

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.*



## Профаллергодерматозы: современные подходы к этиопатогенезу

Л.П. Кузьмина, Н.И.Измерова

# Актуальность

- В настоящее время в мире отмечается **неуклонный рост частоты и распространенности аллергических заболеваний кожи**: атопического дерматита, контактного дерматита, экземы, от которых в ряде стран страдает **до 25% населения**.
- В структуре профессиональных дерматозов первое место занимают аллергические заболевания кожи, которые значительно снижают качество жизни заболевших.
- Среди больных профессиональными дерматозами женщины составляют большую часть (60-80%), несмотря на то, что среди промышленных рабочих их относительно меньше.



# Актуальные проблемы

- В структуре профессиональной заболеваемости дерматозы занимают шестое место.
- В России в последние годы отмечается постоянное снижение заболеваемости профессиональными заболеваниями кожи в, что связано с **недостатками выявления профессиональных дерматозов** в связи с тем, что заболевание признается профессиональным лишь с момента установления диагноза врачебной комиссией центра профпатологии.
- В структуре профессиональных алергодерматозов неуклонно преобладает профессиональная экзема с **сопутствующей бронхолегочной патологией аллергического генеза** по типу бронхиальной астмы и сочетание с алергопатологией верхних дыхательных путей, по типу аллергического ринита.

# Актуальные проблемы

- Участие **атопии** в патогенезе дерматита способствует более продолжительному течению заболевания и в связи с этим рассматривается как фактор риска хронизации дерматита.
- Развитие профаллергодерматозов у работающих с веществами раздражающего и сенсибилизирующего действия спустя 10 и более лет после постановки профессионального диагноза осложняется **присоединением микотической сенсибилизации** и развитию сочетанной патологии, что характеризуется более тяжелым клиническим течением профаллергодерматозов, частым рецидивирующим течением, торпидностью к лечению.

# Актуальные проблемы

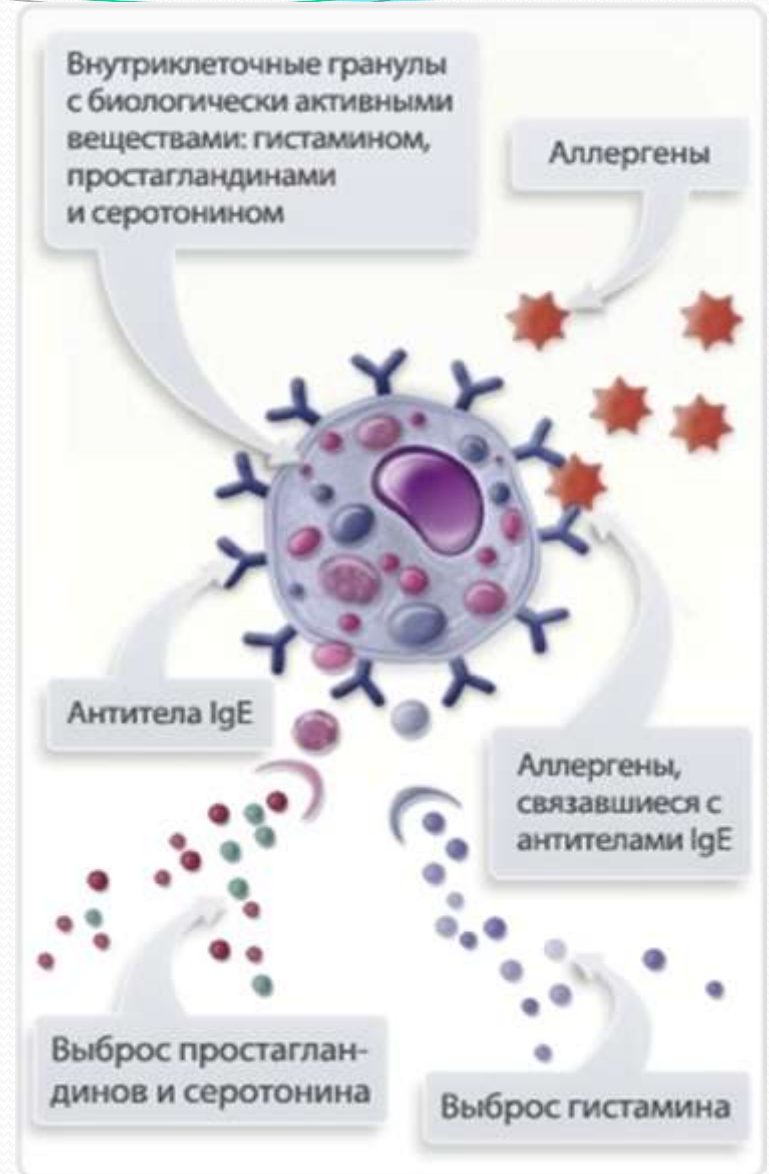
- Финансовые потери, связанные с заболеваемостью профаллергодерматозами, затрагивают не только работника и работодателя, но и органы здравоохранения, и другие государственные структуры.
- Этим обусловлена высокая значимость мероприятий, направленных на снижение заболеваемости профаллергодерматозами.
- **Одним из важных факторов, влияющих на эффективность профилактических мероприятий, является идентификация факторов риска развития болезни.**

- Удельный вес выявления хронической профессиональной патологии у работников во время проведения периодических медицинских осмотров, как показатель их эффективности, по данным многолетнего статистического наблюдения, продолжает снижаться. Темп снижения в 2014 г. к уровню 2012 г. составил 2,33 %: доля впервые установленных профессиональных заболеваний при проведении ПМО составила 65,0%, при активном обращении – 34,9 %



Удельный вес хронической профессиональной патологии по способу выявления, %

Многообразие производственных химических соединений с раздражающими и сенсibiliзирующими свойствами, их комплексное воздействие на организм и кожу, в частности, в сочетании с многочисленными факторами экзо- и эндогенного характера, включая генетически обусловленные особенности метаболизма, приводят к формированию и развитию профессиональных аллергических дерматозов.



- Комплексный и комбинированный характер воздействия химических веществ на организм, особенности токсикокинетики, популяционная индивидуальная чувствительность к химическим веществам обуславливают особенности изменения биологической реактивности и неспецифической резистентности организма, влияющих на развитие и течение профессиональных аллергических заболеваний кожи.

## **Профессиональные аллергические дерматозы**

заболевания мультифакториальной природы с комплексом иммунологических, гуморальных, нейровегетативных, обменных нарушений, с вовлечением в патологический процесс ЦНС, пищеварительной, эндокринной и других систем.

Механизмы, участвующие в формировании профессиональных аллергических дерматозов

Наследственная предрасположенность и генетически обусловленные особенности метаболизма

Психофизиологические и психосоматические факторы

Функциональные отклонения в иммунной, барьерной, метаболической и других системах кожи

Патофизиологические взаимосвязи поражения органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы с кожей

Нарушения нейровегетативной функции и периферической циркуляции (васкулярная нестабильность, измененная реактивность к вазоактивным медиаторным субстанциям)

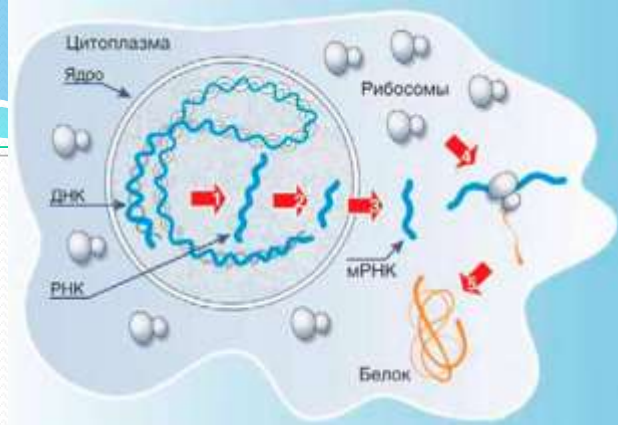
Патогенетическая роль метаболитов полиненасыщенных жирных кислот (простагландинов, лейкотриенов, гидроокисей жирных кислот)

Неиммунные механизмы аллергических реакций, дефекты адренорецепторов, патология клеточных мембран

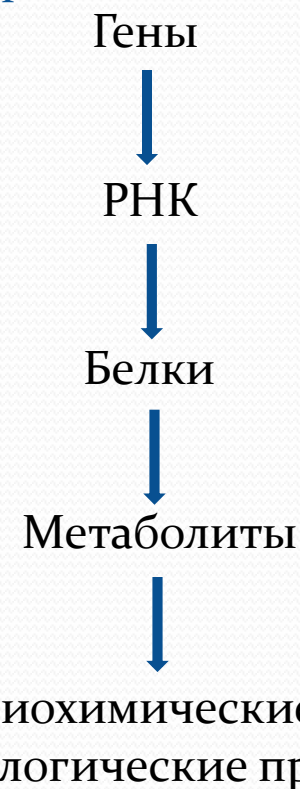
Аномальная направленность иммунологических реакций организма (дисфункция гуморальной и клеточной иммунной системы, снижение хемотаксиса лейкоцитов, моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, иммунодефициты)

# Молекулярные технологии

используются в медицине труда для:



Цепь событий в изучении детальных молекулярных механизмов конкретных патологий



- Определения **клинически значимых полиморфизмов** генов-триггеров профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний и генов биотрансформации при воздействии факторов производственной среды;
- Выяснения взаимодействий между патологическими мутациями генов и их биохимическим фенотипом и клиническим проявлением заболевания;
- Выявление **предикторов** профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний

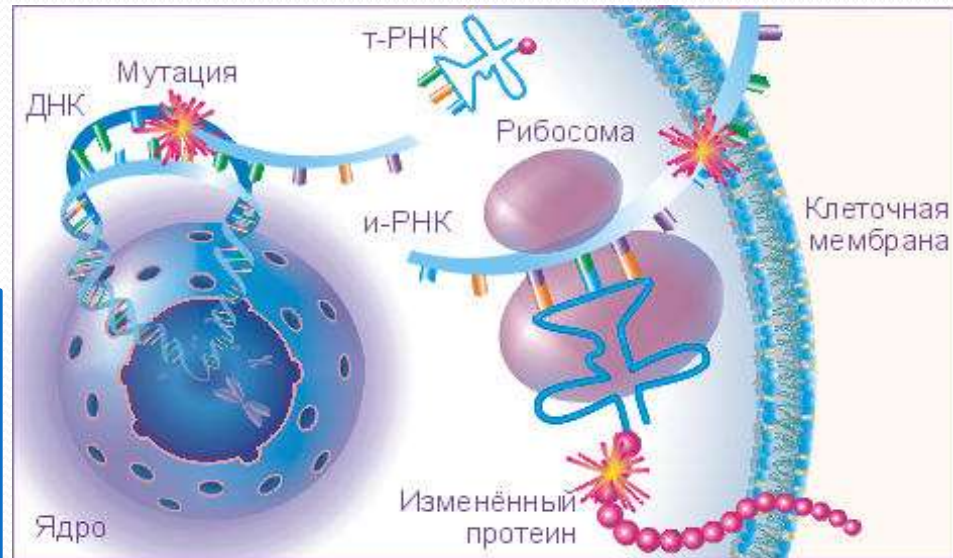
## Полиморфизм генов

Определение нуклеотидных замен (точечные мутации, повторы нуклеотидов)

Определение делеции – выпадение десятков или сотен нуклеотидных оснований

Инновационные стратегии, основанные на геномных и постгеномных технологиях заключаются в определении клинически значимых полиморфизмов генов

- разработка новых методов скрининга,
- ранняя диагностика,
- прогнозирование рисков развития,
- профилактика,
- подбор лекарственной терапии,
- прогноз широко распространенных мультифакториальных заболеваний, включая профессиональные и производственно-обусловленные, у работающих во вредных и опасных условиях труда



# Данные 10-летних исследований (обследованы более 1500 больных профаллергодерматозами)

## Производства

- строительного,
- машиностроительного,
- металлообрабатывающего,
- приборостроительного,
- медицинской и фармацевтической промышленности,
- сельскохозяйственной промышленности и др.

## Комплекс клинико-функциональных и лабораторных исследований

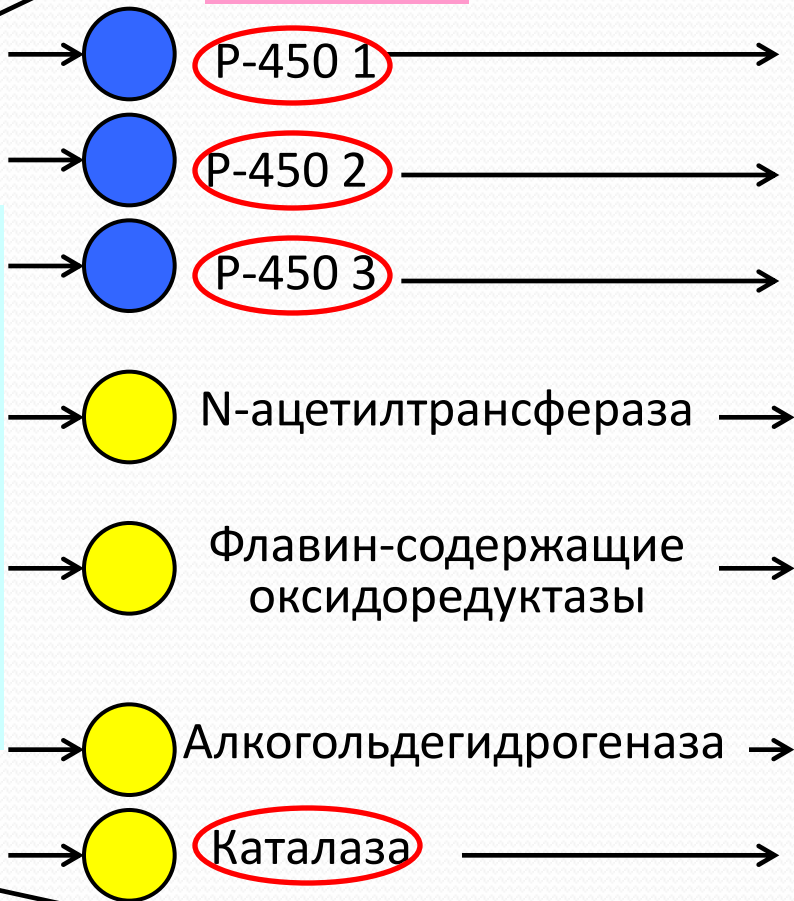
- изучение функционального состояния кожи,
- системы «оксиданты-антиоксиданты»,
- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы,
- молекулярно-генетические исследования системы биотрансформации ксенобиотиков, гена филаггрина
- определение сенсibilизации к микотической инфекции
- системы про- и противовоспалительных цитокинов и др.

# Гены-триггеры (кандидаты) и предикторы развития профессиональной патологии кожи



# ВЫВЕДЕНИЕ

## I фаза

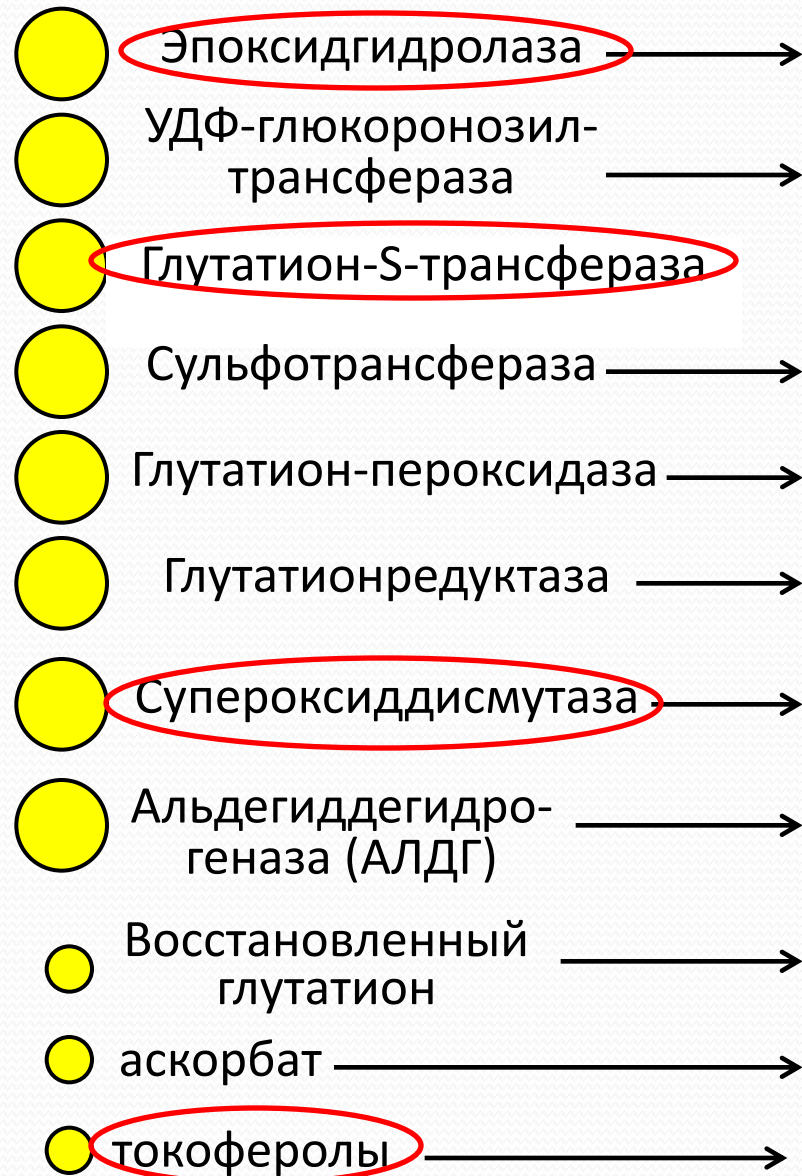


## ВЫВЕДЕНИЕ

Механизм совместного функционирования ферментов I и II фаз биотрансформации ксенобиотиков

## II фаза

### ОКИСЛЕННЫЕ ПРОДУКТЫ

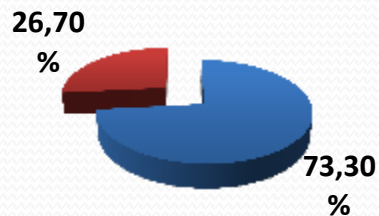


## ВЫВЕДЕНИЕ

На основании проведенных исследований был предложен **персонализированный способ прогнозирования риска раннего развития профессиональных аллергических дерматозов** при воздействии факторов раздражающего и сенсибилизирующего действия (Патент на изобретение №2467330 от 20.11.2012г. «Способ прогнозирования риска раннего развития профессиональных аллергических дерматозов»).

Частота раннего развития аллергодерматозов в зависимости от генотипа Cyp 1A1

### Cyp 1A1 \*2C (A/G)



### Cyp 1A1 (A/A)



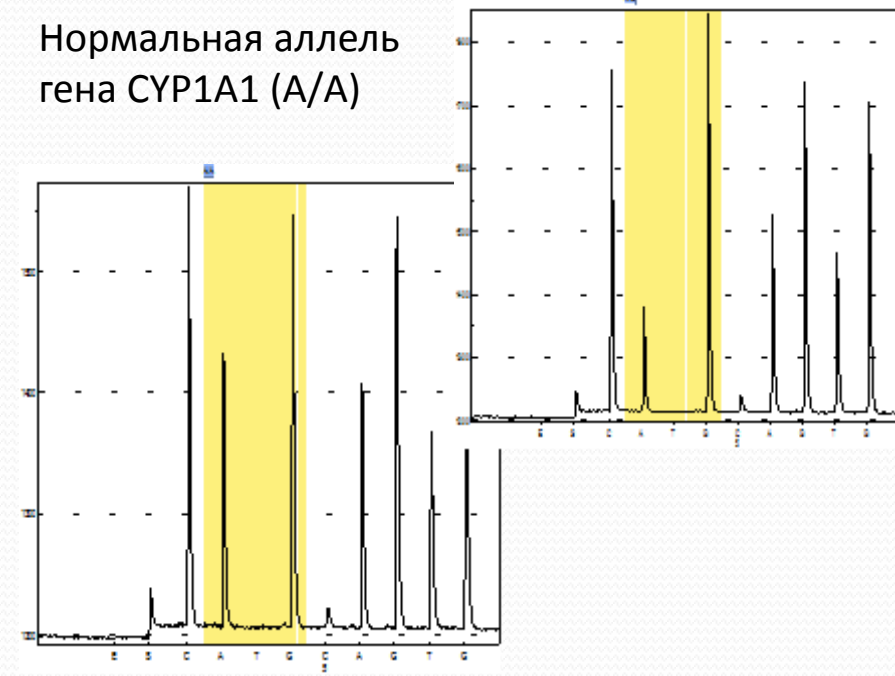
■ Раннее развитие заболевания (до 5 лет)

■ Раннее развитие заболевания (до 5 лет)

$\chi^2=4,08$ ;  $p>0,05$

Полиморфный вариант гена CYP1A1 \*2C (A/G)

Нормальная аллель гена CYP1A1 (A/A)

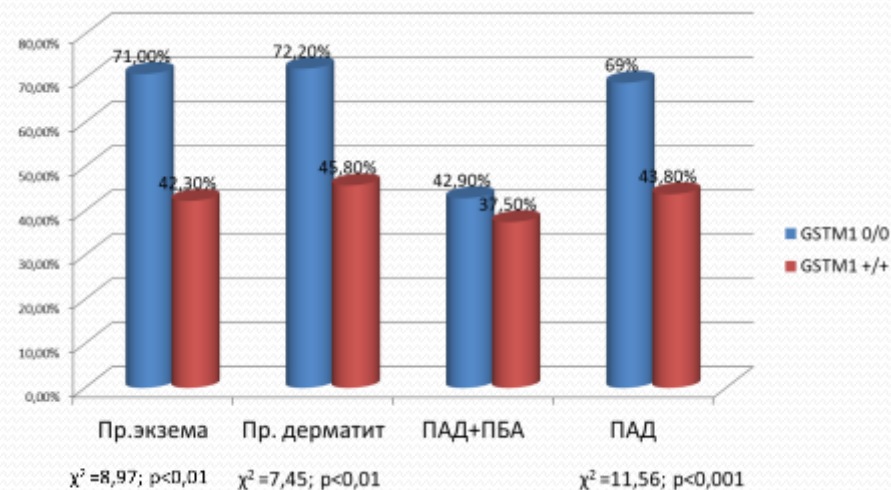


На основании проведенных исследований был предложен **персонализированный способ прогнозирования сроков развития профессиональных аллергических дерматозов** при воздействии факторов раздражающего и сенсибилизирующего действия.

### ФУНКЦИИ GSTM1, GST T1:

- Детоксикация - преобразование активных промежуточных электрофильных метаболитов в водорастворимые нетоксичные компоненты;
- Гормоносвязывающий и транспортирующий белок;
- Антиоксидантная защита

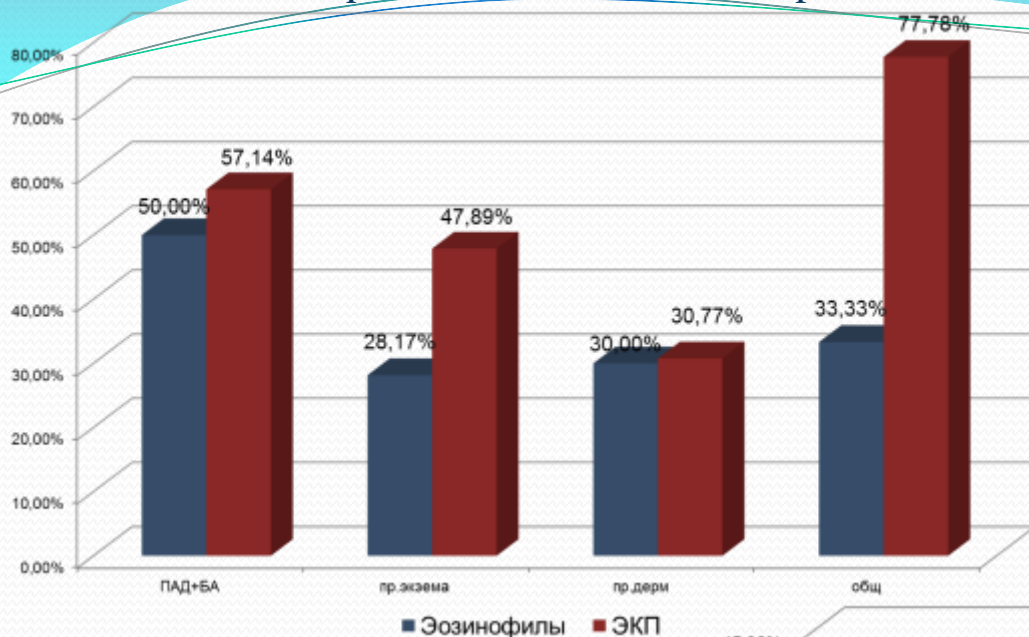
У больных профаллергодерматозами с наличием мутаций в генах GSTM1 и GSTT1 выявлено достоверное превышение частоты встречаемости лиц, с ранним началом заболевания (до 5 лет от начала работы с вредными производственными факторами) в сравнении с лицами, имеющими нормальную активность фермента



# Роль атопии в формировании профессиональных аллергодерматозов

- Одним из важных эндогенных факторов риска развития профаллергодерматозов является отягощенная аллергологическая наследственность и наличие признаков атопии.
- **Атопия** - наследственная предрасположенность к выработке IgE к аллергенам. Наиболее частыми аллергенами являются протеины, а клиническими проявлениями патологического процесса являются астма, риноконъюнктивит, атопический дерматит, экзема

## Процент лиц с высокими показателями эозинофилов и эозинофильного катионного протеина

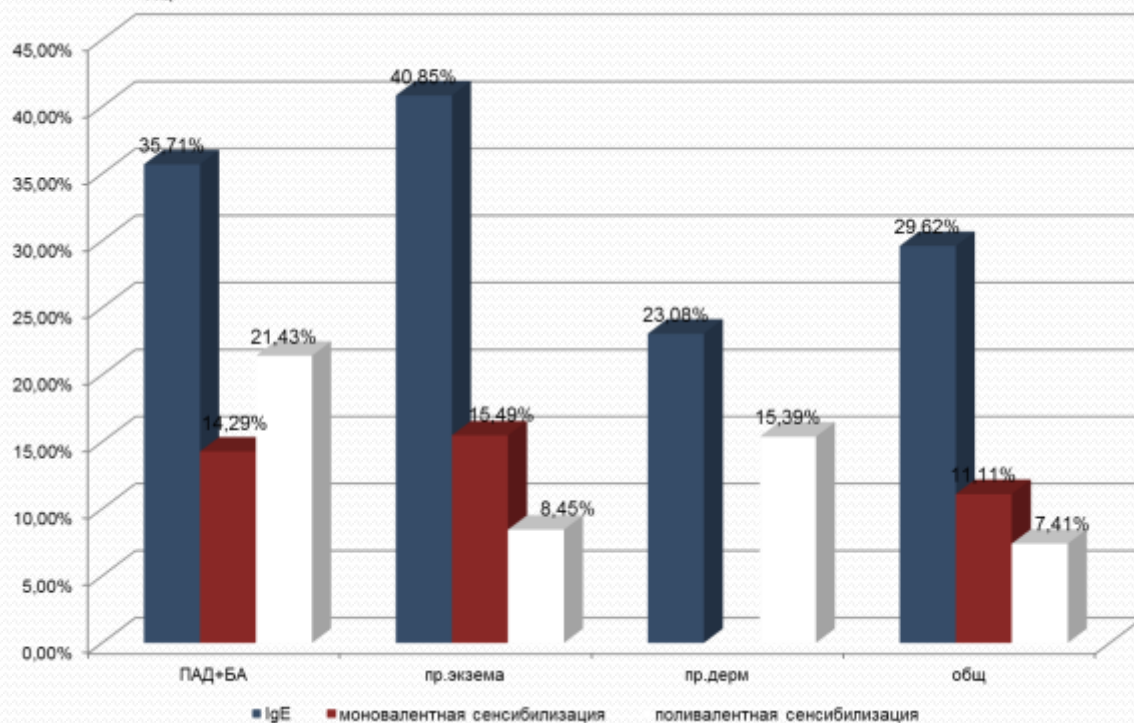


## Выявления влияния атопии на патогенез профессиональных аллергодерматозов

Процент лиц с высоким содержанием общего и специфического Ig E

### Маркеры атопии:

- изменение уровня ЭКП;
- изменение уровня общего Ig E,
- поливалентной и моновалентной сенсibilизации к различным группам аллергенов



# Гены цитокинов в развитии профессиональных аллергических дерматозов

Противовоспалительные  
цитокины,  
ограничивающие  
развитие воспаления

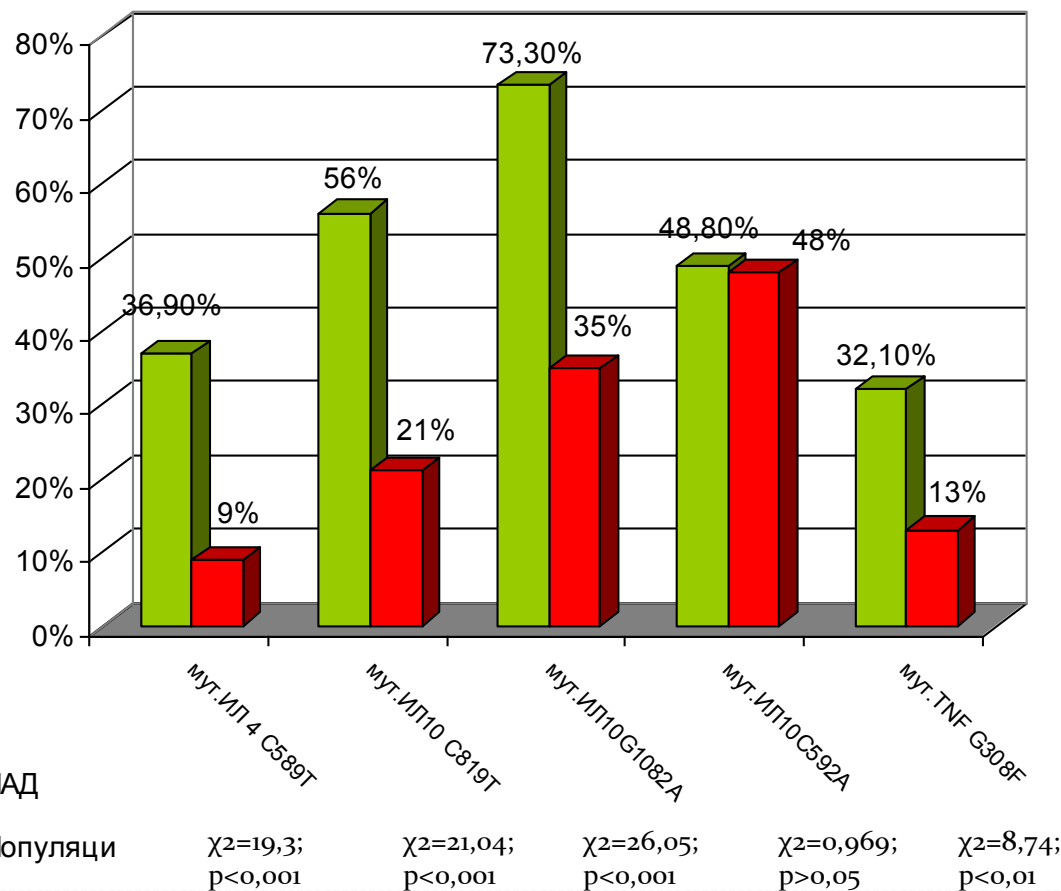
- Интерлейкин 4 – полиморфизм C589T
- Интерлейкин 10 – полиморфизмы C819T, G1082A, C592A

Провоспалительные  
цитокины,  
обеспечивающие  
мобилизацию  
воспалительного  
ответа

- Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) - полиморфизм G308A

# На основании проведенных исследований был предложен **Способ определения наследственной предрасположенности к сенсibilизации производственными аллергенами**

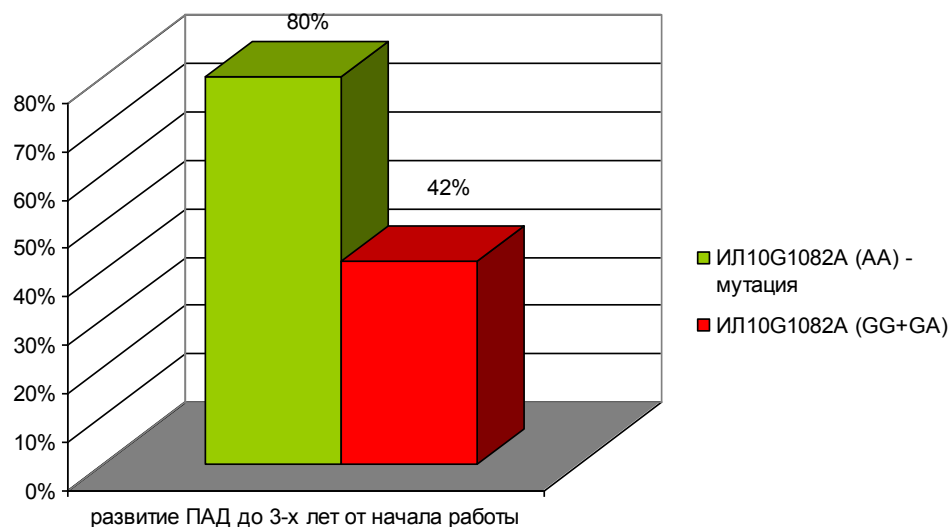
Частота встречаемости полиморфных генов про- и противовоспалительных цитокинов у больных профаллергодерматозами



**Заявка на патент № 2013149745 от 08 ноября 2013г.** на изобретение «Способ определения наследственной предрасположенности к сенсibilизации производственными аллергенами».

На основании проведенных исследований был предложен  
**Способ прогнозирования риска раннего развития профессиональных аллергодерматозов при воздействии хрома, никеля и кобальта.**

Частота раннего развития профаллергодерматозов в зависимости от генотипа интерлейкина-10 (ИЛ10 G1082A)

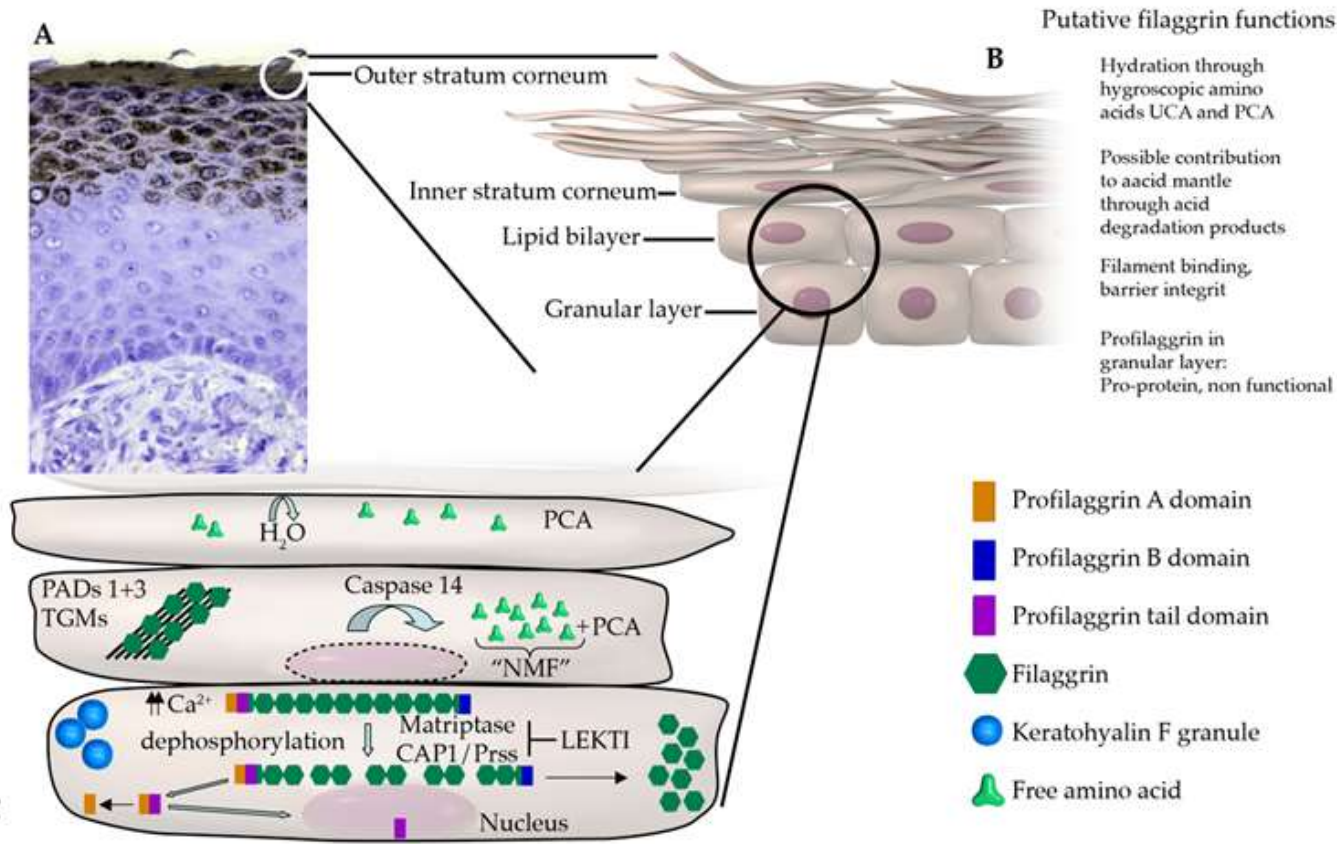
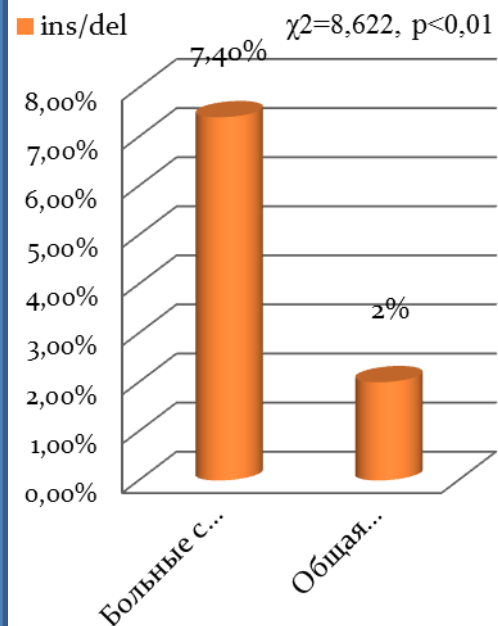


$\chi^2=5,7; p<0,05$

Заявка на **международный патент № 2013000117** от **06 сентября 2013г.**  
«Способ прогнозирования риска раннего развития профессиональных аллергодерматозов при воздействии хрома, никеля и кобальта».

# Нарушение экспрессии гена филаггрина

У больных профаллергодерматозами выявлен полиморфный вариант гена филаггрина ins/del у 7,4% обследованных лиц, при этом у всех больных были нарушены показатели барьерной функции кожи (гидратантность, уровень pH, содержание липидов на поверхности кожи), что свидетельствует о роли полиморфного варианта гена филаггрина в механизмах формирования профессиональных аллергодерматозов

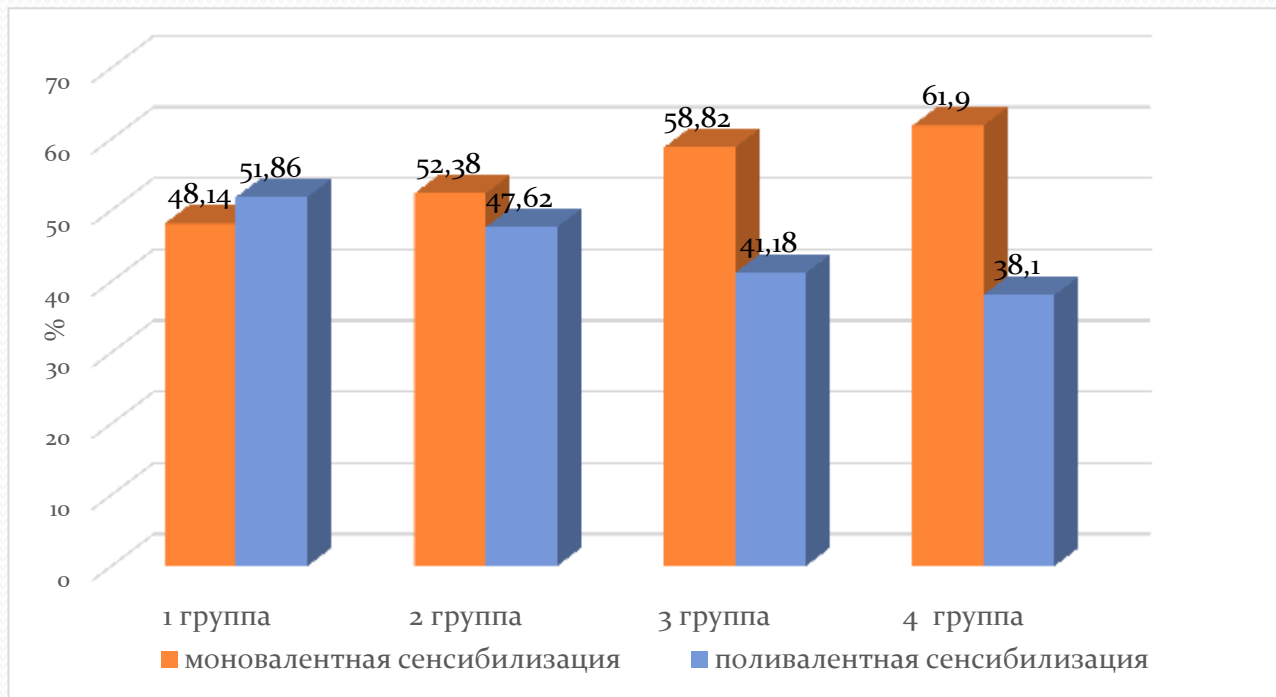


Показатели полиморфных вариантов гена филаггрина в сравнении с популяцией

# Гены-триггеры развития профессиональной патологии кожи

- Сочетание неблагоприятных гетеро- и гомозиготных аллелей генов системы различных семейств цитохрома P<sub>450</sub>, (CYP<sub>1A1</sub>, CYP<sub>3A4</sub>, EPHX<sub>1</sub>) и ферментов конъюгации (GSTM<sub>1</sub> и GSTT<sub>1</sub>), а также цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами (ФНО-а), синтазы окиси азота, низкий количественный уровень GSTP<sub>1</sub> характеризуется ранним (при стаже работы во вредных условиях до 5 лет) развитием и неблагоприятным прогнозом профессиональной патологии кожи.
- Наличие полиморфного варианта ins/del в гене филаггрина приводит к нарушению барьерной функции кожи, влекущее за собой развитие профаллергодерматозов, и может служить показателем, определяющим индивидуальный риск развития данного заболевания.

# Сенсибилизация к грибковым аллергенам



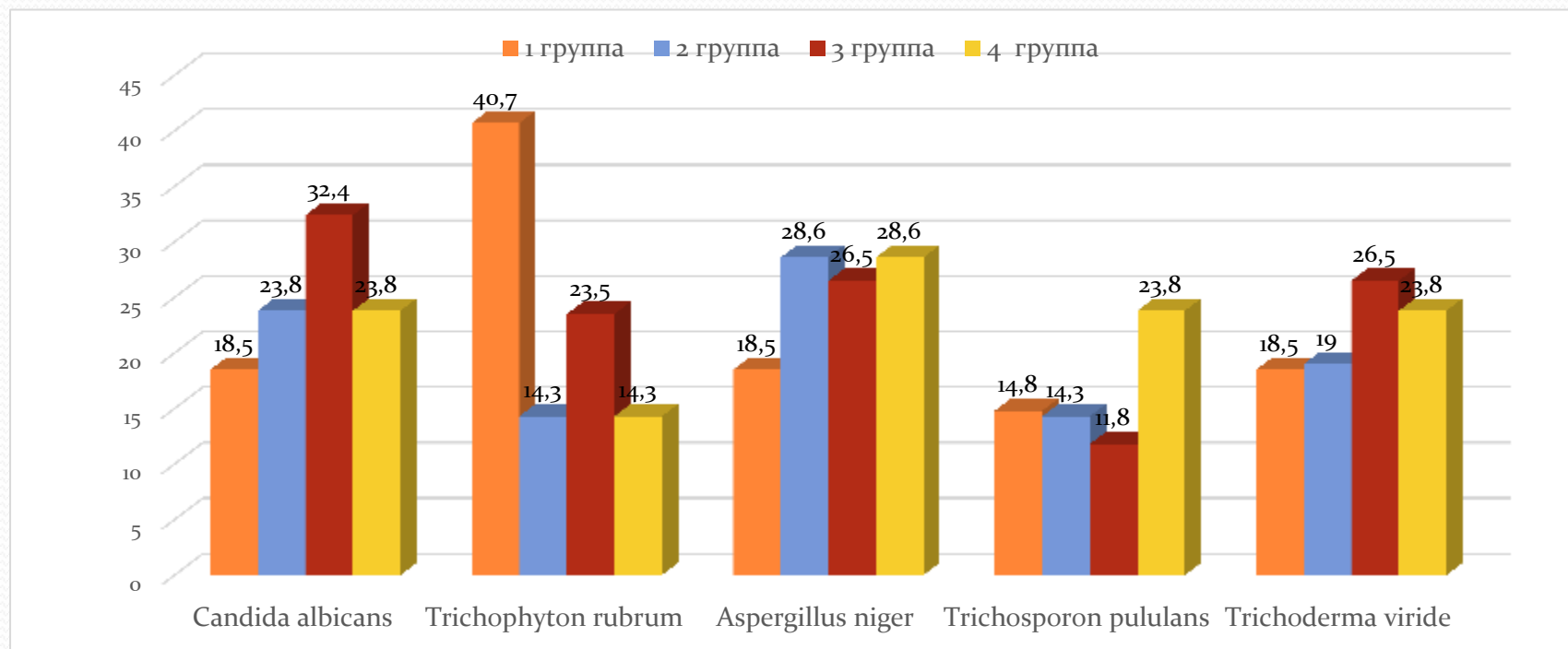
1 группа – ПАД, осложненные микотической инфекцией  
2 группа – ПАД  
3 группа – микозы  
4 группа – аллергодерматозы, осложненные микотической инфекцией

$\chi^2=7,09$ ,  $p<0,05$  при сравнении 1 гр. в сравнении со 2 гр. больных по наличию поливалентной сенсибилизации

Наличие поливалентной сенсибилизации к грибковым аллергенам у больных профаллергодерматозами свидетельствует об иммуносупрессии, что отражается на тяжести, длительности течения и частом рецидивировании профаллергодерматозов, торпидности лечения.

Профаллергодерматозы и дерматофитии характеризуются общностью патогенетических механизмов и представляют собой нозологическую синтропию с взаимоотношающимся клиническим течением.

## Средние показатели уровня специфического Ig E к различным грибковым аллергенам в обследованных группах



У больных профаллергодерматозами увеличение титра специфических IgE, IgG к грибковым аллергенам сопровождалось увеличением уровня эозинофильного катионного протеина ( $t=2,03$ ,  $p<0,05$ ), степень нарастания которого коррелирует с тяжестью клинического течения аллергодерматозов.

1 группа – ПАД, осложненные микотической инфекцией  
2 группа – ПАД  
3 группа – микозы  
4 группа – аллергодерматозы, осложненные микотической инфекцией

# Индивидуальные (наследственно-обусловленные) риски развития профессиональных заболеваний при воздействии производственных факторов – новая технология профилактики в медицине труда

Методическая основа – **определение генов-маркеров (генов «предрасположенности»)**, ассоциированных с профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями

**Персонафицированная медицина**

Индивидуальный прогноз клинического течения заболевания

Определение индивидуального риска развития заболевания

Снижение заболеваемости  
Увеличение трудового долголетия

Персонафицированная профилактика

**Отличительная особенность методологии** определения индивидуальных рисков - профилактическая направленность - **досимптоматическое выявление лиц с высокой наследственной предрасположенностью** к профессиональным и производственно-обусловленным заболеваниям

# Заключение

- Полученные данные могут являться основой для разработки системы лечебно-профилактических мероприятий, включающих **оценку индивидуального риска развития и прогноза течения профессиональных аллергических дерматозов** с применением молекулярно-генетических исследований, что позволит **подойти к вопросам:**
  - персонифицированной профилактики с конкретными рекомендациями для каждого отдельного пациента,
  - персонифицированному подбору лекарственных препаратов с учетом особенностей системы биотрансформации ксенобиотиков, соотношения про- и противовоспалительных цитокинов и др.





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ