специфической диагностики поражений нервной системы, а также оценить эффективность лечения.

Содержание аутоантител у работающих в контакте с ртутью на различных стадиях формирования нейроинтоксикации



Активность аутоиммунных реакций зависит от стадии развития патологического процесса. Наиболее высокие значения определены у работающих с начальными проявлениями нейроинтоксикации. Повышенные концентрации АТ у работающих при отсутствии патологических изменений свидетельствуют об их участии в регуляции гомеостаза и процессах адаптации. Снижение концентрации антител к белку S-100В у пациентов в отдаленном периоде ХРИ на фоне повышенного содержания самого белка S-100В свидетельствуют о нарушении компенсаторно-приспособительных процессов.

Уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в зависимости от степени выраженности нейроинтоксикации ртутью



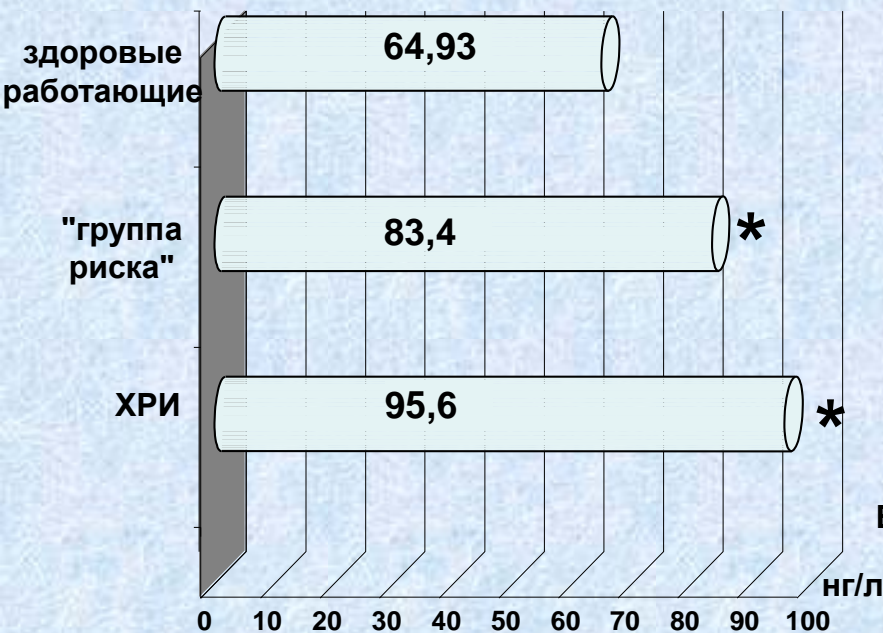
Установлено, что высокие концентрации BDNF провоцируют механизмы повреждения структур нервной ткани, в то время как для нейропротекции требуется низкий или умеренный уровень нейротрофина, подтверждением того являются выявленные корреляционные взаимоотношения между BDNF, изменениями в специализированных структурах нервной ткани и степенью выраженности патологического процесса.

Таким образом, подтверждена роль BDNF в регуляции нейрональной пластичности. Нейтрофин BDNF может принимать участие, как в формировании патологий нервной системы, так и в индукции толерантности мозга к неблагоприятным факторам.

* - различия статистически значимы с контролем; ▲ - между сравниваемыми группами при $p < 0,05$

Одной из наиболее актуальных проблем для исследований в настоящее время является выяснение участия BDNF в дифференциальном регулировании ответа нейронов различных областей мозга на различные виды патогенного стресса и адаптивные воздействия.

Уровень эндогенного белка S-100В при воздействии паров металлической ртути на работающих в условиях производства



Уровень эндогенного белка S-100В при введении сулемы экспериментальным животным



Результаты выполненных исследований свидетельствуют о значимой роли белка S-100В в процессах иммунорегуляции, уровень которого может отражать степень активности патологического процесса в мозге при нейроинтоксикациях. S-100В – наиболее специфичный белок мозговой ткани. Постоянство концентрации S-100В обеспечивает нормальное функционирование всех систем головного мозга. Увеличение уровня S-100В в крови происходит вследствие структурно-функциональных повреждений прежде всего глиальных клеток мозга и повышения проницаемости ГЭБ (Ellis E.E., Willoughby N.A. et.al, 2007). Кратковременное повышение уровня белка S-100В может оказывать нейротрофическое действие и способствовать, в определенной мере, восстановлению утраченных функций. Установленный в экспериментальных исследованиях факт его снижения ниже фоновых величин может отражать срыв компенсаторно-приспособительных механизмов.

Зависимость изменений уровней АТ к S-100 у стажированных работающих от степени выраженности неврологических проявлений



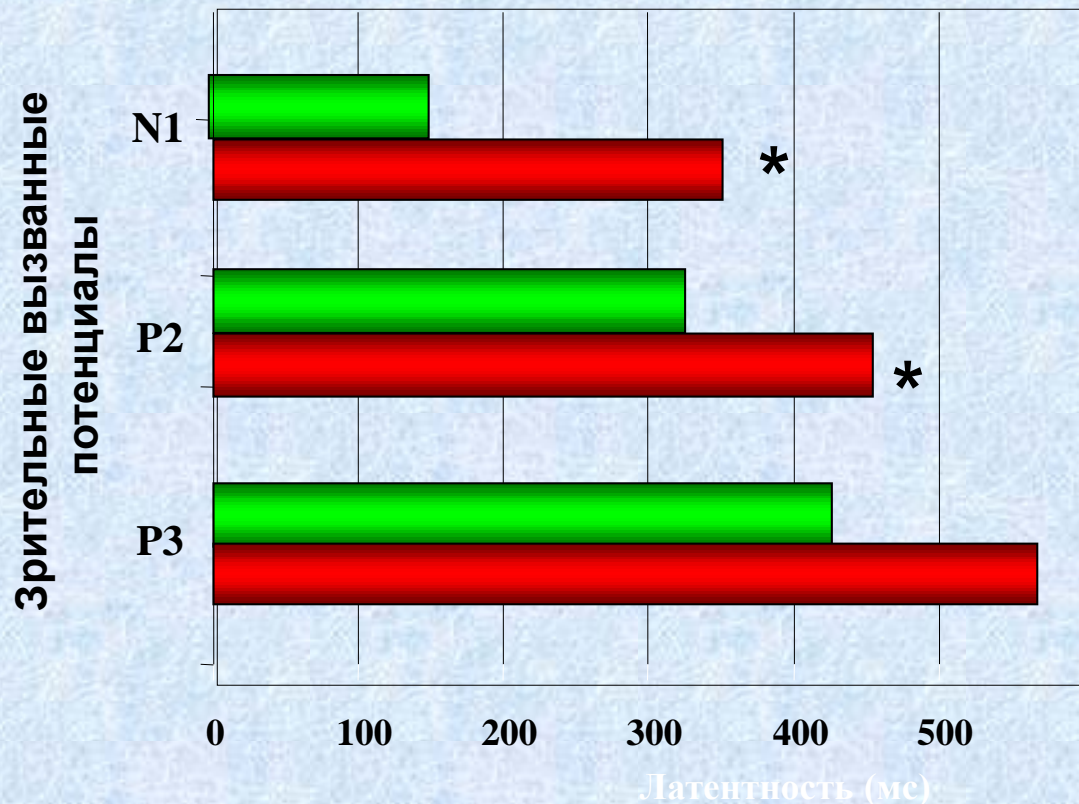
При органических эмоционально-лабильных нарушениях уровни АТ к белку S-100 достоверно выше аналогичных показателей при вегетативных нарушениях. Известно, что АТ к S-100 препятствуют нейротрофическому действию самого белка и вызывают повреждения нейронов (Ellis E.E., Willoughby K.A. et al., 2008). Кроме того, повышение АТ к S-100 блокирует серотонинергические нейроны, что может сказываться на формировании астенических расстройств.

Зависимость уровней антител к S-100 от состояния эмоциональной сферы у стажированных рабочих




Возрастание в сыворотке крови антител к белку S-100 сопровождается повышением уровней личностной и реактивной тревожности. Стажированные работающие с высоким уровнем АТ к S-100 более восприимчивы к стрессу, склонны переживать негативные эмоции гораздо острее, чем рабочие у которых регистрировались уровни АТ в пределах референтных значений. Все варианты когнитивных и психоэмоциональных расстройств реализуются при заинтересованности структур лимбико-ретикулярного комплекса (Смирнов В.М., 2006). Полученные данные, по-видимому, можно объяснить выраженной реакцией глиальных структур, прежде всего, в определенных зонах лимбико-ретикулярного комплекса на воздействие паров металлической ртути.

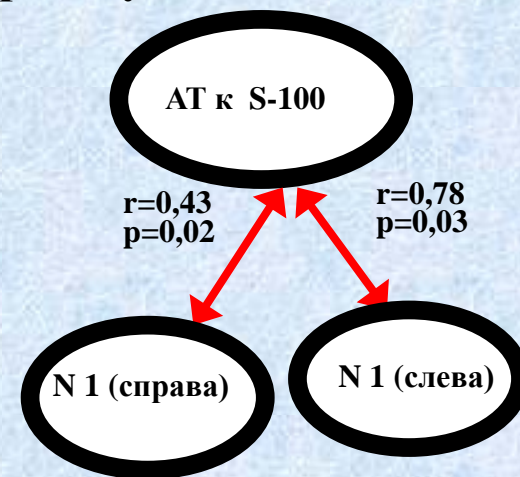
Основные показатели зрительных вызванных потенциалов в зависимости от уровней АТ к S-100 у пациентов с ХРИ в отдаленном периоде



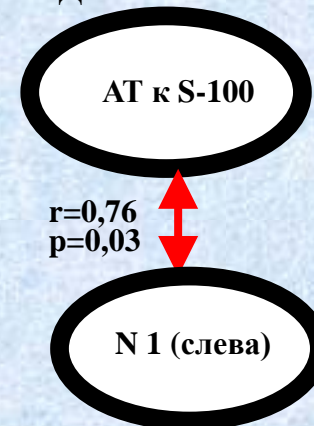
 Нормальные уровни АТ к S-100

 Высокие уровни АТ к S-100

Впервые установленная ХРИ

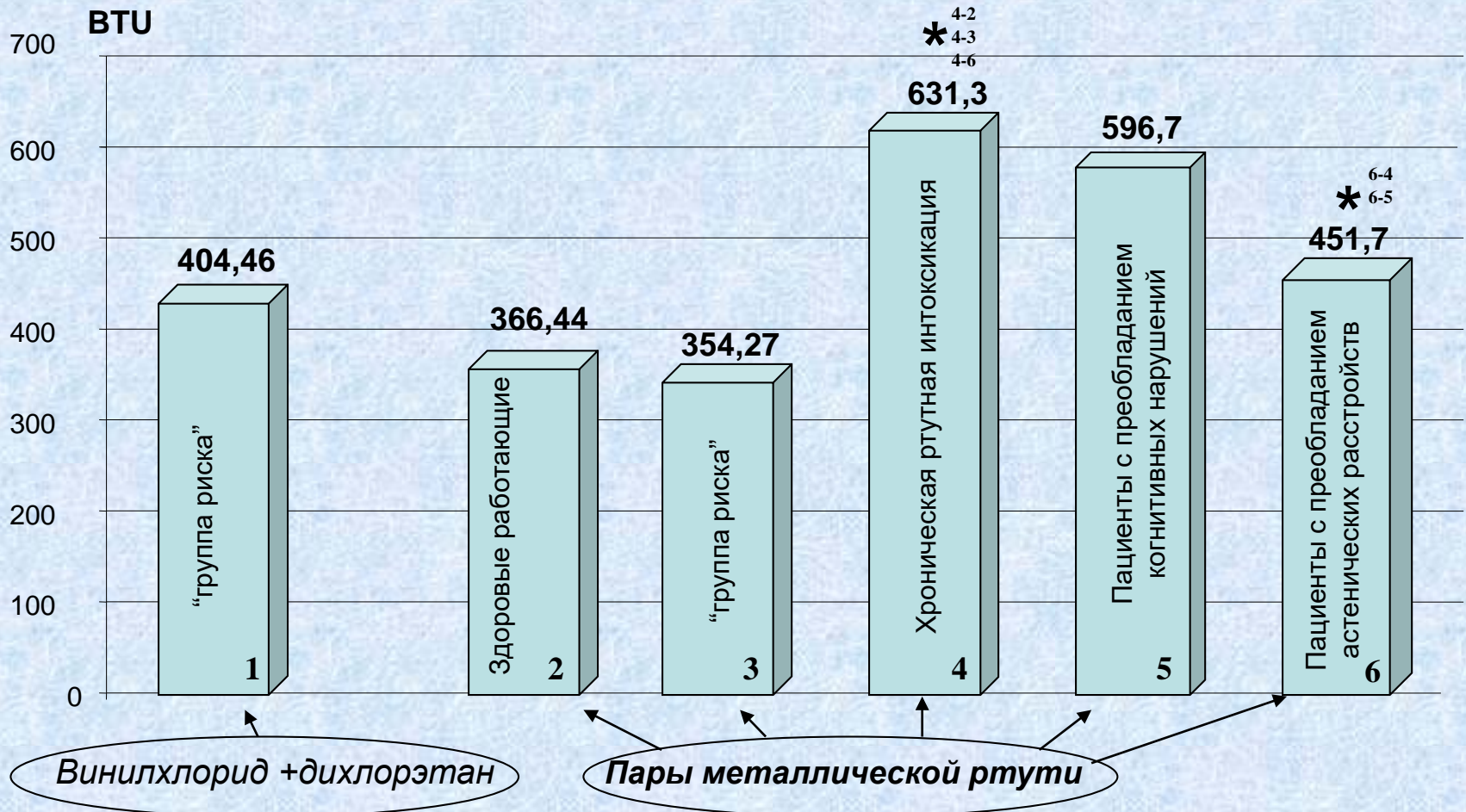


ХРИ в отдаленном периоде



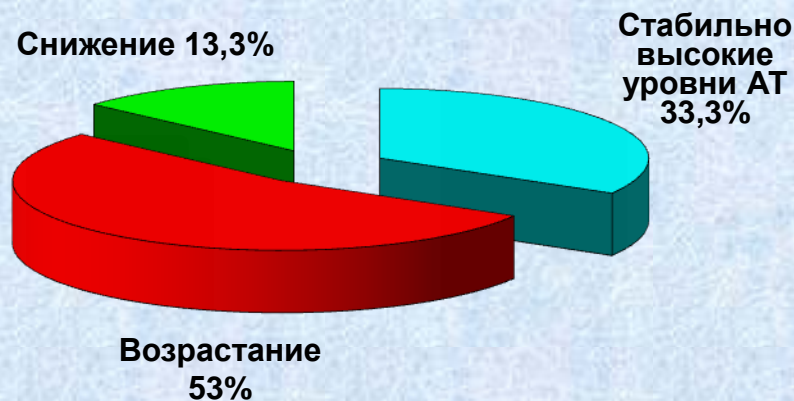
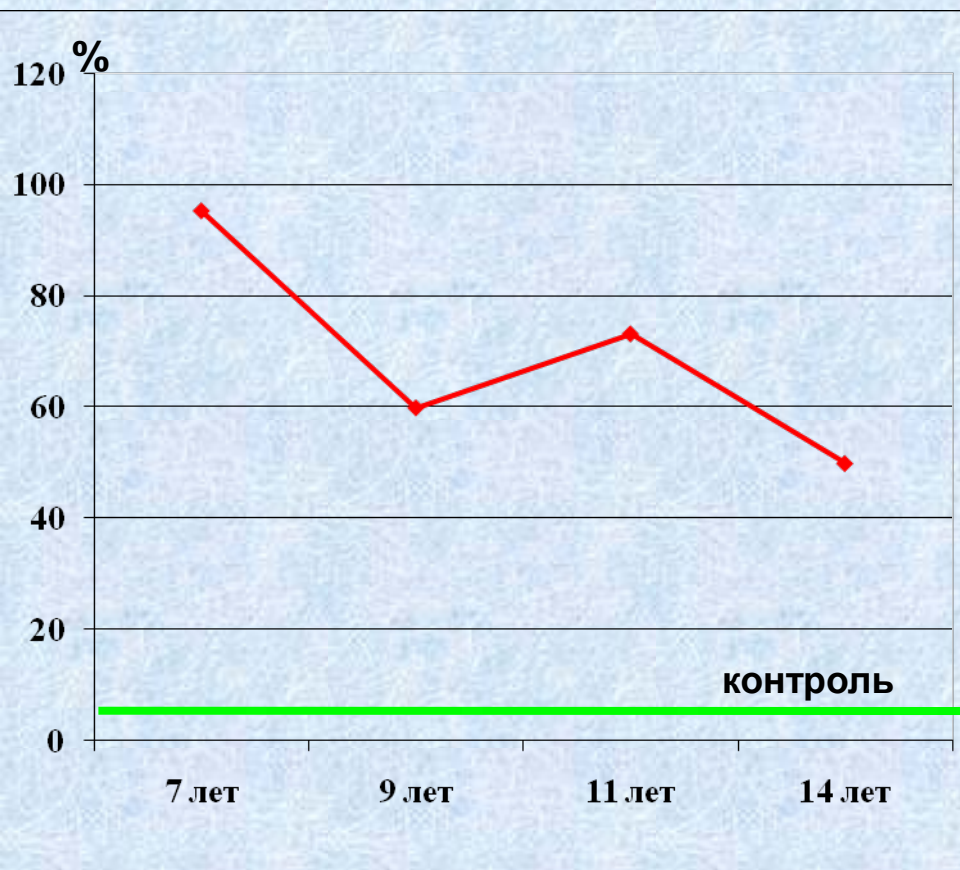
У пациентов с высокими концентрациями АТ в сыворотке крови в отдаленном периоде нейроинтоксикации ртутью, наблюдается выраженное запаздывание времени появления реакции коры на зрительный стимул и увеличение латентности P200. Увеличение латентности P200 при регистрации ЗВП отражает снижение когнитивной функции (Гнездицкий В.В., 2000)

Уровни аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину у работающих в контакте с различными нейротоксикантами



У пациентов с ХРИ одновременно с активацией клеточного звена иммунитета резко увеличивается синтез аутоАТ к МАG, участвующих в процессах нейродегенирации. При этом, у пациентов с преобладанием когнитивных нарушений выявлены более высокие уровни АТ, по сравнению с пациентами с преобладанием астенических расстройств. Концентрации анти-МАG у здоровых работающих и лиц "группы риска" находились на уровне контрольных значений и не изменялись в зависимости от воздействующего нейротоксиканта.

Частота выявления высоких уровней АТ к МСБ у больных токсической энцефалопатией в динамике отдаленного периода



Длительное сохранение высоких уровней антител к МСБ у пациентов в отдаленном периоде интоксикации комплексом токсических веществ, сопряжено со степенью выраженности клинических проявлений токсической энцефалопатии и изменениями показателей психоэмоциональной сферы, что доказывает их участие в прогрессивном развитии деструктивных изменений.

Воздействие нейротоксикантов



Разработана новая теория формирования профессиональных нейроинтоксикаций. В основе разработанных способов ранней, дифференциальной диагностики нейроинтоксикаций различной этиологии лежит установленная взаимосвязь между изменением в специализированных структурах нервной ткани (выявленных путем определения аутоантител) и нарушением нейропсихического статуса.

Активация процессов, вызвавших первичное нарушение ГЭБ

Прорыв АТ в мозг



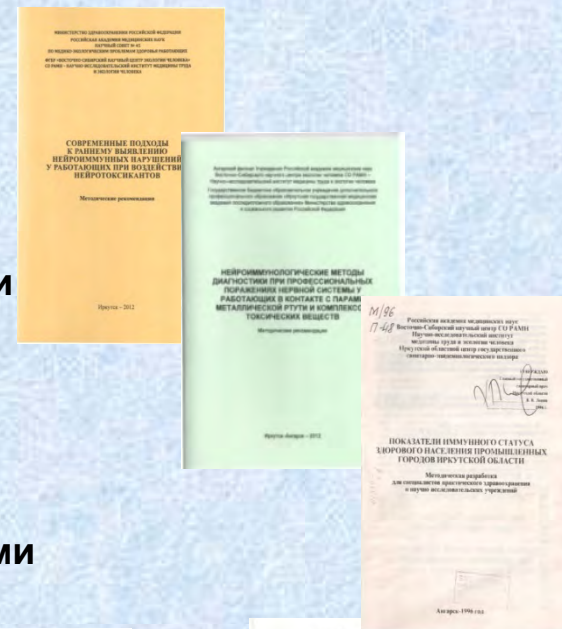
Концептуальная схема нарушения функции ГЭБ и роль аутоиммунных реакций в развитии нейроинтоксикации



По результатам исследований разработаны:

Инновационные технологии диагностики:

- Способ диагностики хронической ртутной интоксикации
- Иммунодиагностика начальных проявлений нейроинтоксикации при хроническом воздействии винилхлорида
- Диагностика степени выраженности ртутной интоксикации по иммунологическим показателям
- Способ диагностики степени выраженности интоксикации парами металлической ртути по иммунологическим показателям



Патенты:



Монографии:



Нарушения липидного обмена при воздействии ртути, винилхлорида и комплекса токсических веществ имеют общую направленность:

↓ уровня ХС ЛПВП

↑ ИНДЕКСА АТЕРОГЕННОСТИ

↑ концентрации общего холестерина

↑ концентрации ХС ЛПНП и/или ХС ЛПОНП

АТЕРОСКЛЕРОЗ

сопровождается соответствующей модификацией уровня белковых фракций:

↓ уровня α 1-глобулинов

↑ концентрации β 1-глобулинов

ЯВЛЯЮТСЯ ПРОИЗВОДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННЫМИ

РОЛЬ ПРОАТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕЙРОТОКСИКАНТА

АКТИВАЦИЯ СРП, ПОЛ

ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН

**РАННИЕ ПРОАТЕРОГЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
(КОМПЕНСАТОРНЫЕ)**

↑ ХС, ТГ, ХС ЛПНП

↓ ХС ЛПВП, АКЦЕПТОРНЫХ СВОЙСТВ ЛПВП

УВЕЛИЧЕНИЕ ВЯЗКОСТИ МЕМБРАН, НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ИНТЕГРАЛЬНЫХ БЕЛКОВ

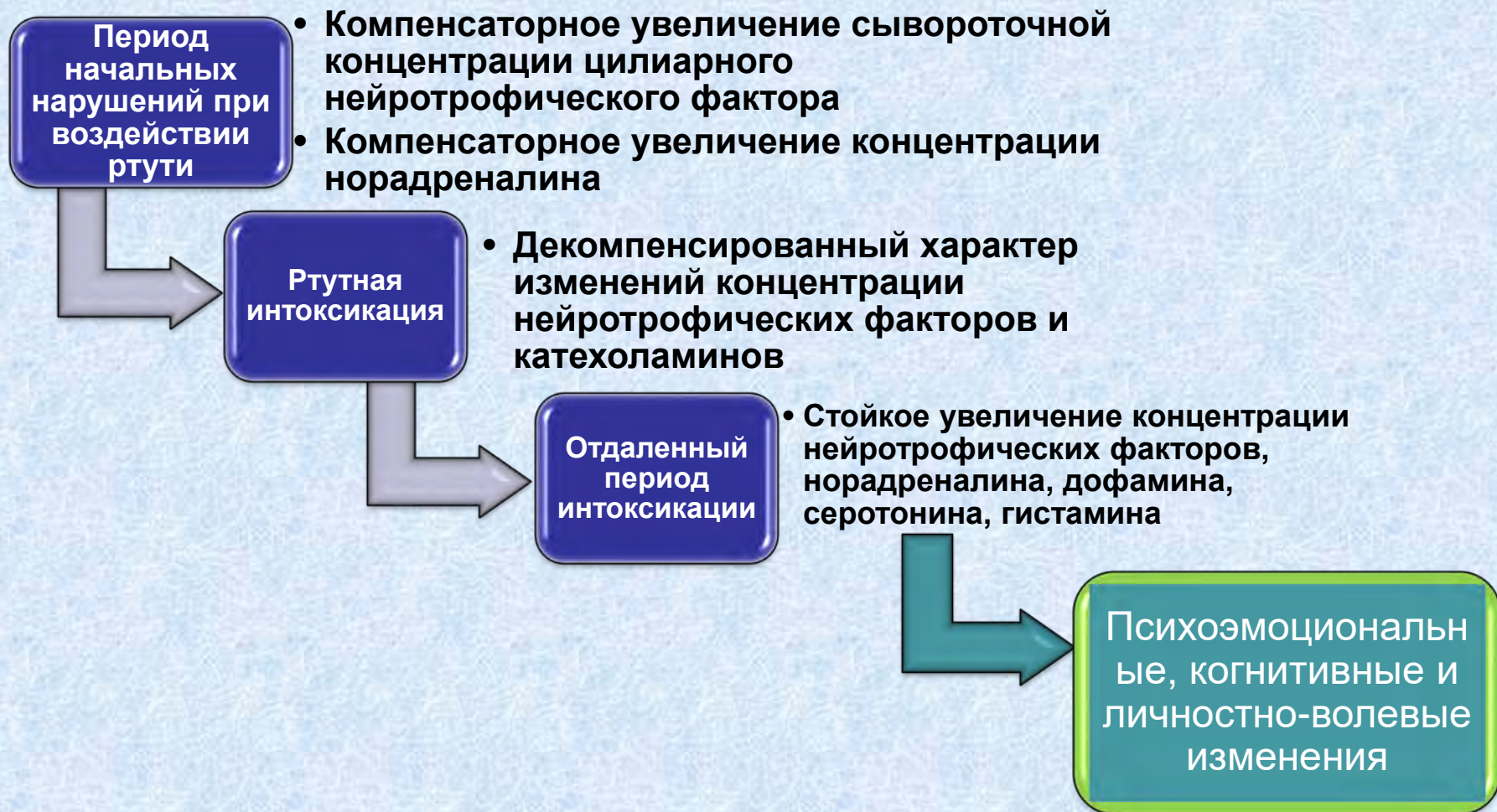
**НАРУШЕНИЕ ПЕРЕДАЧИ
НЕЙРОМЕДИАТОРОВ**

**ФОРМИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ**

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС, НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЭБ,
ТРОФИКИ НЕЙРОНОВ**

ТОКСИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ЭТАПНОСТЬ ВОВЛЕЧЕНИЯ В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

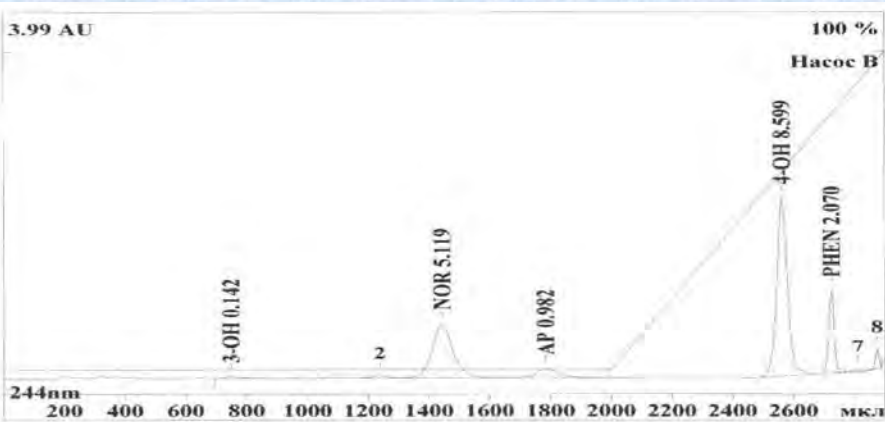


РОЛЬ ЭКСПОЗИЦИОННОЙ НАГРУЗКИ В ИЗМЕНЕНИИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ



Изучение уровней диоксинов и компонентов Ah-рецептор сигнального пути у пожарных

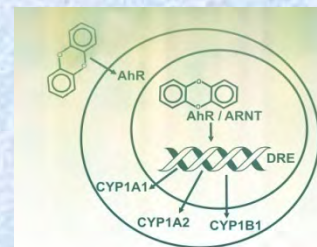
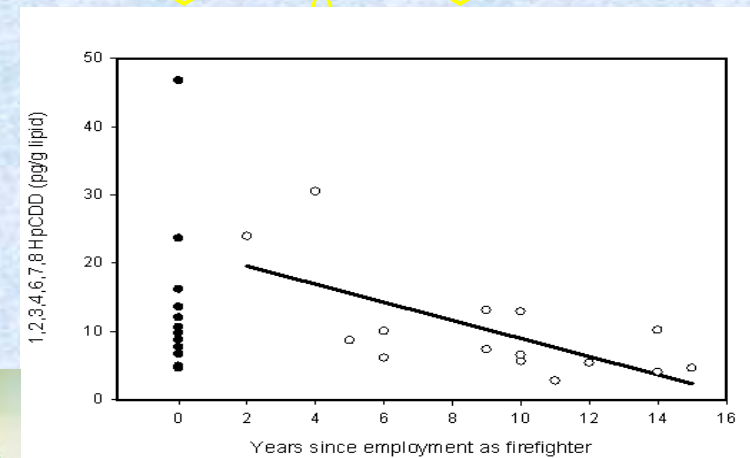
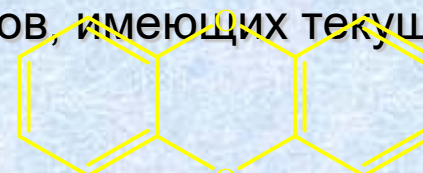
У работающих пожарных выявлена статистически значимая связь ($\beta = 0.549$, $p = 0.014$) между общим содержанием диоксинов в организме (нг) и концентрацией в моче ЗНМАР – метаболита АР, наиболее зависимого от индуцируемого



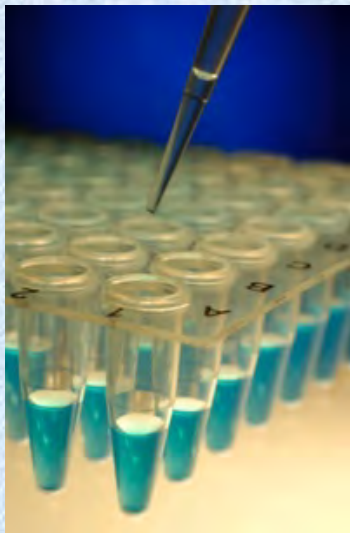
диоксидами CYP1A2. Это позволяет рассматривать ЗНМАР в качестве потенциального биомаркера эффекта для контингентов, имеющих текущий контакт с диоксиноподобными соединениями.

Установлено, что для пожарных характерно более быстрое накопление ПХДД/ПХДФ в период активной работы и плавное снижение уровней после ее завершения. Следовательно, профессиональная экспозиция является более весомой, чем общепопуляционная.

Chernyak et al., Toxicol. Lett. 2012



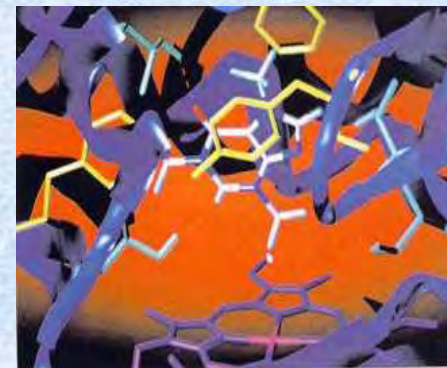
Результаты молекулярно-генетических исследований



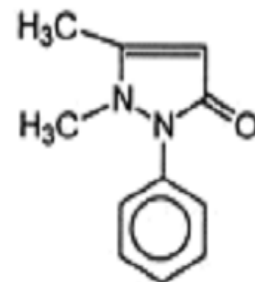
Выявлено, что генотипы **CC** локуса *HSPA1A*(190G/C) и **GG** локуса *HSPA1B*(1267A/G), а также их комбинация ассоциируют с высоким риском формирования хронической ртутной интоксикации (ХРИ) (OR = 4.26, $p = 0.036$ и OR = 12.41, $p = 0.000$; OR = 8.71, $p = 0.040$, 92 % случаев).

Такие результаты позволяют рассматривать названные генотипы полиморфных вариантов генов белков теплового шока семейства 70 в качестве маркеров формирования ХРИ, характеризующейся наличием нейродегенеративных процессов.

Программа фундаментальных исследований Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине" (проект ФНМ-29, совместно с СИФИБР СО РАН)

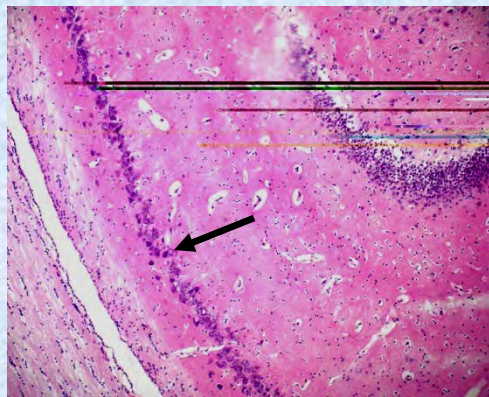


Угнетение метаболизма антипирина у пациентов с диагнозом ХРИ в условиях динамического наблюдения и специфика ингибирования ртутью цитохромов P450 позволяют предположить, что прогрессирование заболевания реализуется, в том числе за счет ингибирования в головном мозге изоформ цитохрома P450, катализирующих регуляцию эндогенных субстратов.

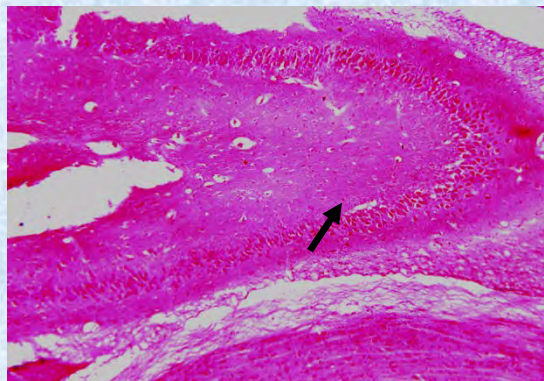


Черняк Ю.И. и соавт. Бюлл. exper. биол. мед. 2013

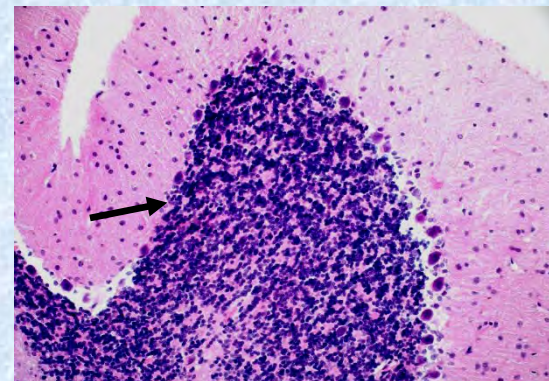
Патоморфологическая верификация поражения нервной ткани изучаемыми нейротоксическими соединениями не имела существенных качественных различий и характеризовалась однотипными структурно-морфологическими повреждениями.



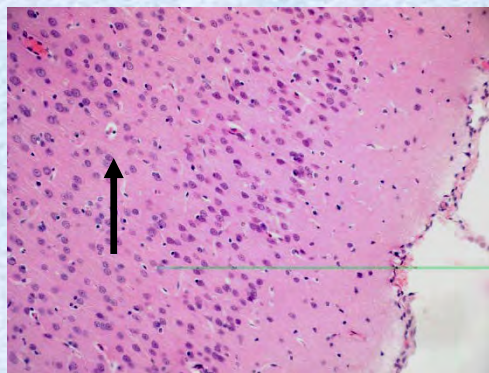
**Гиппокамп белой крысы, (ртуть), 1 срок.
Дистрофия нейронов.
Ув. X 200, гем.-эоз.**



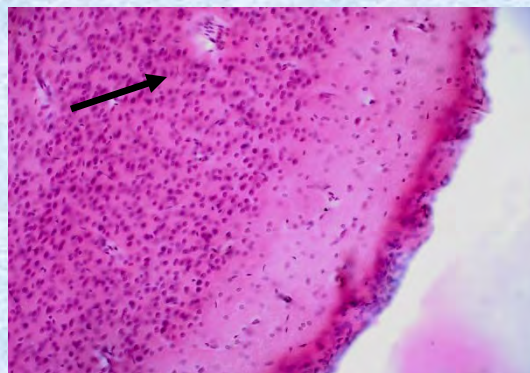
**Гиппокамп белой крысы, 2 срок.
Нарушение структуры слоев
Гиппокампа (винилхлорид).
Ув. X 200, гем.-эоз.**



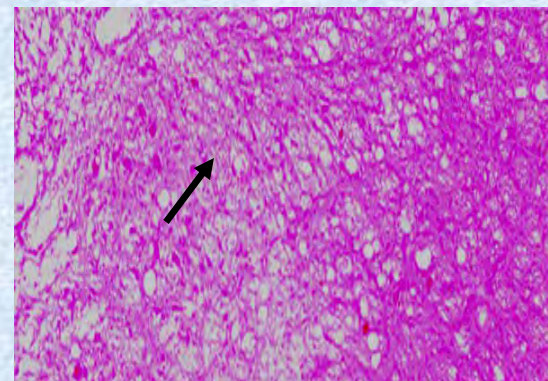
**Мозжечок белой крысы, 1 срок.
Дистрофия клеток Пуркинью (ртуть).
Ув. X 200, гем.-эоз.**



**Кора больших полушарий белой
крысы, (винилхлорид), 1 срок.
Перицеллюлярный отек.
Ув. X 200, гем.-эоз.**

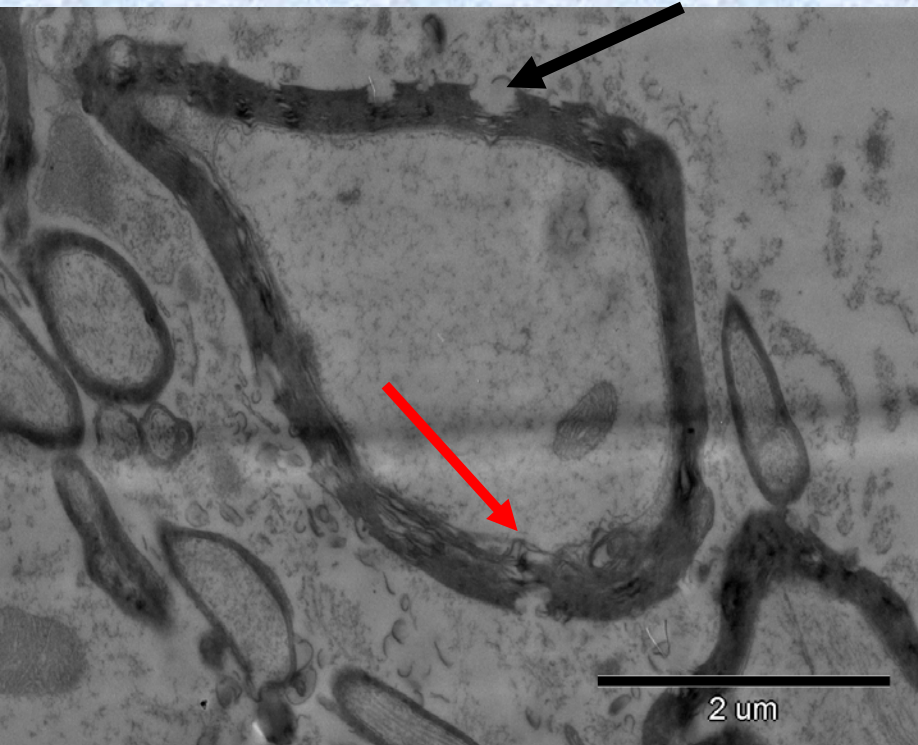


**Кора больших полушарий белой
крысы, (ртуть), 2 срок.
Нарушение цитоархитектоники.
Ув. X 200, гем.-эоз.**



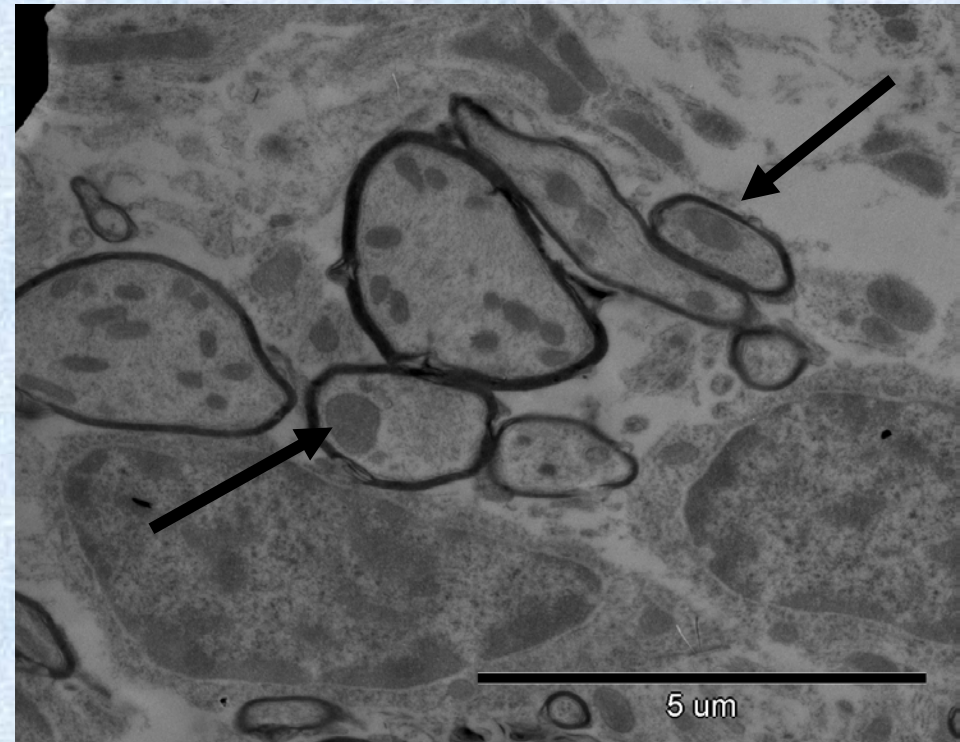
**Подкорковые структуры мозга
белой крысы (винилхлорид)
Выраженный спонгиоз.
Ув. X 200, гем.-эоз.**

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ



Демиелинизация оболочки аксона при воздействии паров ртути.

Нарушение структуры миелина происходит как снаружи (черная стрелка), так и изнутри (красная стрелка).



Увеличение митохондрий при воздействии паров ртути

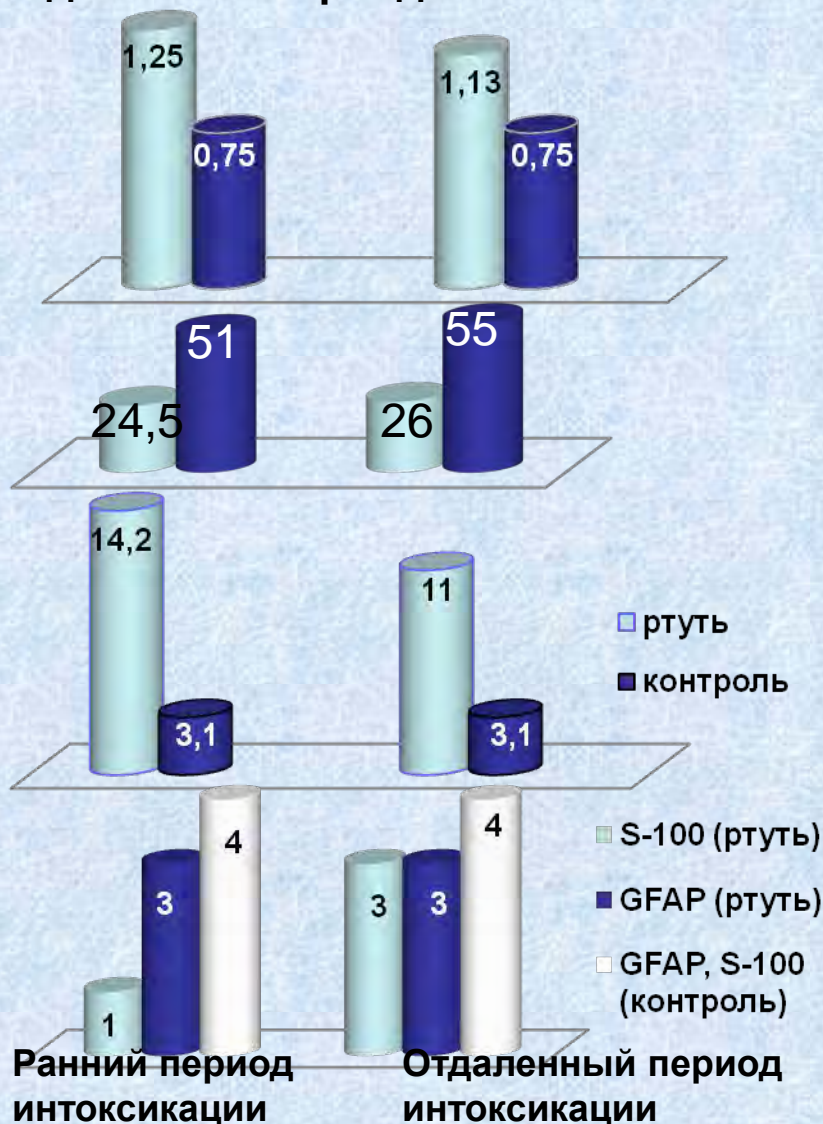
Впервые создана трансляционная экспериментальная модель ртутной токсической энцефалопатии на белых крысах, максимально близко отражающая стадии и механизмы поражения мозга человека при воздействии ртути, выявлены основные звенья прогрессирования ртутной энцефалопатии в отдаленном периоде.

Площадь ядер нейронов

Количество нормальных нейронов

Число нейронов с признаками дистрофии

Экспрессия нейроспецифических белков



Экспериментальная модель защищена патентами:

«Способ моделирования отдаленной токсической энцефалопатии» № 2007116507(2341828) от 20.12.2008 г.

«Способ диагностики отдаленной токсической энцефалопатии» № 2007140216/14(044018) от 21.08.2009г

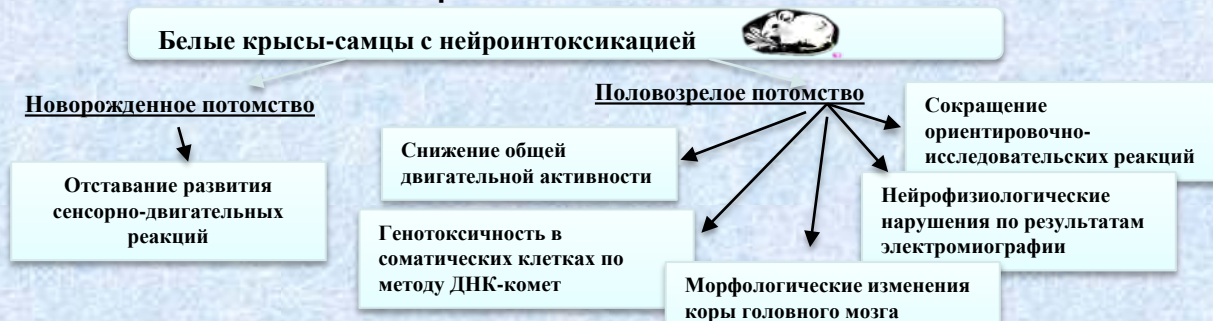
Способ диагностики токсической энцефалопатии у мелких лабораторных животных при хроническом воздействии паров металлической ртути № 2461893 от 20.09.2012г.

Методологические основы прогнозирования персонального риска развития трансгенерационных эффектов нейротоксикантов

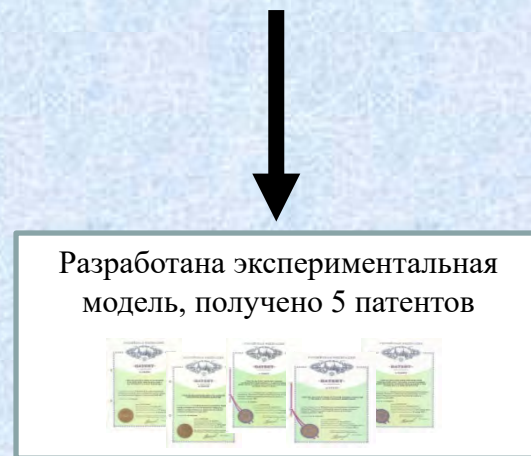
1. Доказана возможность формирования повышенной индивидуальной чувствительности к действию нейротоксичных веществ на фоне пренатального гипоксического поражения ЦНС



2. Установлено наличие химического наследственного груза у потомства F1 и F2 белых крыс-самцов с винилхлоридной и ртутной нейроинтоксикацией



Позволяет прогнозировать риск развития патологического процесса при воздействии химических факторов в онтогенезе



КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ



Для диагностики, дифференциальной диагностики, прогнозирования развития профессиональной токсической энцефалопатии применяются компьютеризированные программы, основанные на результатах многочисленных исследований, имеющие патенты

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2279091

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ТОКСИЧЕСКОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА
ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Патентообладатель(и): *Научно-исследовательский институт
медицины труда и экологии человека - Ангарский филиал
Государственного учреждения Научный центр медицинской
экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского
отделения Российской академии медицинских наук (RU)*

Автор(ы): *с.м. на обороте*

Заявка № 2004105330

Приоритет изобретения: 24 февраля 2004 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 27 июля 2006 г.

Срок действия патента истекает 24 февраля 2024 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам



Б.П. Симонов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2271143

**СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ОТ
ВОЗДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА ТОКСИЧЕСКИХ
ВЕЩЕСТВ И ДИСКУРКУЛЯТОРНОЙ (СОСУДИСТОЙ)
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

Патентообладатель(и): *Научно-исследовательский институт
медицины труда и экологии человека - Ангарский филиал
Государственного учреждения Научный центр медицинской
экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского
отделения Российской академии медицинских наук (RU)*

Автор(ы): *с.м. на обороте*

Заявка № 2004105331

Приоритет изобретения 24 февраля 2004 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 10 марта 2006 г.

Срок действия патента истекает 24 февраля 2024 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам



Б.П. Симонов

Проведенные многолетние исследования позволили систематизировать клинические проявления в отдаленном (постконтактном) периоде хронической ртутной интоксикации и дополнить ее существующую классификацию с позиций современного развития профпатологии.

Впервые обоснована возможность установления профессиональной нейроинтоксикации, проявляющейся токсической энцефалопатией, в отдаленном (постконтактном) периоде у пожарных, которая включена в национальный список профессиональных заболеваний.

Систематизированы и классифицированы клинические проявления в остром и отдаленном периоде интоксикации КТВ у пожарных.

Лечение профессиональных нейроинтоксикаций

Клиническое применение
этиологических, патогенетических и
симптоматических методов

- Профилактическое лечение
(предотвращение или замедление
прогрессирования заболевания)
- Синдромологическое лечение
- Реабилитационные мероприятия

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

1

- Апробированы способы комплексной фармако- и физиотерапии

2

- Применены методы альфа – тэта – электроэнцефалографического и температурно-миографического тренинга, базирующегося на принципе БОС

РАЗРАБОТАНЫ И ВНЕДРЕНА СХЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1 лечебный комплекс – базисная терапия: направлена на нарушение церебральной гемодинамики и эмоционально-волевые расстройства тревожно-депрессивного характера

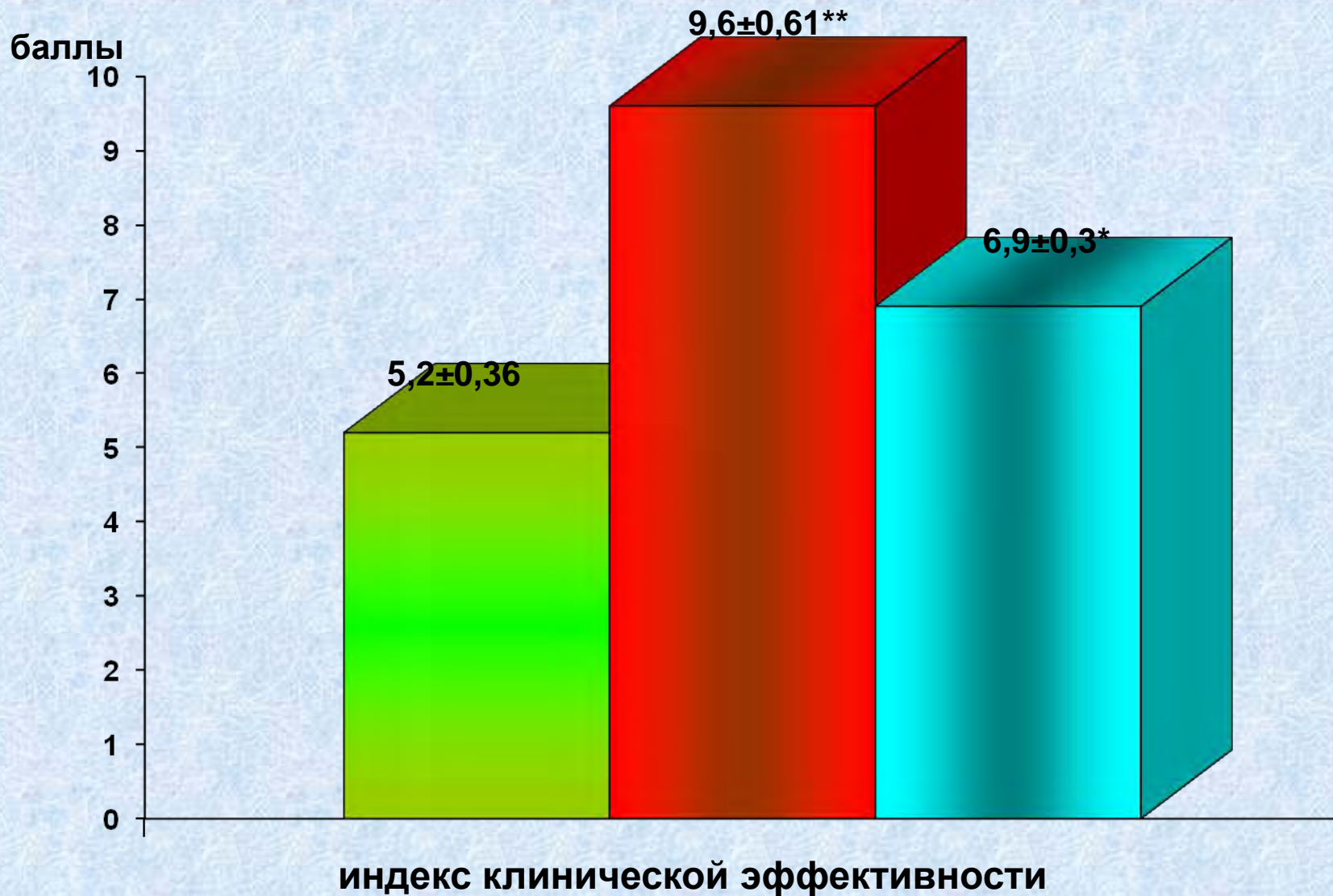
2 лечебный комплекс – базисная терапия + ноотропный препарат, корригирующий мнестико-интеллектуальные нарушения

3 лечебный комплекс – базисная терапия + препарат, обладающий антиоксидантным и антиагрегантным действием

ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ У ПОЖАРНЫХ С ТЭ

Трентал	5 мл внутривенно капельно
Ксантинола никотинат	2 мл 15% раствора внутримышечно
Витамин Е	0,6 г/сут
Пирацетам	10 мл 20% раствора внутривенно
Мезапам	20 мг/сут
Поливитамины - мультитабс, витрум-лайф	
Физиотерапия	Транскраниальное воздействие переменным магнитным полем на левую теменную область
Массаж воротниковой зоны	
Церебролизин	5 мл внутривенно
Верапамил	40 мг/сут

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖАРНЫХ С ТЭ



ХАРАКТЕРИСТИКА АПРОБИРОВАННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ ХРИ

• I лечебный комплекс:

р-р унитиола 5%-5,0 мл в/м;
р-р пирацетама
20%-20,0 мл в/в;
р-р кавинтона 20 мг в/в
капельно на физ. р-ре;
грандаксин 50 мг 3 раза
в день;
имован по 7,5 мг на ночь,
10 дней;
Физиолечение: Электросон.

• II лечебный комплекс:

р-р тиосульфата натрия
30% -10,0 мл в/в;
р-р пирацетама 20%-20,0 мл в/в;
антиоксидантный комплекс:
вит. Е (400 мг) + фолиевая
кислота (0,001)+никотиновая
кислота (0,015);
дипиридамола (курантил)
75 мг/сут.;
микрозер 16 мг 3 раза в день;
амитриптиллин 75 мг/сут.
Физиолечение: магнитотерапия
на область синокаротидных
узлов.

**БИОУПРАВЛЕНИЕ - ЕДИНСТВЕННАЯ ИЗ
ТЕХНОЛОГИЙ, КОТОРАЯ ПРЕВРАЩАЕТ
ПАЦИЕНТА ИЗ ОБЪЕКТА ВРАЧЕБНЫХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЗАИНТЕРЕСОВАННОГО
СУБЪЕКТА ЛЕЧЕБНО- РЕАБИЛИТАЦИОННОГО
ПРОЦЕССА.**

(М. Штарк, М.С.Шварц)

**Биоуправление позволяет лечить
больного, а не болезнь.**

Лечение хронической ртутной интоксикации

Использование α -стимулирующего биоуправления у пациентов в отдаленном периоде ХРИ обосновано знаниями о патогенезе заболевания, успешным применением биоуправления в лечении депрессий, аддиктивных и тревожных состояний.

Учитывая депрессивный фон и доминирование α -активности в левой лобной доли у пациентов с ХРИ, применение метода БОС в реабилитации является необходимым для обучения пациентов перераспределению α -активности в правую лобную долю, что будет способствовать развитию позитивных эмоциональных реакций, снижению глубины депрессии и тревожности.

α-СТИМУЛИРУЮЩИЙ БОС-ТРЕНИНГ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СПОСОБСТВУЮТ:

- уменьшению общемозговых изменений биоэлектрической активности головного мозга
- улучшению проводимости импульса на уровне шейного отдела спинного мозга



- снижению уровня психоэмоционального напряжения
- оптимизации типов личностного реагирования на болезнь
- мотивации на поддержание здоровья

ОБЕСПЕЧИВАЮТ ПОВЫШЕНИЕ:

- уровня психосоциальной адаптации
- эффективности лечения
- качества жизни пациентов

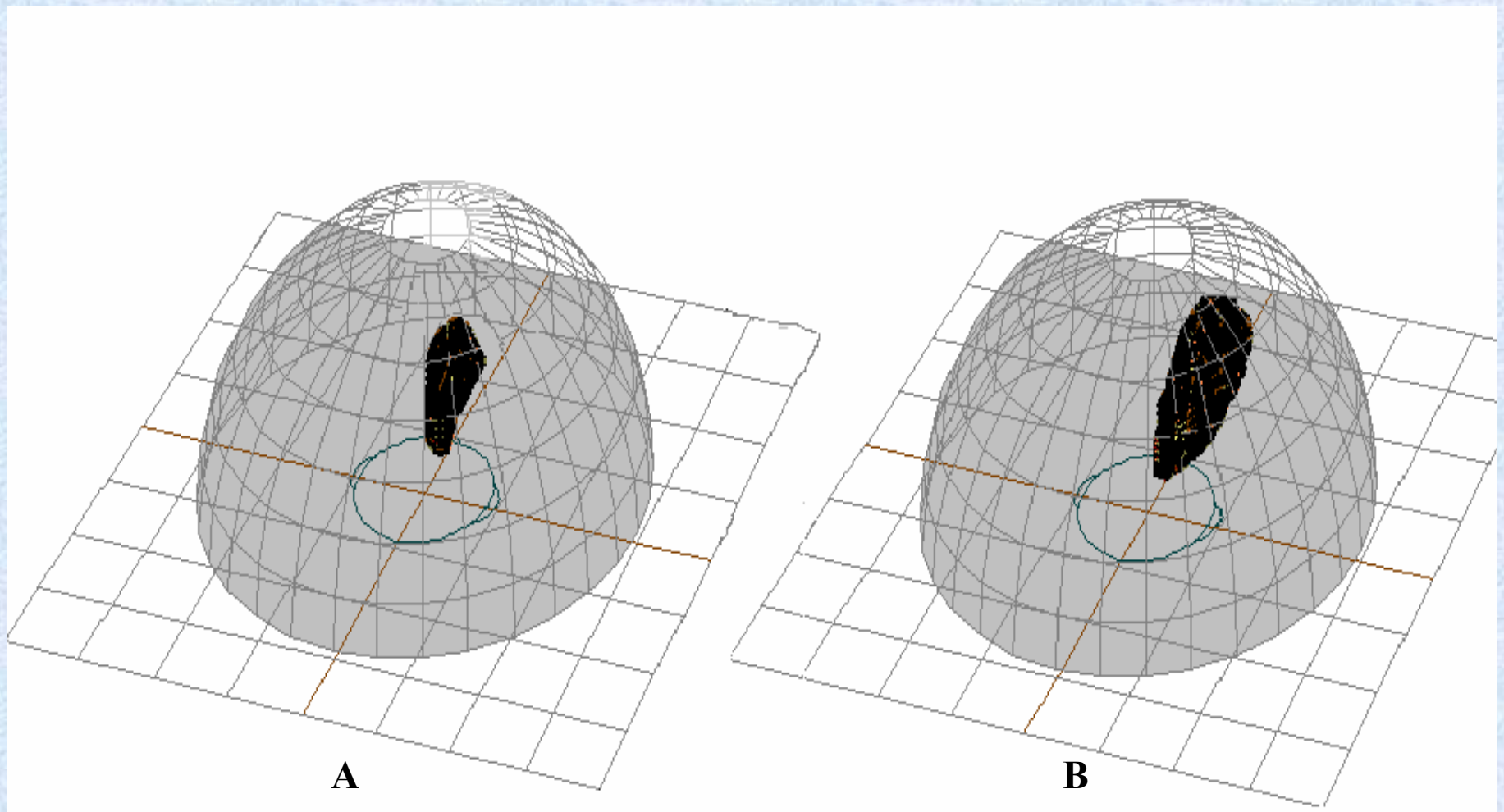


Рис. 1 Больной Т. Трехмерная томографическая модель альфа-активности на фоне БОС-тренинга (А – до тренинга; В – после тренинга)

Динамика индекса α -ритма в группе с БОС-терапией



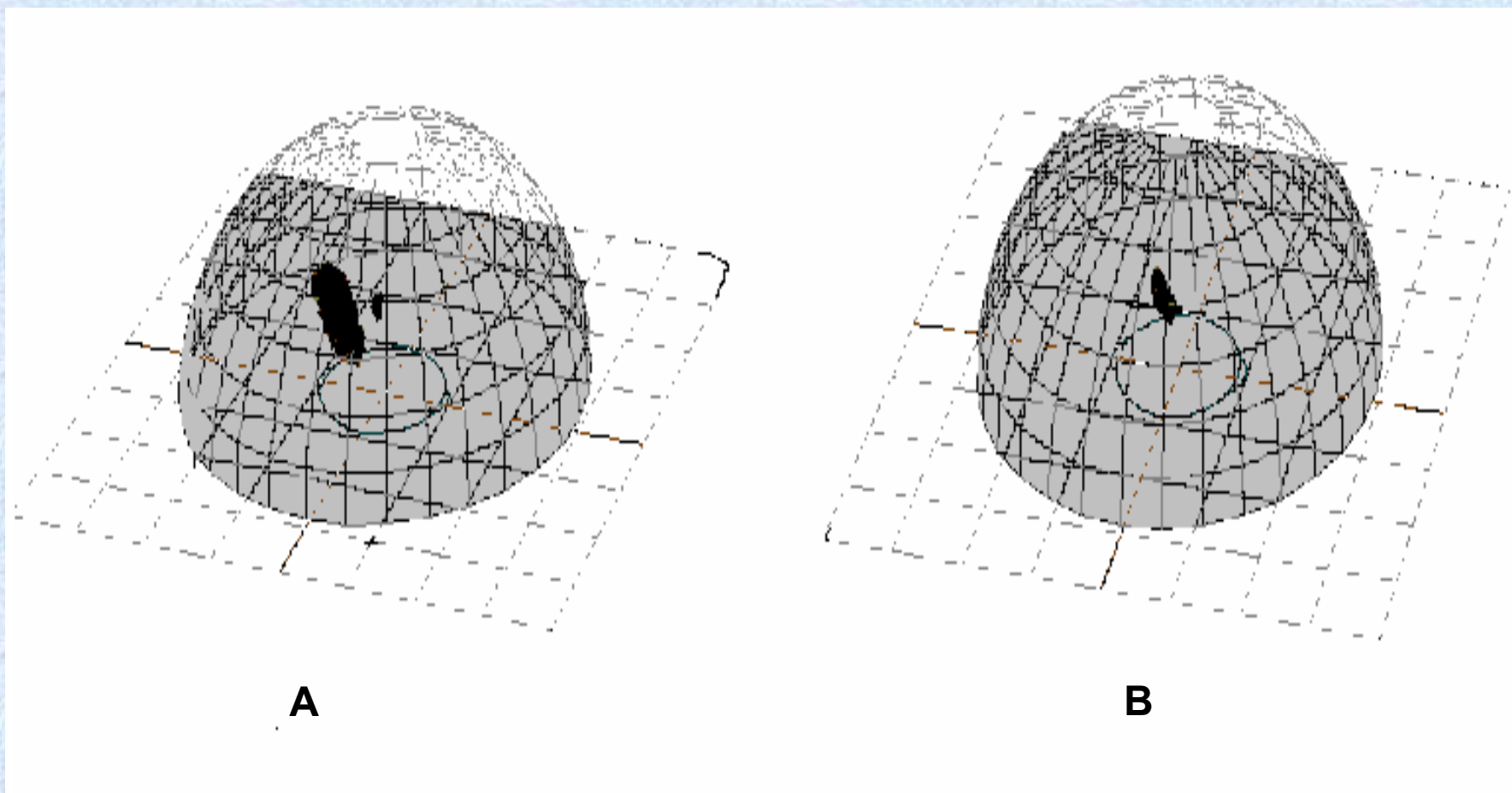
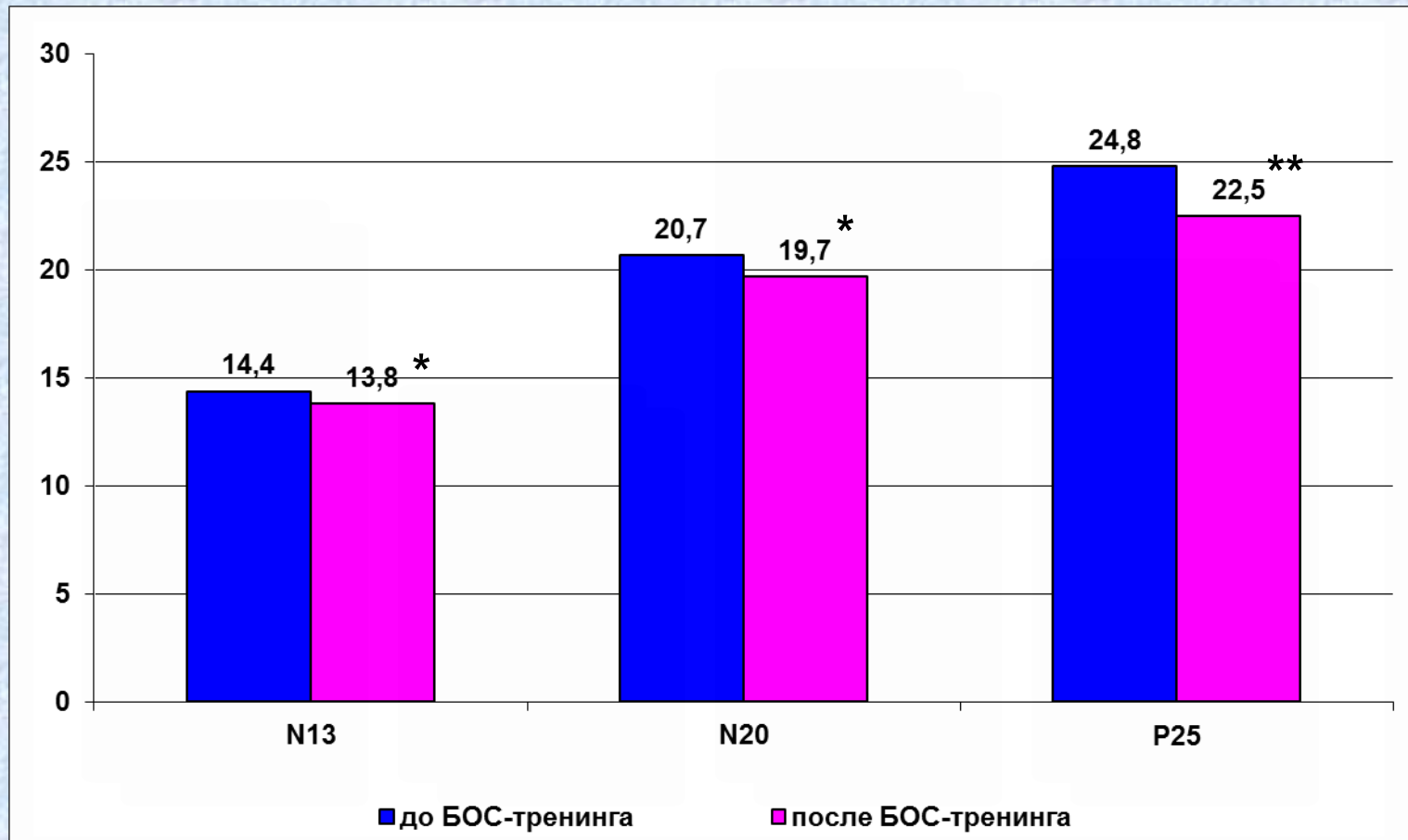
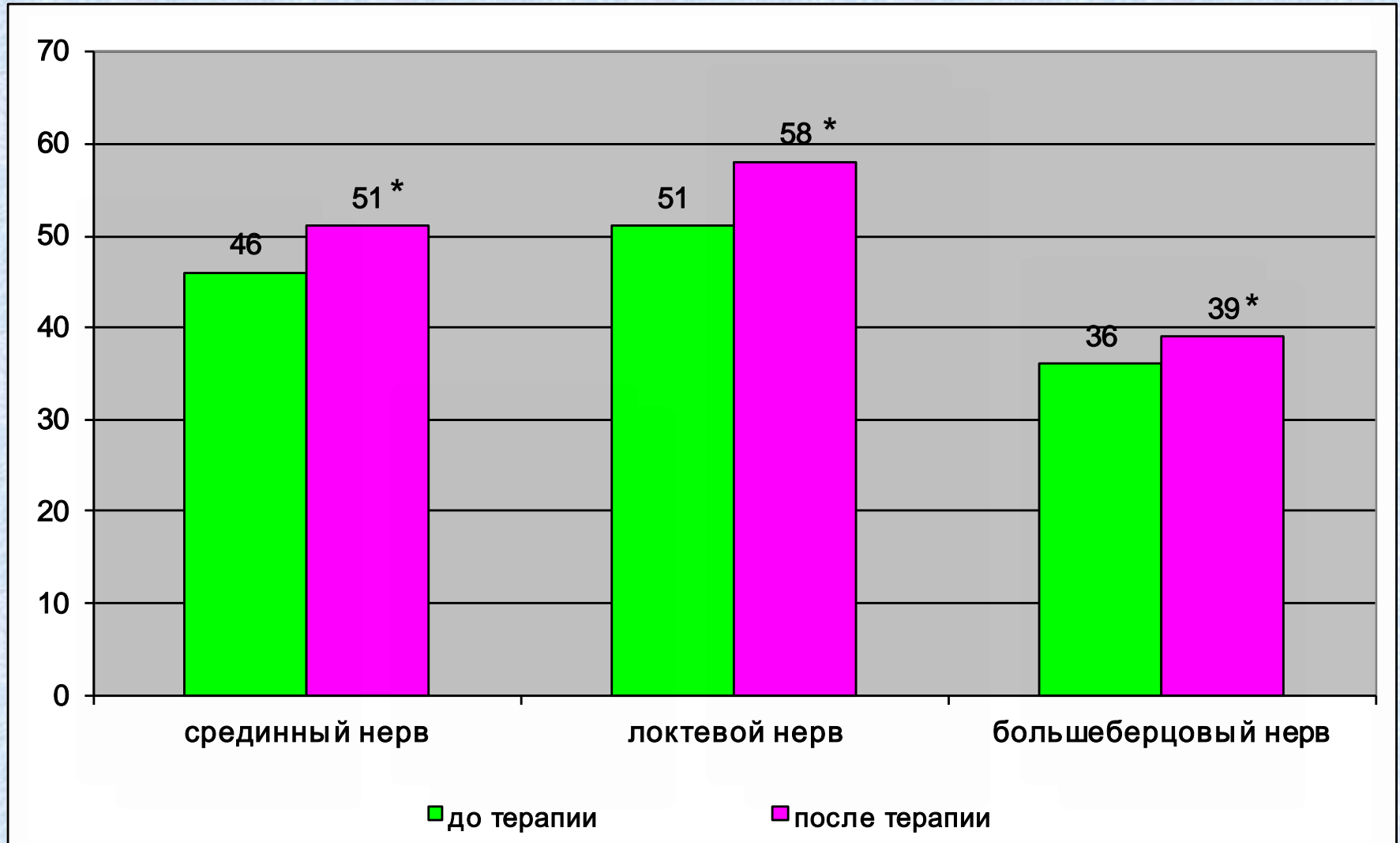


Рис. 2 Больной В. Трехмерная томографическая модель медленно-волновой активности дельта-диапазона на фоне БОС-тренинга (А - до тренинга, В - после тренинга)

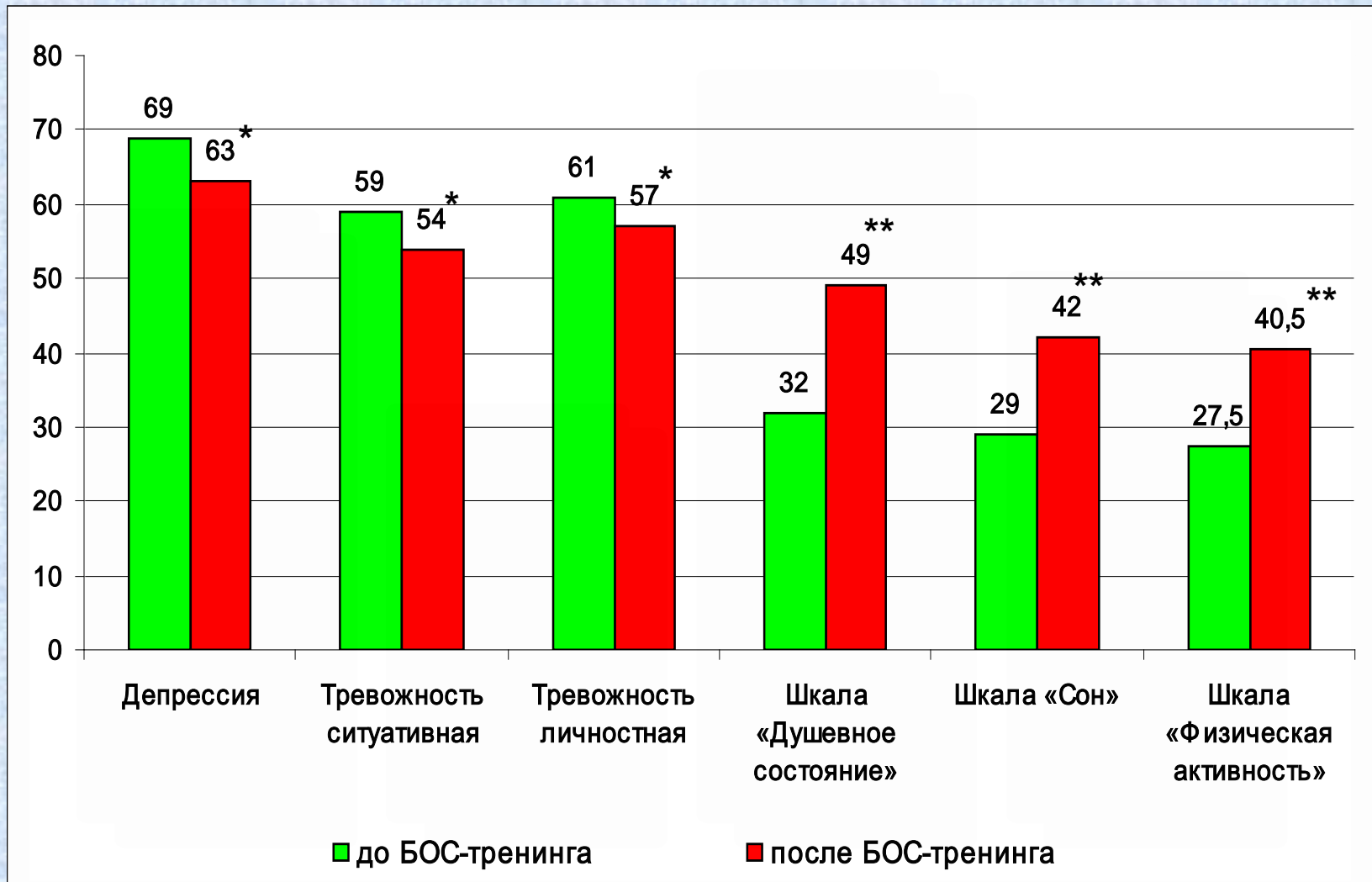
Динамика латентности основных пиков соматосенсорных вызванных потенциалов до и после терапии, мс



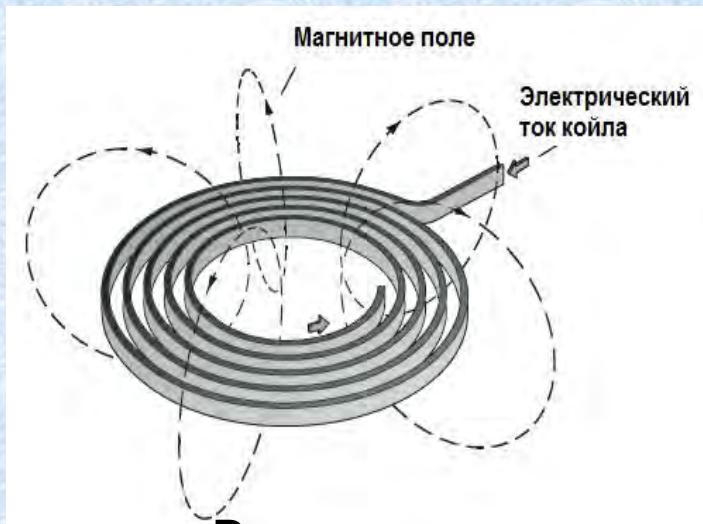
Динамика скорости проведения импульса по периферическим нервам до и после терапии, м/с



Динамика показателей эмоциональной сферы и шкал качества жизни до и после терапии, балл

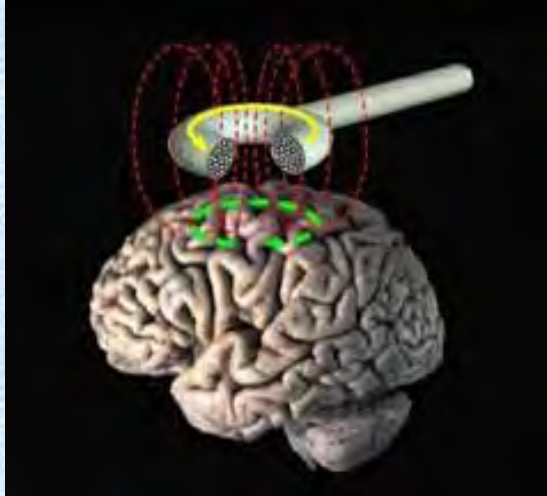


ИМПУЛЬСНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ



В основе действия метода МС, отличающегося простотой в применении и отсутствием зафиксированных значимых побочных эффектов, лежит стимуляция нервной ткани с использованием переменного магнитного поля, имеющего способность индуцировать электрическое поле, воздействующее на нервную ткань.

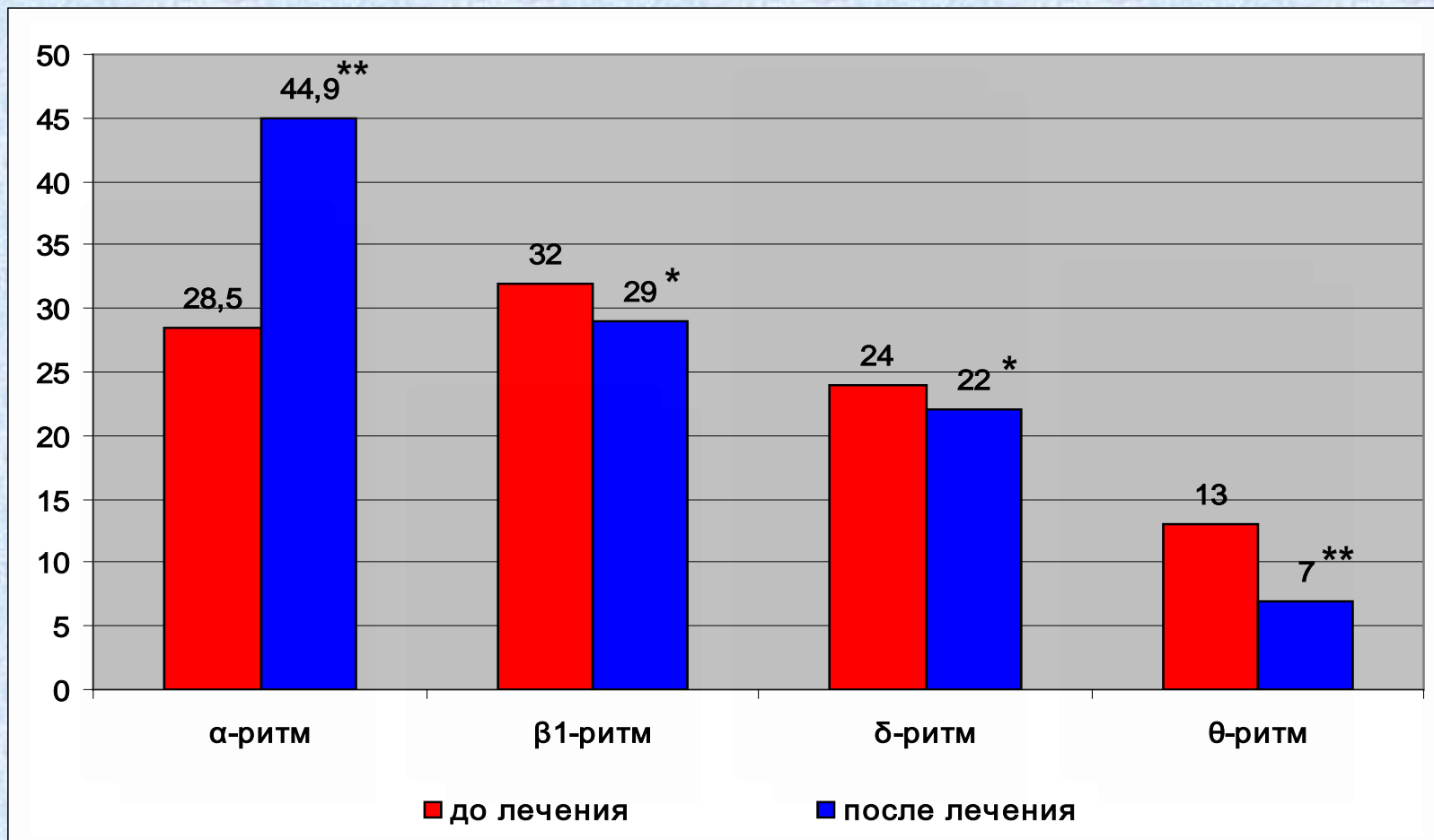
Ритмические импульсы продуцируют ритмическую деполяризацию в нейронах, которая приводит к их активации. Магнитная стимуляция подразумевает активизацию нервной ткани, при отсутствии прохождения электрического тока через стимулирующие электроды, кожу, кости черепа и оболочки головного мозга. Метод обладает различными нейрофизиологическими эффектами, объясняющими ее терапевтическое воздействие на нервную систему: стимуляция процессов торможения в центральных нервных структурах, повышение порога болевой чувствительности, усиление активности нисходящих контролирующих систем (опиатной, серотонинэргической, ГАМК-эргической).



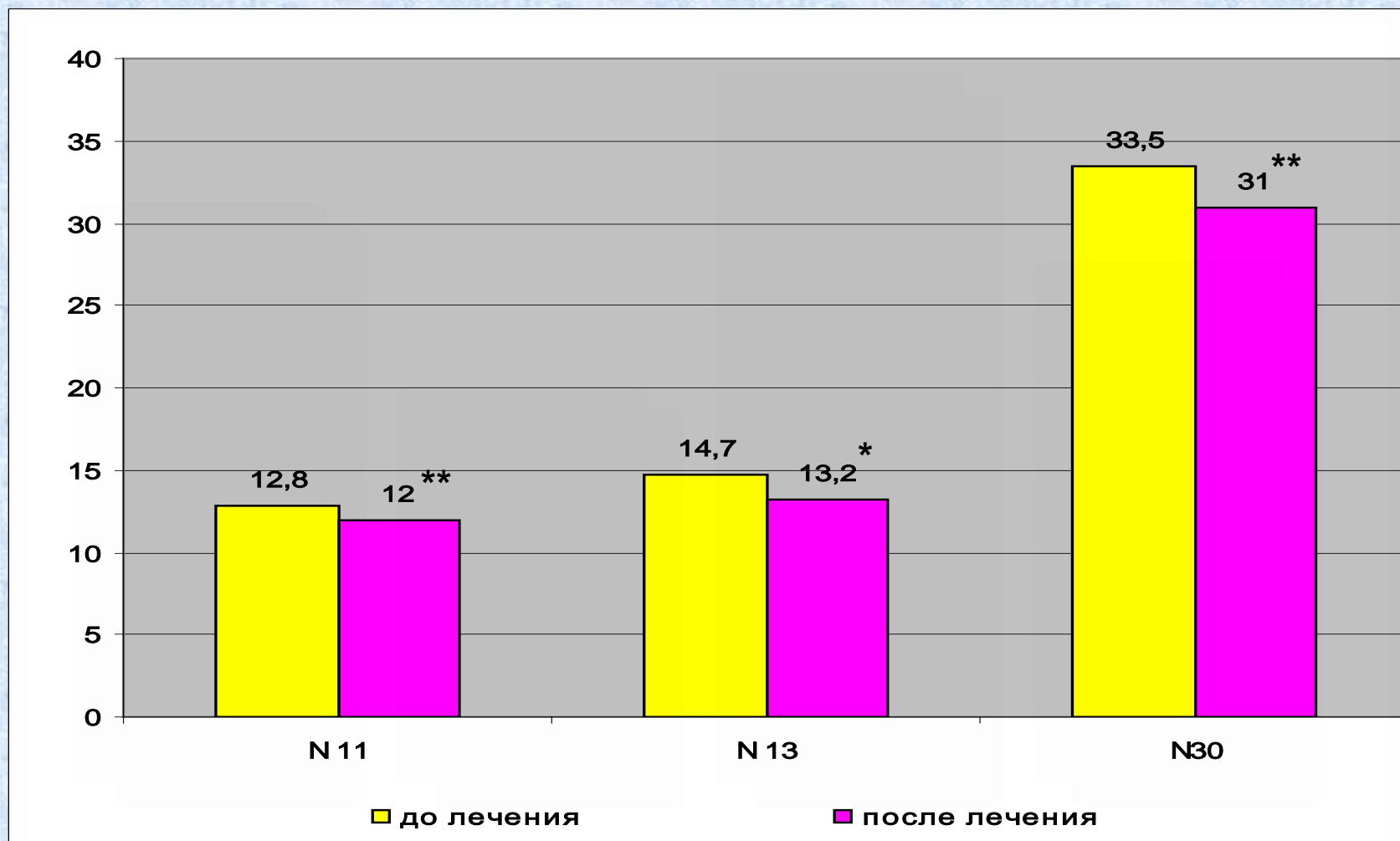
Значительная терапевтическая эффективность процедуры обусловлена большей чувствительностью организма к импульсному магнитному полю по сравнению с постоянным и переменным магнитными полями

Лечебное воздействие магнитной стимуляции, в том числе и транскраниальной, объясняется такими эффектами, как увеличение локального кровотока, изменение заряда клеток, а также проницаемости клеточных мембран, улучшение микроциркуляции за счет увеличения числа активно функционирующих капилляров на единицу объема ткани, стимуляция процессов репаративной регенерации тканей и их метаболизма, уменьшение вязкости крови, противовоспалительное и анальгезирующее действие, антидепрессивный и анксиолитический эффекты

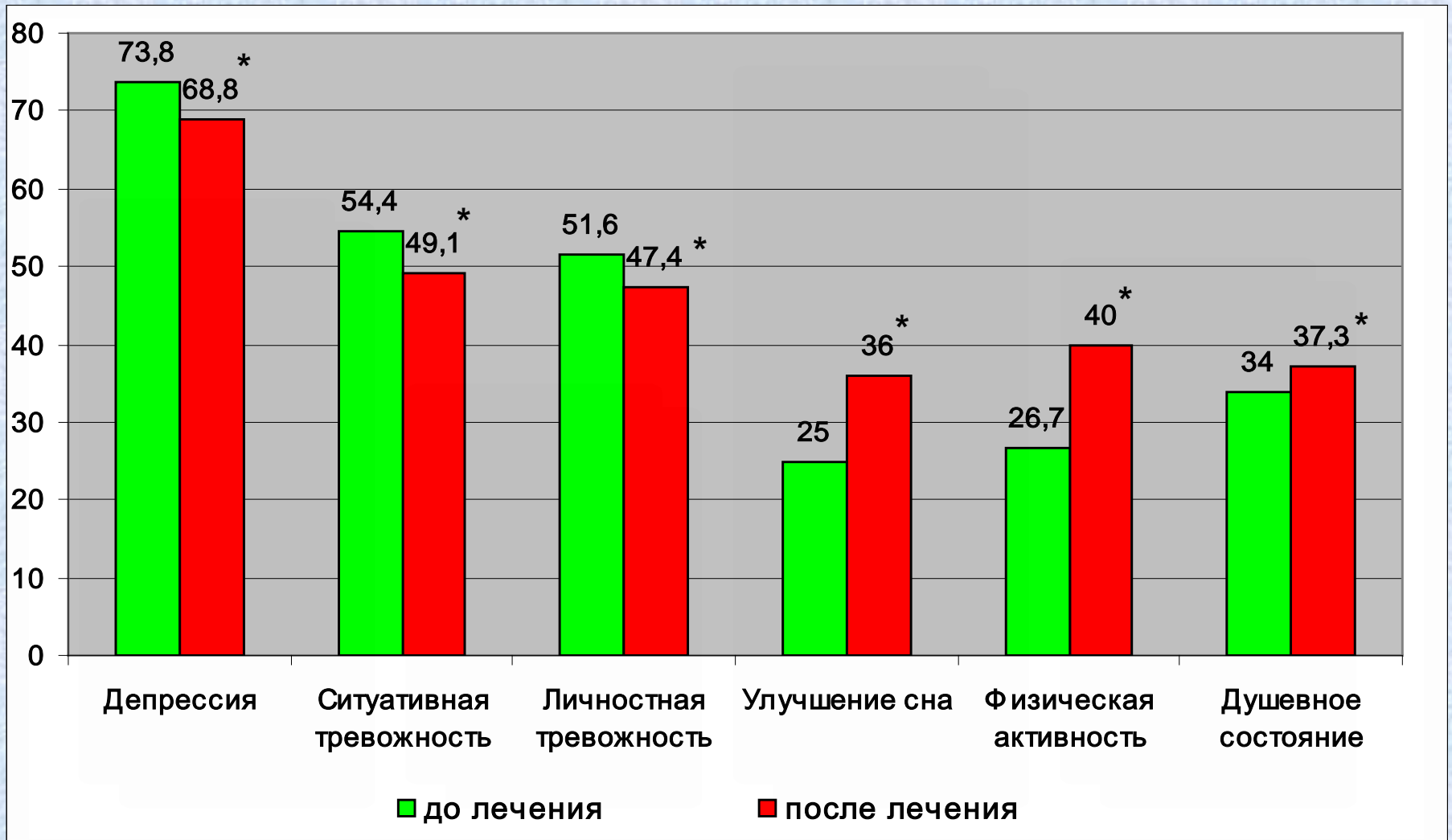
Динамика изменений по электроэнцефалограмме после терапии у пациентов с ХРИ, %



Изменение длительности латентности пиков соматосенсорных вызванных потенциалов у пациентов с ХРИ после терапии, мс



Динамика показателей эмоциональной сферы и шкал качества жизни у пациентов с ХРИ после терапии, балл



Резюме

Результаты применения импульсной МС у пациентов в отдаленном периоде ХРИ свидетельствуют об улучшении общемозговой биоэлектрической активности головного мозга с достоверным нарастанием мощности α -ритма и снижением θ -активности. Метод позволяет активировать подкорково-стволовые взаимодействия структур и ассоциативных областей лобных и височных долей мозга. В 70% случаев наблюдалось увеличение амплитуды P300 до нормативных значений.

Более, чем у 30% пациентов отмечается уменьшение времени проведения афферентной волны возбуждения на уровне шейного отдела спинного мозга и подкорковых структур, уменьшается время, необходимое для активации нейронов ближнего поля соматосенсорной зоны коры ассоциативных областей мозга.

В 25% случаев отмечается восстановление ранее сниженной скорости проведения импульса по периферическим нервам верхних и нижних конечностей.

По результатам психологического обследования установлено снижение уровней эмоциональной напряженности, тревожности, улучшение психологического комфорта у пролеченных пациентов.


Заключение

Применение рассмотренных методов реабилитации позволит повысить эффективность лечебного процесса, улучшая при этом функциональное и психоэмоциональное состояние пострадавших.

Предложенная терапия не является дорогостоящим лечением, не требует пребывания пациента в стационаре, что позволит решить существующую проблему сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре, обосновать необходимость внедрения методов, основанных на принципах БОС и импульсной магнитной стимуляции, в программу социально-психологических реабилитационных мероприятий для клиники профзаболеваний, рекомендовать широкое применение методов в профпатологической практике

СРЕДСТВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- **Нейрометаболические средства**
- **Вазоактивные препараты и антиагреганты**
- **Антидепрессанты, анксиолитики, транквилизаторы**
- **Антиоксиданты**
- **Церебропротективные средства**
- **Комплексообразующие соединения и антидоты**
- **Методы нейробиоуправления**
- **Импульсная магнитная стимуляция**



**БЛАГОДАРЮ
ЗА
ВНИМАНИЕ**