

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский
институт медицины труда»



XIII Всероссийский Конгресс с
международным участием «Профессия и
здоровье»,
г. Иркутск – г. Новосибирск, 17-26 сентября
2015 г.

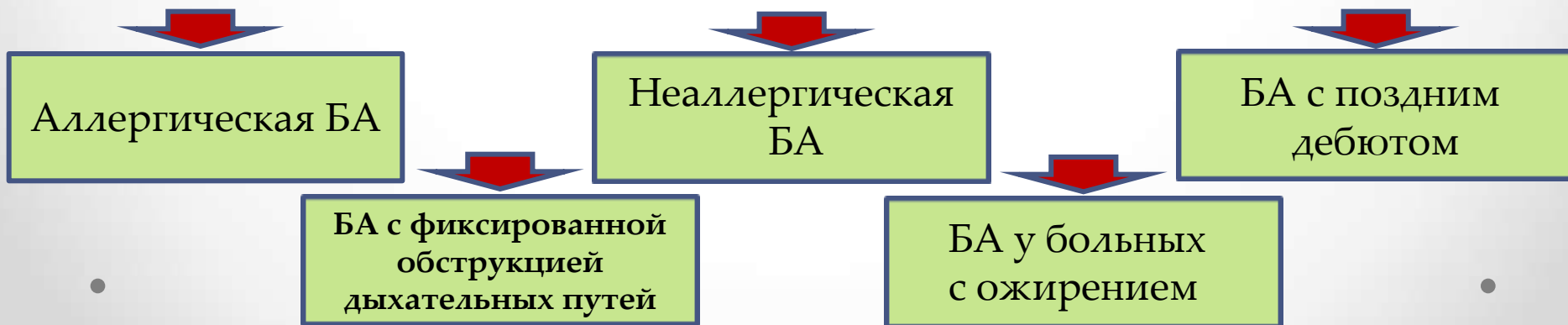
Биохимические и молекулярно- генетические маркеры при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы

Помыканова Ю.С.

Определение бронхиальной астмы GINA 2014 (Дополнения 2015 г.)

БА – гетерогенное заболевание, преимущественно связанное с хроническим воспалением в дыхательных путях, сопровождающееся респираторными симптомами, такими как свистящее дыхание (хрипы), одышка, ощущение сдавленности в грудной клетке и кашель. Данные симптомы меняются по интенсивности и во времени и сопровождаются переменными нарушениями бронхиальной проходимости

Фенотипы бронхиальной астмы:



Распространенность бронхиальной астмы

- Около 300 млн. человек в мире болеют БА
- Почти 7 млн. человек имеют БА в России, из них 1 млн. больных с тяжелой формой заболевания
- Ежегодно увеличивается в среднем на 7%
- Частота симптомов текущей бронхиальной астмы у россиян в 1,5-6 раз выше, чем в европейских странах
- В 48% случаев диагноз БА определяется впервые, а у 3 из 5 больных диагноз установлен на поздних стадиях развития болезни

Распространенность профессиональной бронхиальной астмы

- От 10 до 15% случаев бронхиальной астмы связаны с профессиональной деятельностью
- Каждый 6й случай астмы у взрослых трудоспособного возраста обусловлен действием профессиональных факторов

Цель работы

Поиск информативных биохимических и молекулярно-генетических маркеров различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы для оценки риска развития и прогноза клинического течения указанного заболевания

Программа исследования:

На базе клиники ФГБНУ «НИИ МТ» проведено обследование 170 пациентов с диагнозом профессиональная бронхиальная астма.

Общее клиническое обследование

Оценка функции внешнего дыхания
Рентгенологическое обследование органов грудной клетки (рентгенография в прямой и боковой проекциях)
ЛОР-обследование, Эндокринологическое обследование

Профессиональный маршрут
Санитарно-гигиеническая характеристика

Лабораторные методы обследования

Гематологические исследования

ОАК, СОЭ, анализ мокроты

Биохимические показатели

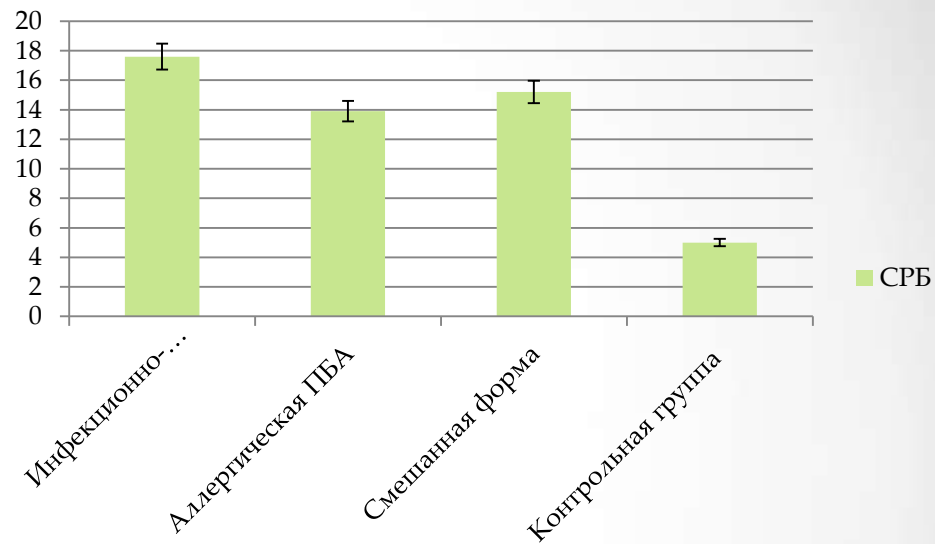
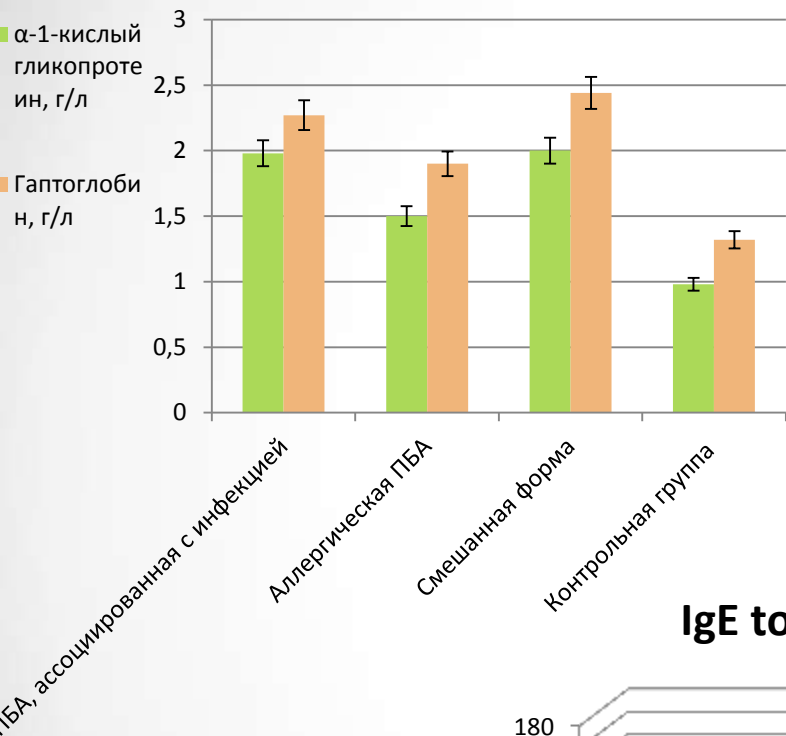
Иммуноглобулины класса А, М, G
Иммуноглобулин E
ЦИК
 α -1-кислый гликопротеин
Гаптоглобин
СРБ
Белковые фракции сыворотки крови

Молекулярно-генетические исследования

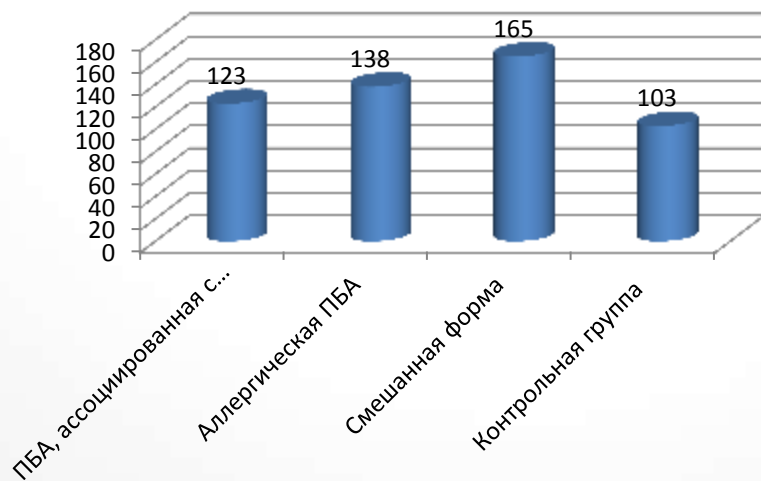
Провоспалительные интерлейкины (17A, фактор некроза опухоли- α)
Противовоспалительные интерлейкины (10,4)
Гены системы «протеолиз-антипротеолиз (матриксная металлопротеиназа 12)
Гены системы «оксиданты-антиоксиданты» (Супероксиддисмутаза 2)
Гены системы биотрансформации ксенобиотиков (микросомальная эпоксидгидролаза 1)

Обследование пациентов

Исследование уровня индивидуальных белков, характерных для острой фазы воспаления

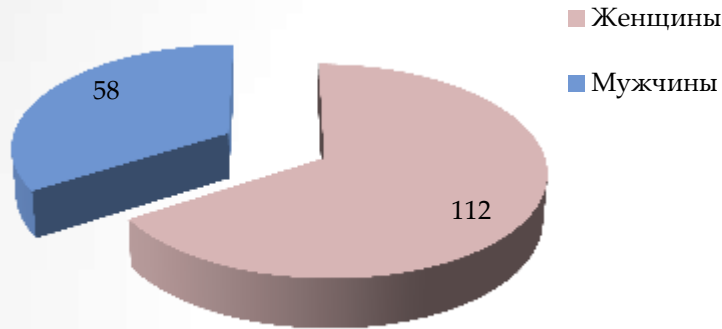


IgE total, ME/мл

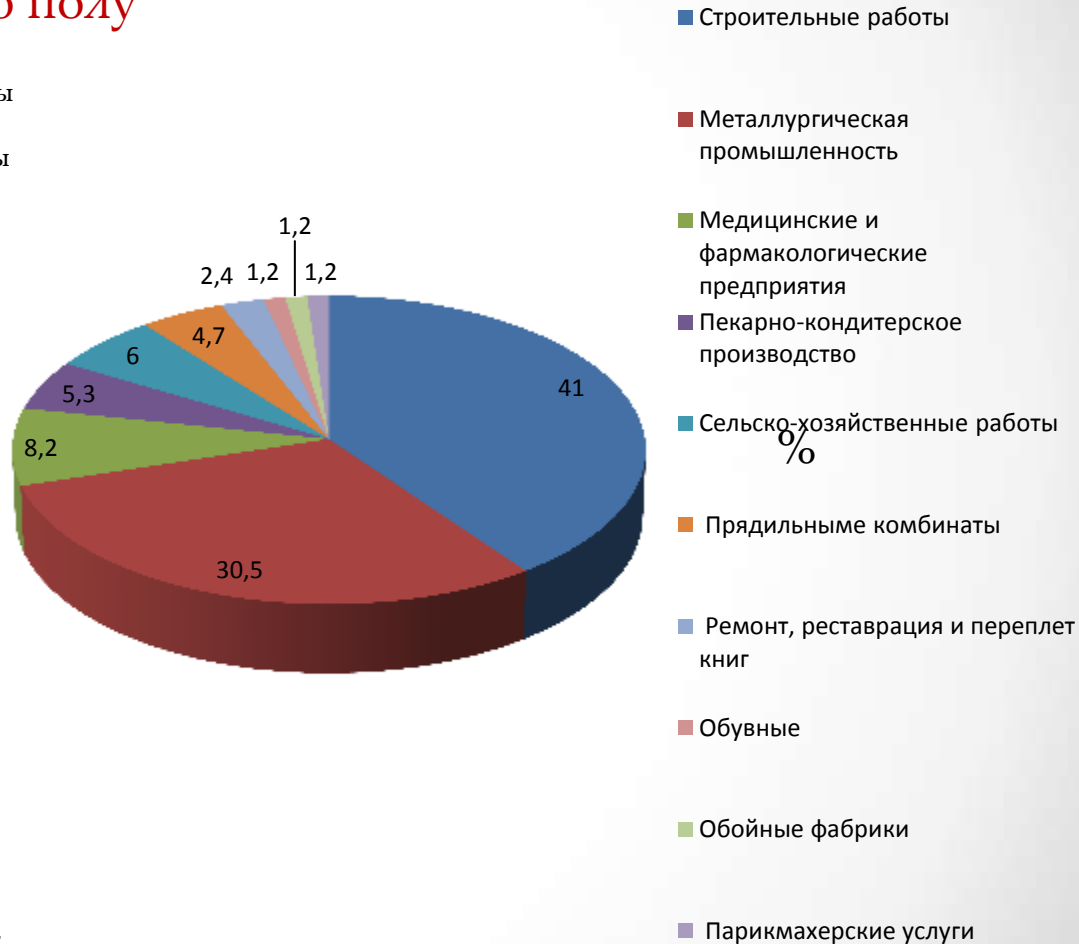
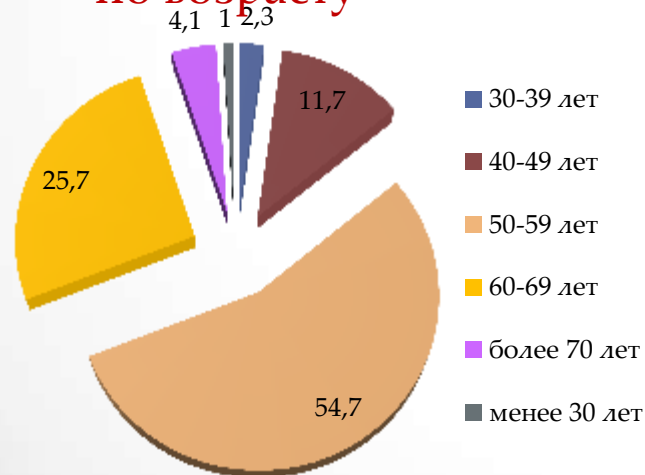


Характеристика обследованных лиц с ПБА по полу, возрасту, профессиональным группам

Характеристика пациентов с ПБА по полу



Характеристика пациентов с ПБА по возрасту



Характеристика пациентов с ПБА по профессиональным группам

Характеристика обследованных групп:

Все обследованные лица в зависимости от формы профессиональной бронхиальной астмы были разделены на 4 основные группы:

- **1-я группа** (68 человек) включала в себя больных ПБА, ассоциированной с инфекцией
- **2-я группа** (57 человек) с аллергической ПБА
- **3-я группа** (42 человека) представлена пациентами с сочетанной формой ПБА
- **4-ю группу**, взятую в качестве контрольной, составили 40 человек, не имеющих диагноз профессиональная бронхиальная астма и контакта с производственными аллергенами

В целях определения наиболее значимых фенотипов ПБА были проанализированы 72 параметра с использованием методов факторного, Рос-анализа и кластерного анализа:

Клинические показатели	Лабораторные показатели	Молекулярно-генетические показатели
<p>Пол, возраст, время начала заболевания, профессия, стаж, тип ПБА, влияющий фактор на рабочем месте, эндокринная патология, тип воспаления, характер мокроты, показатели спирометрии, степень дыхательной недостаточности, нарушение вентиляционной способности легких, ЛОР-заболевания, рентгенологические особенности сопутствующие заболевания, соответствие симптомов и биохимических показателей, частота обострений</p>	<p>Лейкоцитарная формула, СОЭ, эозинофилы белковые фракции сыворотки крови (α1-, α2-, β-, γ-фракция), индивидуальные белки острой фазы воспаления (α-1-кислый гликопротеин, гаптоглобин, СРБ), общий белок, иммуноглобулины (А,М,Г,Е), ЦИК.</p>	<p>Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α G-308A), интерлейкин-17А (IL17A G-197A), интерлейкин-4 (IL4 C-589T), интерлейкин-10 (IL10 G-1032A), интерлейкин-10 (IL-10 C-592A), микросомальная эпоксидгидролаза 1 (EPHX1 Tyr-113His), матриксная металлопротеиназа двенадцать (MMP-12 A-82G) и супероксид дисмутаза (MnSOD, SOD2 T-58C)</p>

Факторный анализ

Клинические показатели

Пол, возраст, время начала заболевания, профессия, стаж, тип ПБА, влияющий фактор на рабочем месте, эндокринная патология, тип воспаления, характер мокроты, показатели спирометрии, степень дыхательной недостаточности, нарушение вентиляционной способности легких, ЛОР-заболевания, рентгенологические особенности сопутствующие заболевания, соответствие симптомов и биохимических показателей

Лабораторные показатели

Белковые фракции сыворотки крови (α 1-, α 2-, β -, γ -фракция), индивидуальные белки острой фазы воспаления (α -1-кислый гликопротеин, СРБ), иммуноглобулины (А,М,Г,Е), ЦИК.

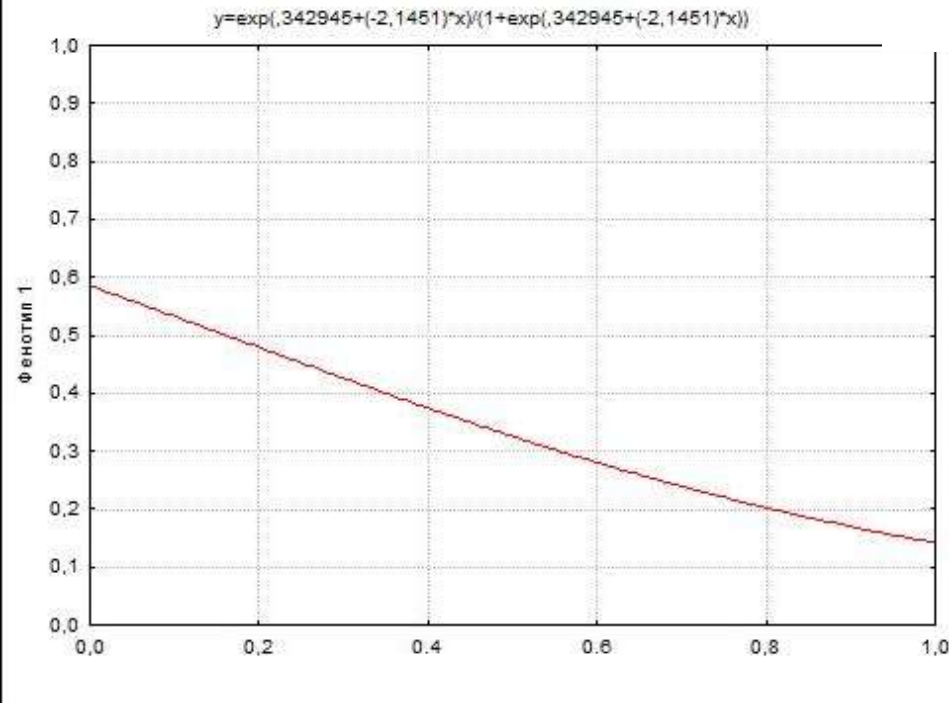
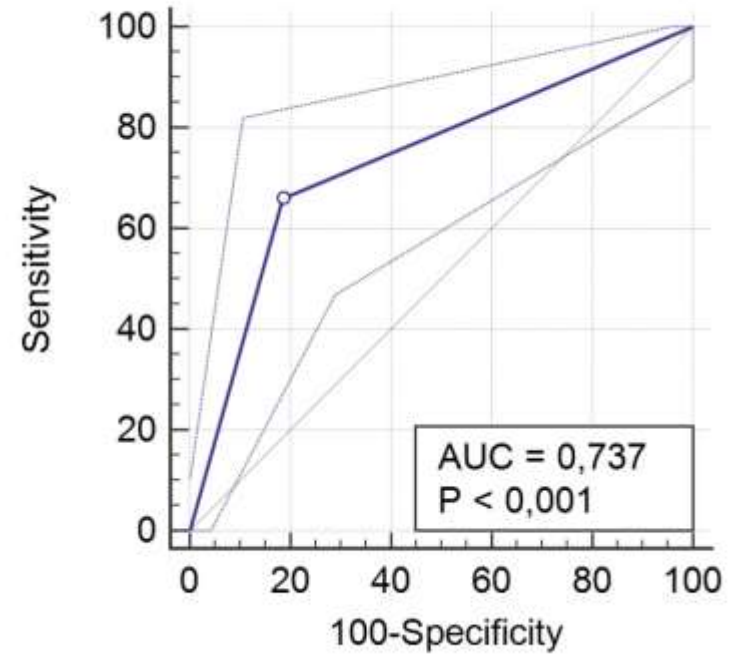
Молекулярно-генетические показатели

Интерлейкин-17А (IL17A G-197A), интерлейкин-4 (IL4 C-589T), интерлейкин-10 (IL-10 C-592A), микросомальная эпоксидгидролаза 1 (EPHX1 Tyr-113His), супероксид дисмутаза (MnSOD, SOD2 T-58C)

Логит-регрессия

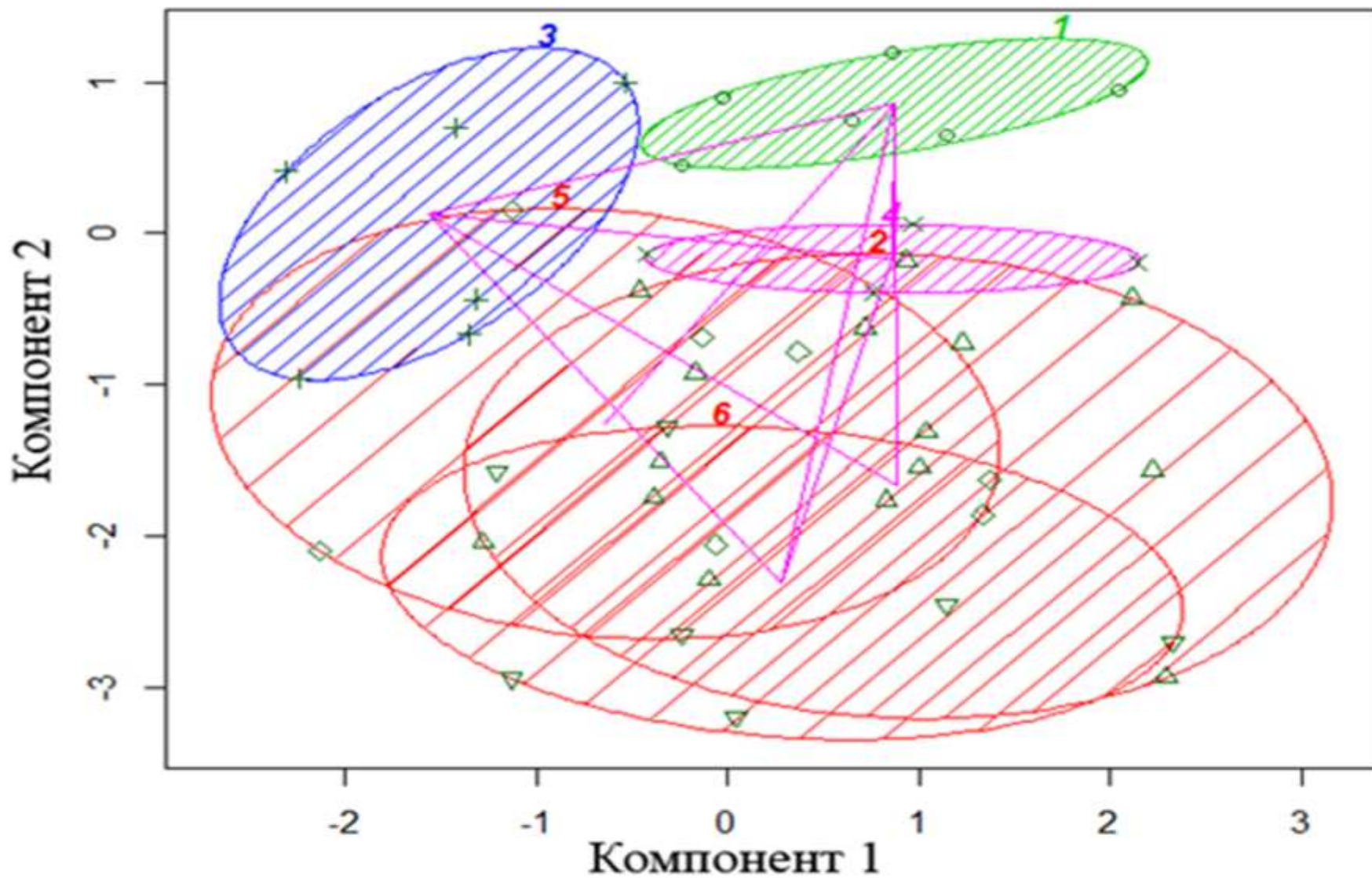
Рос-анализ

Увеличение тяжести ПБА снижает вероятность отнесения пациента к фенотипу более 20%, и наоборот, уменьшение тяжести ПБА увеличивает эту вероятность



Зависимость исхода от тяжести ПБА

Кластерный анализ



Фенотип 1

ПБА

Тяжелое течение 0-1

Возраст 40-49 лет

Хронические инф.заболевания
дых.путей

Иммуноглобулины класса А ↑
α-1-кг ↑

Неорганические соединения

Согласующиеся симптомы

Отсутствие особенностей в
полиморфных вариантах генов

Фенотип 3

ПБА

Раннее развитие заболевания от
начала работы – до 5 лет

Эозинофильное воспаление

ОФВ1 < 50%

α-2-фракции белков сыворотки
крови ↑, СРБ ↑ Уровень
альбумина ↓

Органические соединения

Медицинские работники,
работники хлебопекарных
предприятий, рабочие сельско-
хозяйственной
промышленности

Сочетание патологических
аллелей микросомальной
эпоксидгидролазы 1 и
супероксиддисмутазы 2

Фенотип 4

ПБА

Мужчины

Сварочные работы, литейные
цеха, плавильщики

Металло-аллергены и
сварочный аэрозоль

Возраст 40-49 лет

Стаж работы от 15 лет

Эозинофильный тип воспаления

Иммуноглобулин E↑

γ-фракции белков сыворотки
крови↑

Эмфизема легких в большинстве
случаев

Аллергические заболевания ЛОР-
органов

Сочетания

патологических аллелей
противовоспалительного
интерлейкина 4, матриксной
металлопротеиназы 12 и
гомозиготного AA варианта
интерлейкина 10

Фенотип 6

ПБА. 50 лет и более. Женщины.

Стаж > 25 лет. ОФВ1 < 50%

Нейтрофильное воспаление

Выраженные симптомы

Хронические инф. заболевания
ЛОР-органов. Иммуноглобулины

класса G↑, ЦИК↑

Сочетание патогенных аллелей
провоспалительного интерлейкина
17A и противовоспалительного
интерлейкина 10

Неорг. и вещества раздражающего
и сенсibiliзирующего действия

Согласующиеся симптомы

Время от начала заболевания > 11
лет. Строительные работы.

Спаечные процессы и
пневмосклероз. α-1-кг, СРБ,
гаптоглобин↑. Эндокринная
патология. Ангиосклероз сетчатки

Выводы

- 1. Выделены биохимические и молекулярно-генетические маркеры профессиональной бронхиальной астмы для определения наиболее значимых фенотипов профессиональной бронхиальной астмы методом кластерного анализа.
- 2. Разработаны критерии формирования фенотипов ПБА, включающие полиморфные варианты генов (IL17A G-197A, IL10 C-592A, ERHX1 Tyr113His(T337C) и MnSOD T-58C), клинико-диагностические показатели (тяжесть ПБА, время от начала работы, наличие эндокринной патологии, типа воспаления, заболевания ЛОР органов), биохимические показатели (уровень СРБ, орозомукоид, гаптоглобин, α 1-, α -2-фракции), участвующие в патогенезе ПБА.

Выводы

- 3. При помощи кластерного анализа выявлено 6 абсолютно не зависимых друг от друга фенотипа ПБА. Из шести выявленных кластеров наиболее информативными являются 4 (1, 3, 4, 6), которые могут быть использованы для ранней диагностики и прогноза клинического течения ПБА. Наиболее информативными показателями в данных кластерах являются полиморфные варианты генов провоспалительных (IL17A G-197A) и противовоспалительных (IL10 C-592A) цитокинов, генов системы биотрансформации ксенобиотиков (EPHX1 Tyr113His) и антиоксидантной защиты (MnSOD T-58C) и биохимические показатели (уровень СРБ, альфа-1-кислый гликопротеин, гаптоглобин, α1-, α2-фракции белков сыворотки крови).
- 4. Выделенные фенотипы ПБА могут быть использованы для оценки риска развития ПБА от веществ раздражающего и сенсибилизирующего действия и прогноза клинического течения.
- 5. Выделенные в результате проведения кластерного анализа фенотипы профессиональной бронхиальной астмы имеют четкую связь со спецификой воздействующих производственных факторов

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

