



XIV Российский Национальный Конгресс с международным участием
«ПРОФЕССИЯ И ЗДОРОВЬЕ»

VI Всероссийский съезд врачей-профпатологов

г. Санкт-Петербург
26-29 сентября 2017 года

**Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины
труда имени
академика Н.Ф. Измерова»**

**Современные подходы к оценке риска
развития профаллергодерматозов**

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.



DLQI

..... stands for

**Dermatology Life Quality
Index**

Качество Жизни



- В последнее десятилетие понятие качества жизни не только прочно вошло в социологию, но и активно используется в медицине. Применительно к медицине КЖ – это совокупная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния больного, исходя из его субъективного восприятия.
- Работы по изучению КЖ пациентов с атопическим дерматитом и членов их семей показали, что **более 85%** испытывают дискомфорт в разных сферах жизни, связанный с заболеванием. **Основной причиной нарушения психоэмоционального статуса у 88% пациентов - косметические проблемы с кожей.** Такие основные симптомы, как зуд и ксероз в **60% случаев вызывают нарушения сна, что напрямую оказывает влияние на психоэмоциональный статус пациента.**
- **Дерматологический Индекс Качества Жизни (The Dermatology Life Quality Index (DLQI))** применяется дерматологами для оценки степени негативного воздействия дерматологического заболевания на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом.



XIV Российский Национальный Конгресс с международным участием

«ПРОФЕССИЯ И ЗДОРОВЬЕ»

VI Всероссийский съезд врачей-профпатологов

г. Санкт-Петербург
26-29 сентября 2017 года

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 аллергодерматозов неуклонно преобладает профессиональная экзема с **сопутствующей бронхолегочной патологией аллергического генеза** по типу бронхиальной астмы и сочетание с аллергопатологией верхних дыхательных путей, по типу аллергического ринита.



Актуальные проблемы

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



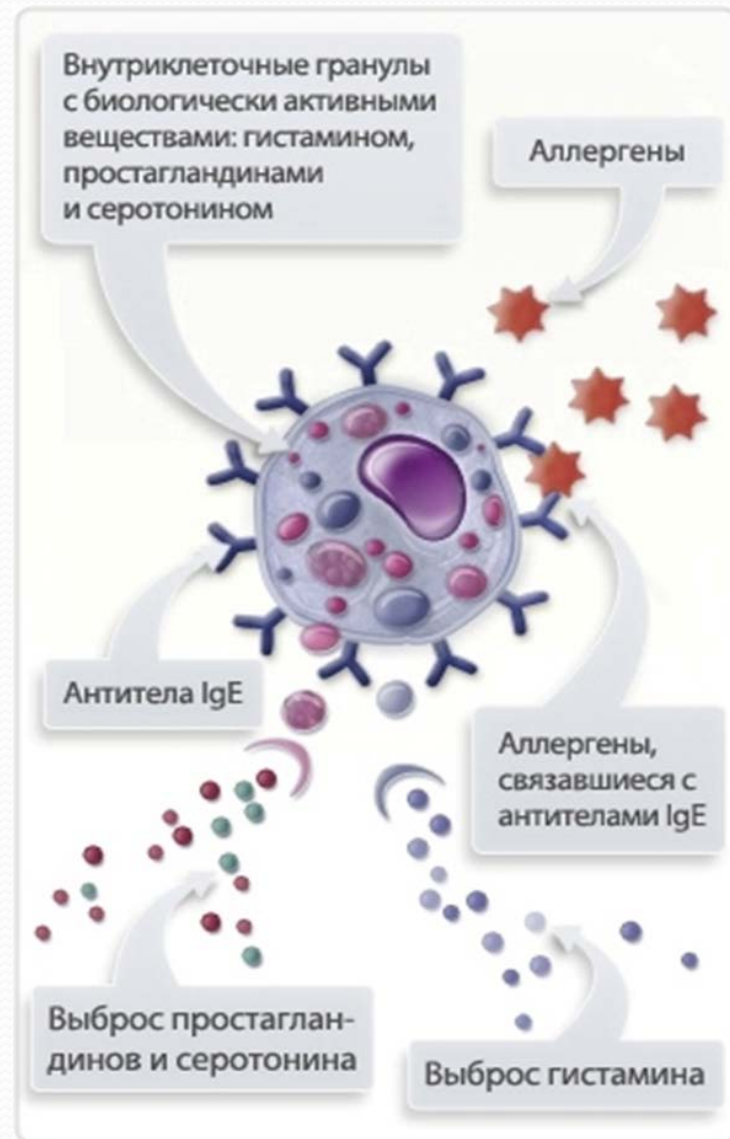
Актуальные проблемы

- 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.**



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.

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 (вазкулярная 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)



Концепция выявления ранних (начальных) признаков профессиональных заболеваний

Обнаружение с помощью скрининг-теста и ранней диагностики

Появление симптомов

Диагноз

Начало лечения и выведение работников из вредных условий труда

Обычная диагностика

↓ Продолжительность жизни

Серьёзные последствия, высокий уровень утраты трудоспособности

Клиническая фаза профессионального заболевания

Диагноз — профессиональное (профессионально обусловленное) заболевание

Начало лечения и выведение работников из вредных условий труда

Выявление

симптомов пациентом

↑ Увеличение продолжительности жизни

Сокращение серьёзных последствий

Выявление симптомов профессионального заболевания пациентом

Диагноз — профессиональное (профессионально обусловленное) заболевание

Начало лечения и выведение работников из вредных условий труда

Скрининг-тест

Значительное улучшение качества жизни

Менее серьёзные последствия, снижение уровня утраты трудоспособности

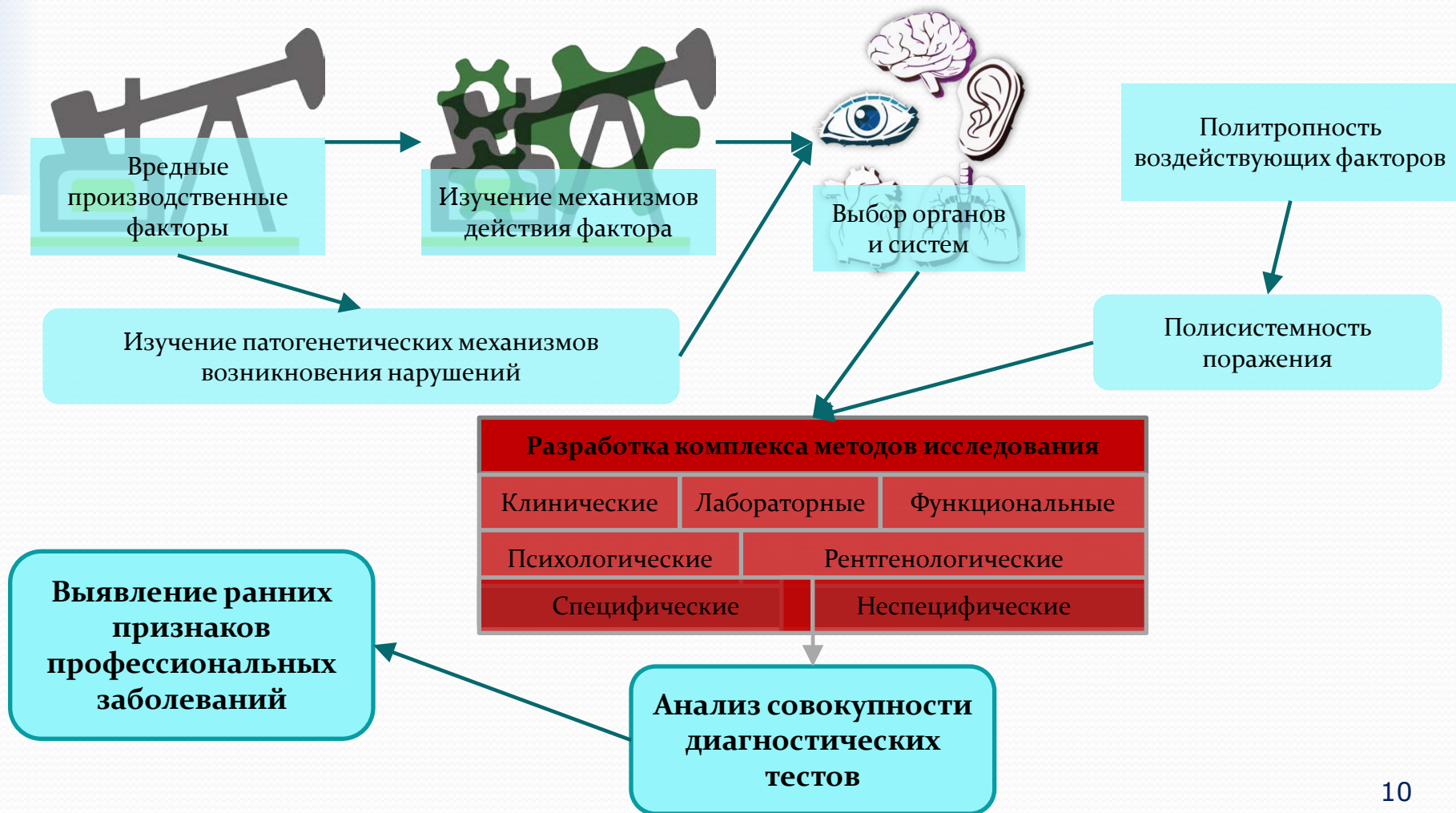
Обнаружение ранних признаков профессионального заболевания

← Лечение на ранней стадии

Время

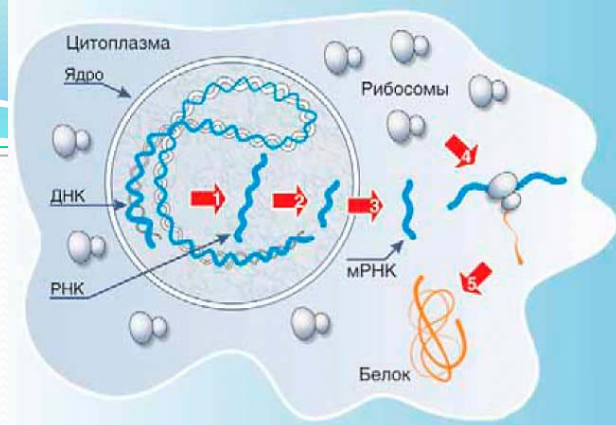


Диагностический комплекс для выявления ранних признаков профессиональных заболеваний

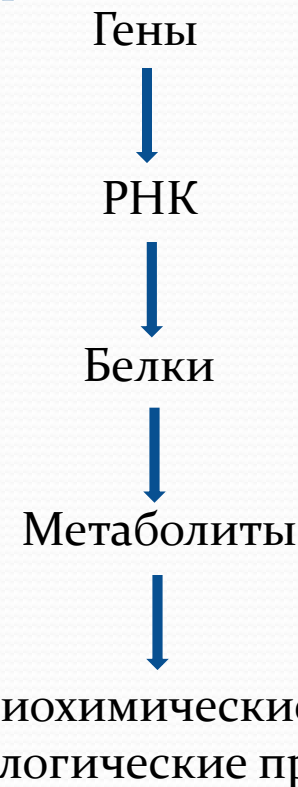


Молекулярные технологии

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

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

Производственные факторы:
металлы-аллергены (хром, кобальт, никель),
цементные растворы, органические
растворители, медикаменты и др.

Развитие профессиональной
патологии кожи

Гены цитокинов

Гены системы
БТК

Ген
филагрина

Противо-
воспалительные
(ИЛ-10; ИЛ-4)

Провоспа-
лительные
(ФНО α)

I Фаза
Сур1А1,
Сур3А4

II Фаза
GSTM1, GSTT1,
GSTP1, EPHX-1

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

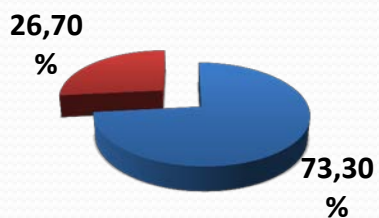
- изучение функционального состояния кожи,
- системы «оксиданты-антиоксиданты»,
- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы,
- молекулярно-генетические исследования системы биотрансформации ксенобиотиков, гена филаггрина
- определение сенсibilизации к микотической инфекции
- системы про- и противовоспалительных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



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

Частота раннего развития алергодерматозов в зависимости от генотипа Cyp 1A1

Cyp 1A1 *2C (A/G)



Cyp 1A1 (A/A)



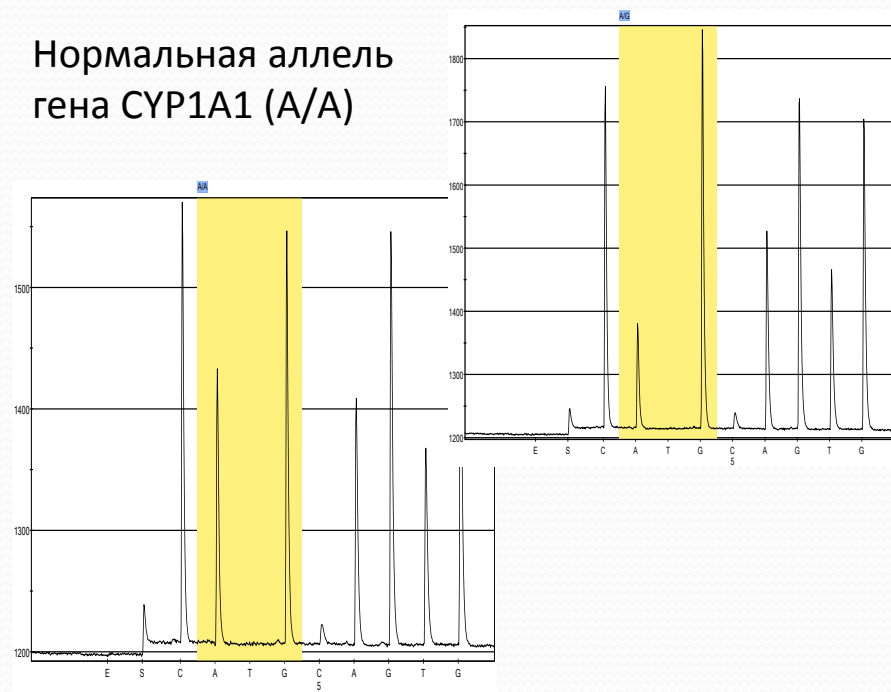
■ Раннее развитие заболевания (до 5 лет)

■ 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

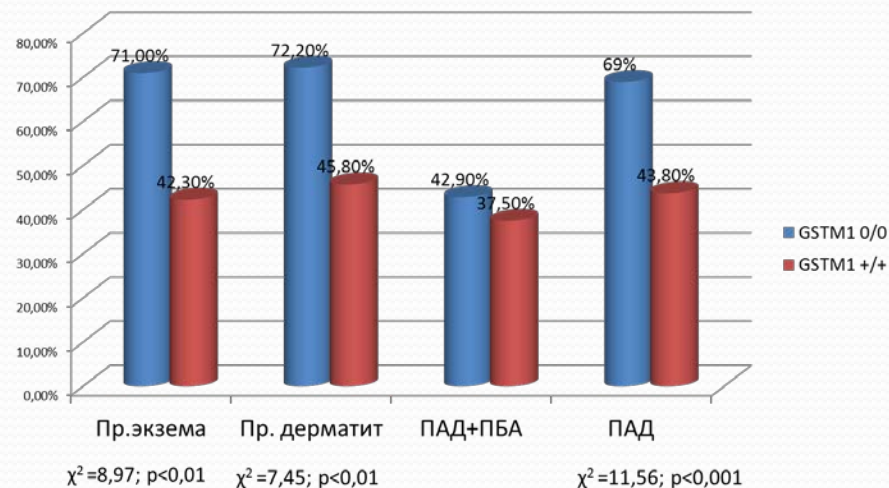
У больных профаллергодерматозами с наличием мутаций в генах GSTM1 и GSTT1 выявлено достоверное превышение частоты встречаемости лиц, с ранним началом заболевания (**до 5 лет от начала работы с вредными производственными факторами**) в сравнении с лицами, имеющими нормальную активность фермента

ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗА M1, T1 экспрессируется в печени, лимфоцитах, лейкоцитах

ПОЛИМОРФИЗМ

Два нормальных аллеля GST M₁ и GST T₁

Полиморфные варианты, обусловленные делецией в генах GST M₁ – GST M₁₀/0, GST T₁ – GST T₁₀/0



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

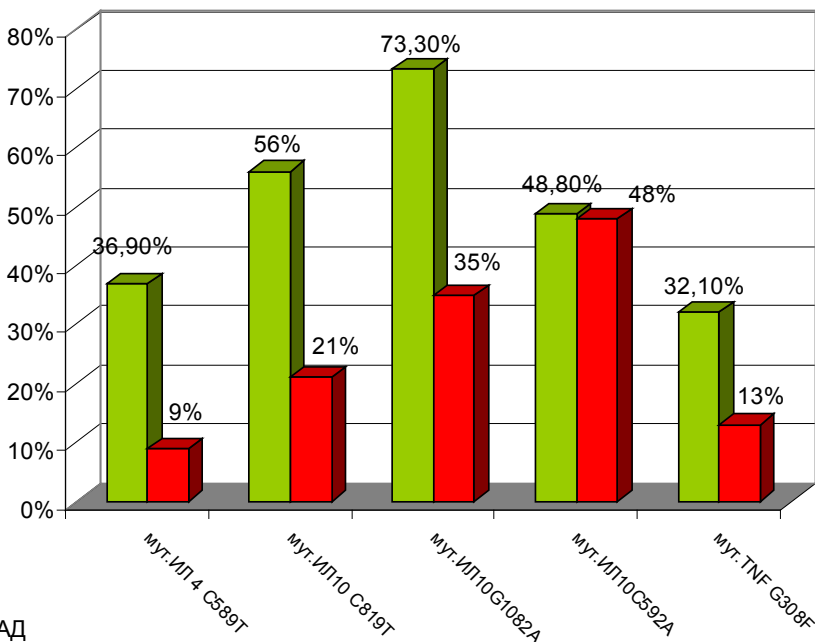
- Фактор некроза опухоли- α (ФНО α) - полиморфизм G308A



На основании проведенных исследований были предложены
**Способ определения наследственной предрасположенности к сенсibilизации
производственными аллергенами**

**Способ прогнозирования риска раннего развития профессиональных
аллергодерматозов при воздействии хрома, никеля и кобальта**

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



■ ПАД

■ Популяция

$\chi^2=19,3$;
 $p<0,001$

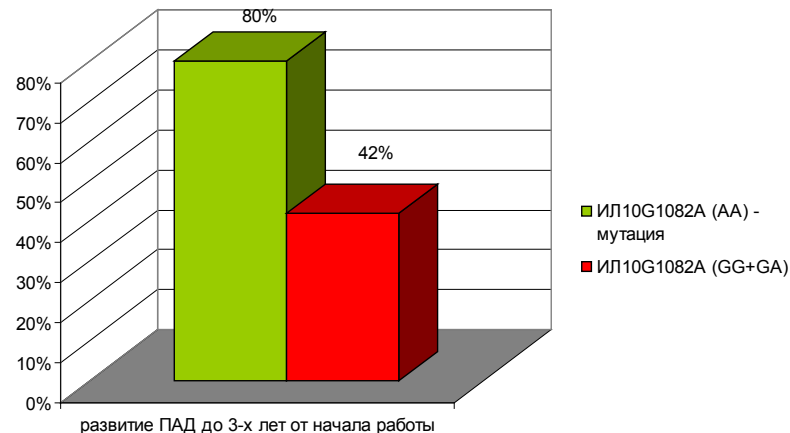
$\chi^2=21,04$;
 $p<0,001$

$\chi^2=26,05$;
 $p<0,001$

$\chi^2=0,969$;
 $p>0,05$

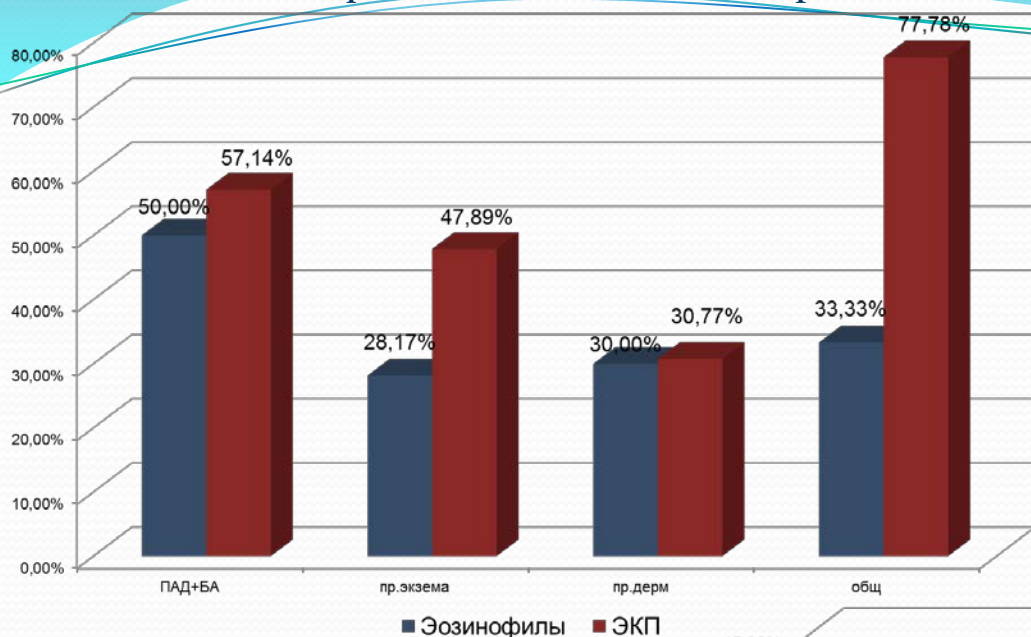
$\chi^2=8,74$;
 $p<0,01$

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



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

Процент лиц с высокими показателями эозинофилов и эозинофильного катионного протеина

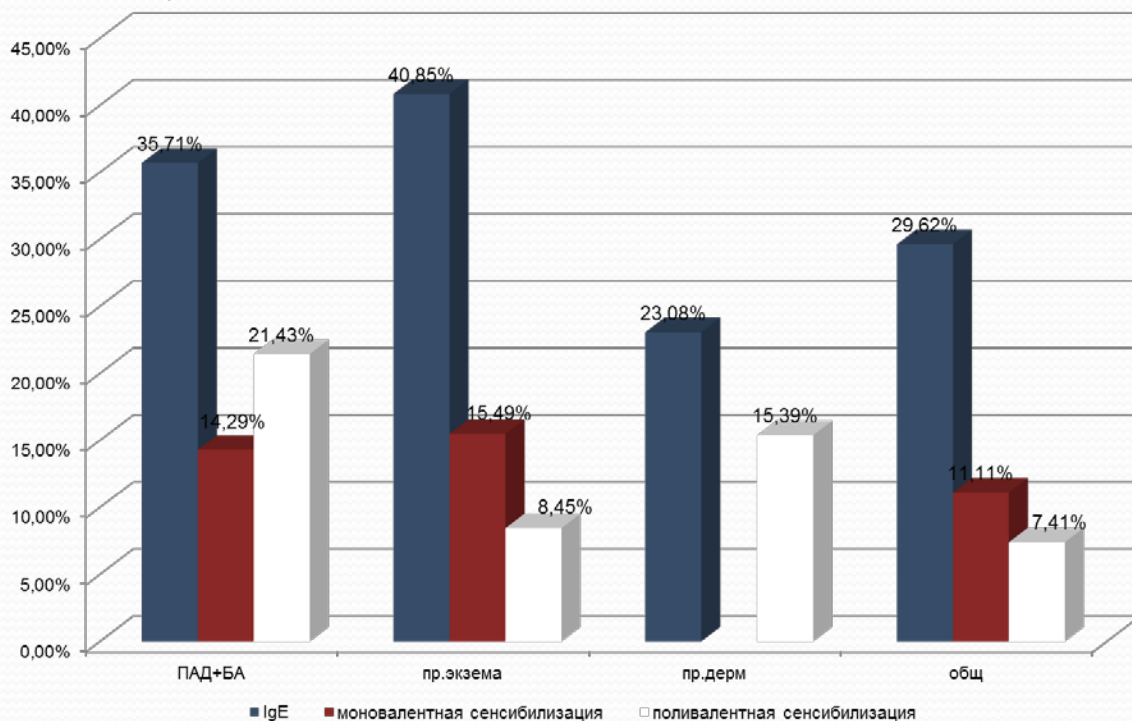


Выявления влияния атопии на патогенез профессиональных аллергодерматозов

Процент лиц с высоким содержанием общего и специфического Ig E

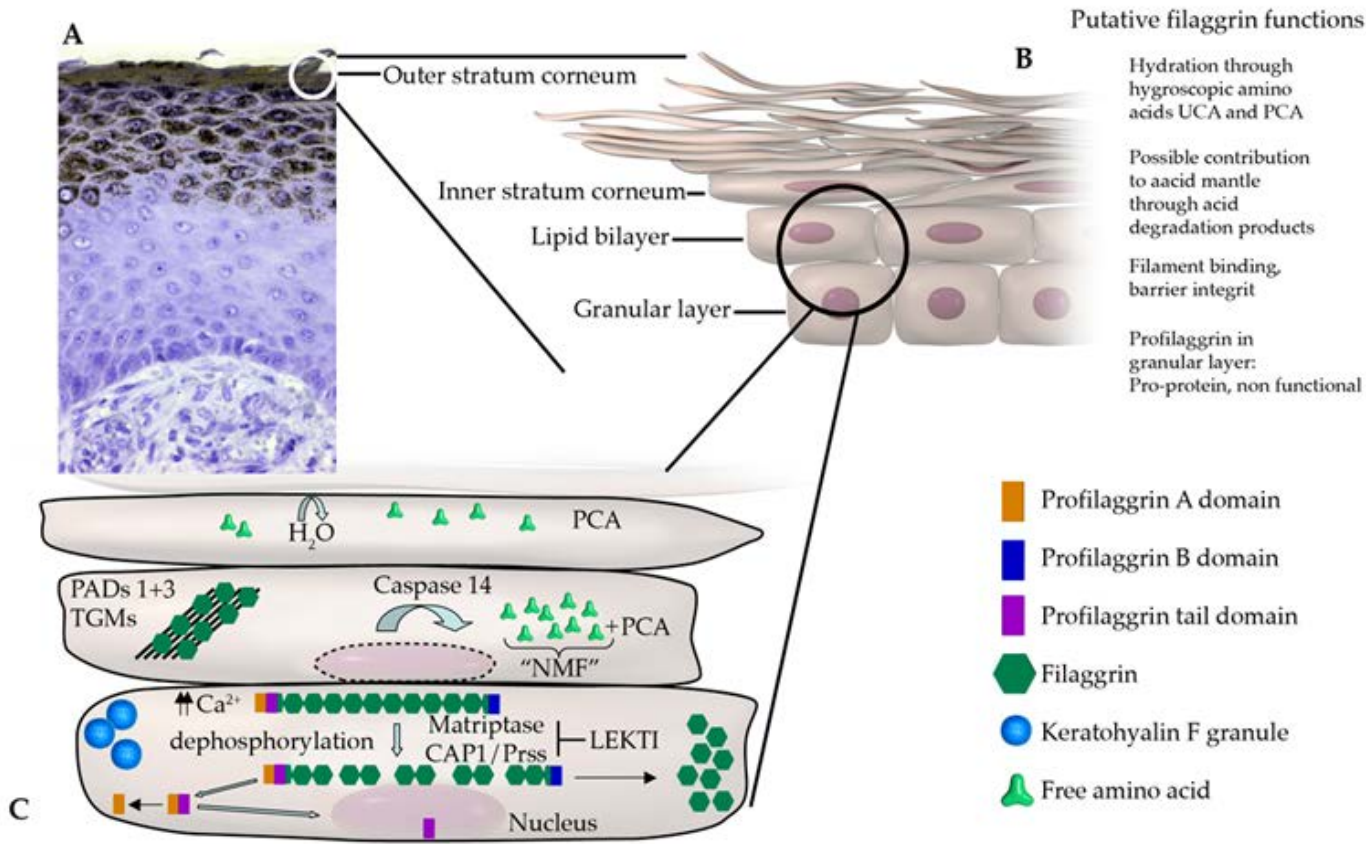
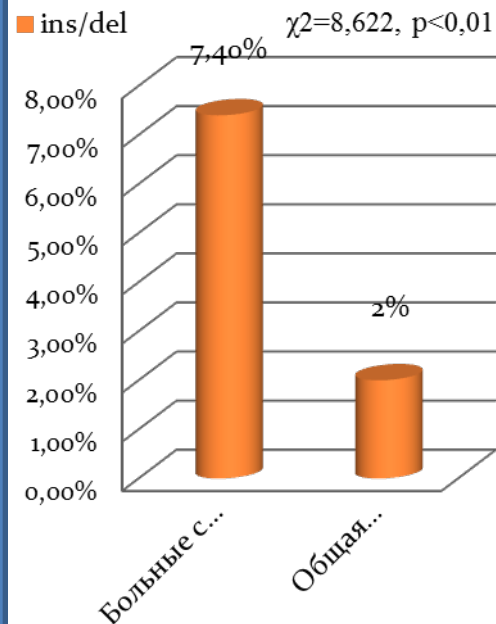
Маркеры атопии:

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



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 P₄₅₀, (CYP_{1A1}, CYP_{3A4}, EPHX₁) и ферментов конъюгации (GSTM₁ и GSTT₁), а также цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами (ФНО-а), синтазы окиси азота, низкий количественный уровень GSTP₁ 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.



Новообразования кожи

- Одним из актуальных направлений медицины труда на современном этапе является объективная оценка онкологической заболеваемости среди производственных контингентов и разработка системы профилактических мероприятий.
- Фактор профессиональной вредности существенно повышает риск заболеваемости новообразованиями кожи: у работающих в контакте с вредными производственными факторами распространенность различных эпителиальных новообразований кожи составляет 75.7, что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у не контактирующих с вредными производственными факторами – 40.2 на 100 обследованных.
- Эпителиальные новообразования являются наиболее частыми, составляя более 60% всех опухолей кожного покрова. При этом опасная с точки зрения малигнизации доля эпителиальных опухолей достигает 30%, а истинных злокачественных – 8-10%.

Распространенность рака кожи на 100 000 в России за 2004-2014 года:

Вид рака кожи	2004	2006	2008	2010	2012	2014
Меланома	36,1	39,7	42,7	46,6	48,3	54,8
Остальные формы рака кожи	216,4	227,8	233,4	243,5	246	269,9



Меланома кожи

- Половины случаев меланомы развивается на фоне меланоцитарных невусов, в 20—40% случаев - на фоне диспластических невусов.
- В связи с частотой возникновения меланом из доброкачественных пигментных образований необходимо знание клинических проявлений их малигнизации.
- Основная причина регистрации поздних стадий меланомы – плохая диагностика ранних проявлений заболевания и несвоевременное проведение лечения.
- Динамическое наблюдение невусов особенно при наличии диспластического синдрома позволяет по динамике изменения структуры новообразований заподозрить наличие меланоцитарной дисплазии или меланомы *in situ*.



Поверхностно
распространяющаяся
меланома, растущая из
диспластического невуса



XIV Российский Национальный Конгресс с международным участием

«ПРОФЕССИЯ И ЗДОРОВЬЕ»

VI Всероссийский съезд врачей-профпатологов

г. Санкт-Петербург
26-29 сентября 2017 года

Меланома кожи

- Отмечается частое возникновение меланомы кожи у работников нефтехимической, угольной, резиновой и электронной промышленности. Развитие доброкачественных и злокачественных пролиферативных процессов у нефтяников провоцируется содержащимися в нефтепродуктах полициклическими ароматическими углеводородами.
- Профессии, большей частью связанные с органическим топливом (сажа, мазут, нефть, бензин, мышьяк, каменноугольная смола и пр.), веществами, обладающими фотосенсибилизирующими свойствами.



Заключение

- Полученные данные могут являться основой для разработки системы лечебно-профилактических мероприятий, включающих **оценку индивидуального риска развития и прогноза течения профессиональных дерматозов** с применением клинико-лабораторных методов 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.





XIV Российский Национальный Конгресс с международным участием
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»

VI Всероссийский съезд врачей-профпатологов

г. Санкт-Петербург
26-29 сентября 2017 года

Спасибо за внимание!

