

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ТЯЖЕСТЬ ТРУДА КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ

¹Амирова Т.Х., ²Хисматова З.Ф.,
¹Фатхутдинова Л.М.

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздрава России,

²ООО «МК «Спасение»

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Боли в спине являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Работодатели и общество в целом несут значительные экономические потери за счет снижения работоспособности, невыходов на работу, инвалидизации трудоспособного населения, расходов на лечение и реабилитацию (Насонова В.А., 2011).
- До конца неясно, какие факторы, связанные с профессиональной деятельностью, могут повышать риск развития поясничных болей, и каковы взаимодействия между различными группами факторов риска - производственными и внепроизводственными, включая генетическую предрасположенность.

ДИЗАЙН И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1-летнее проспективное наблюдение группы работников (на примере нефтехимического производства), не предъявлявших жалобы на наличие эпизодов поясничных болей в течение 12 месяцев до начала исследования.

Задачи исследования:

- изучить частоту новых случаев болей в низу спины (БНС) в течении 12 месяцев;
- изучить роль внепроизводственных факторов риска: пол, возраст, индекс массы тела, курение и полиморфизм гена *PARK2* - в возникновении поясничных болей;
- изучить роль производственного фактора риска – тяжесть трудового процесса в развитии поясничных болей;
- оценить взаимодействие тяжести труда и внепроизводственных факторов риска.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (1)

Изучение частоты новых случаев поясничных болей (в целом и, отдельно, со снижением или потерей трудоспособности):

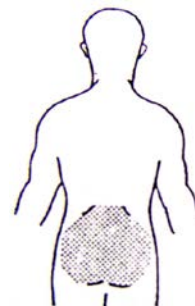
■ Северный вопросник (Nordic Questionnaire) для выявления жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата (Kuorinka I. et al., 1987).

Содержит вопросы по локализации болей, их продолжительности, сопровождались ли боли снижением или потерей трудоспособности.

Вопросник раздавался дважды через 6 и 12 месяцев от начала исследования

■ Дополнительно – анализ медицинских карт и результатов медицинских осмотров в течение года наблюдения.

За новый случай БНС принимался эпизод боли или дискомфорта (вопросник) и/или данные медосмотра – через 6 и 12 месяцев после начала исследования.



6. Имели ли Вы за последние 6 месяцев проблемы в поясничной области (боль, неприятные ощущения, дискомфорт)?

нет да

Если Вы ответили «Нет», переходите к вопросу № 13 на следующей странице

7. Были ли Вы за последние 6 месяцев госпитализированы из-за проблем в поясничной области?

нет да

8. Приходилось ли Вам за последние 6 месяцев менять обязанности по причине проблем в поясничной области?

нет да

9. Какова общая продолжительность времени, в течение которого Вы испытывали проблемы в поясничной области на протяжении последних 6 месяцев?

0 0 дней → переходите к вопросу №13
 1 от 1 до 7 дней
 2 от 8 до 30 дней
 3 более 30 дней, но не каждый день
 4 каждый день

Поясница

На рисунке для Вас ориентировочно показано расположение части тела, о которой пойдет речь в опроснике. Под проблемами в поясничной области понимаются боль, неприятные ощущения или дискомфорт в заштрихованной области, независимо от того, отдает ли боль в одну или обе ноги или нет (ишиаз).

Пожалуйста, ответьте на вопросы, поставив КРЕСТИК в соответствующем квадратике - один крестик на каждый вопрос.

Возможно, Вы будете сомневаться в выборе ответа; тем не менее, приложите, пожалуйста, все возможные усилия.

10. Заставили ли проблемы в поясничной области уменьшить Вашу активность на протяжении последних 6 месяцев?

нет да

10.1. Работоспособность (по дому или вне дома):

нет да

10.2. Активность во время отдыха:

нет да

11. Какова общая продолжительность времени, когда из-за проблем в поясничной области Вами не выполнялась обычная работа (по дому или вне дома) на протяжении последних 6 месяцев?

0 0 дней
 1 от 1 до 7 дней
 2 от 8 до 30 дней
 3 более 30 дней

12. Были ли Вы осмотрены доктором, физиотерапевтом, мануальным терапевтом или кем-либо из подобных специалистов по причине проблем в поясничной области в течение последних 6 месяцев?

нет да

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (2)

➤ *Оценка тяжести трудового процесса*

по Р2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда»

➤ *Изучение полиморфизма rs926849 гена PARK2:*

▪ В 2013 году была опубликована пионерская работа, показавшая сильную ассоциацию полиморфизма rs926849 A/G гена паркина (*PARK2*) с риском развития дегенерации межпозвоночных дисков поясничного отдела (Williams F.M. *at al*, 2013)

▪ метод ПЦР-ВР (в реальном времени) для исследования полиморфизма гена *PARK2* (И.И. Ахметов, Э.С.Егорова)

▪ материал для генетического анализа – эпителиальные клетки ротовой полости, получаемые с помощью соскоба универсальным одноразовым зондом

▪ определение генотипов AA/AG/GG (редкий протективный аллель G)

➤ *Антропометрия с определением индекса массы тела*

➤ *Анкета по курению*

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (3)

Изучение кортизола

- Метод ИФА для исследования уровней кортизола (клиническая лаборатория ОАО МК «Спасение»)
- Материал утренняя слюна, отобранная в два дня по две пробы:

1 день отбора в выходной

- 1 проба на момент пробуждения;
- 2 проба через 30 минут

2 день – в рабочей день

- 1 проба на момент пробуждения;
- 2 проба через 30 минут

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (4)

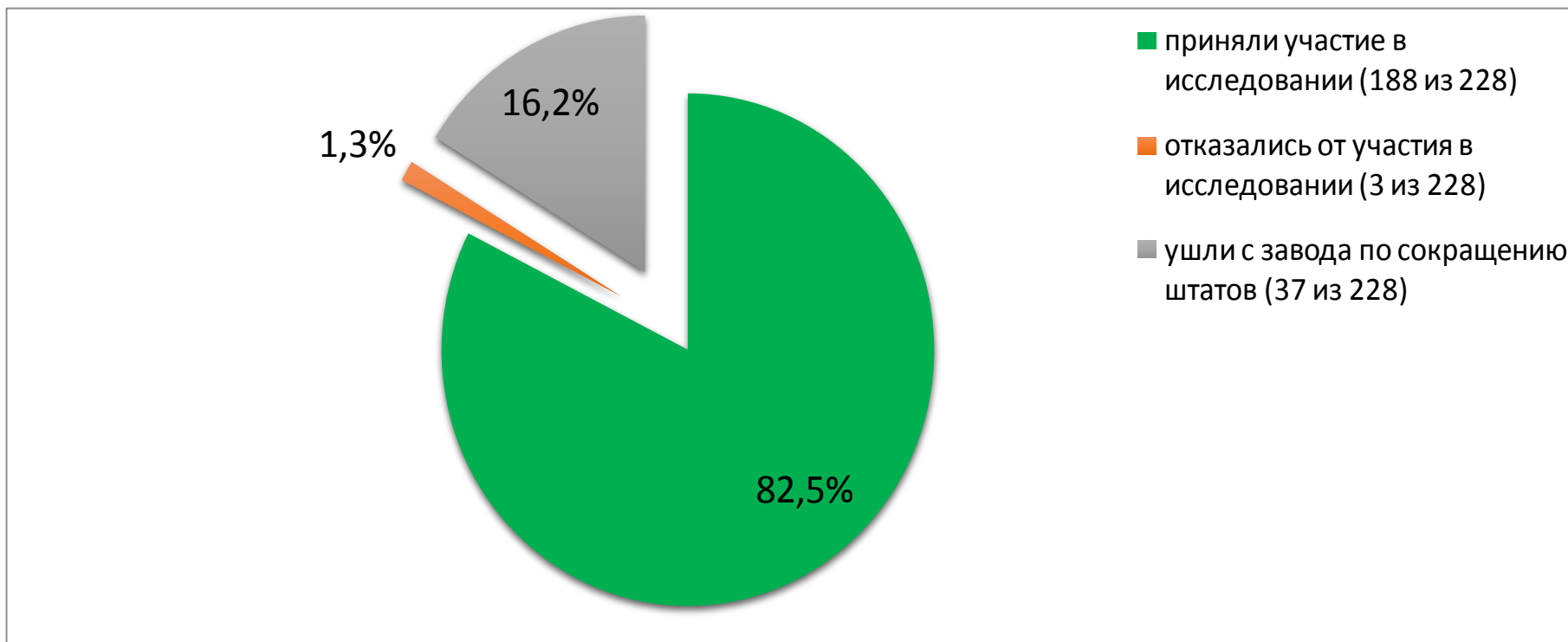
➤ *Статистический анализ*

- Статистический пакет R
- Подсчет частоты новых случаев (epiR)
- Логистическая регрессия (функция glm с биномиальным распределением) и вычисление отношений шансов с доверительными интервалами
- Линейные смешанные модели (функция lmer) для анализа влияния факторов риска на повторяющиеся замеры уровней кортизола в слюне

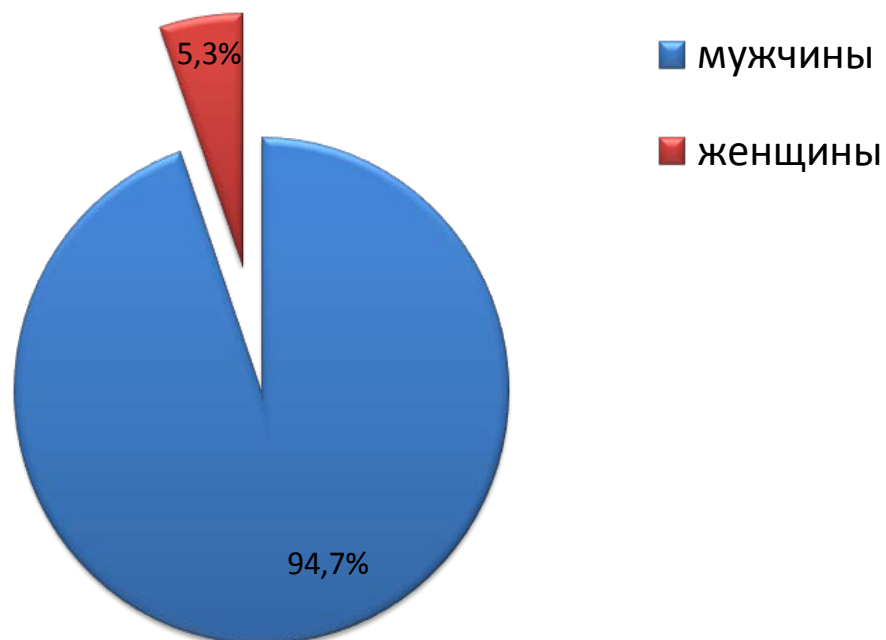
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (1)

228 работников были отобраны на основе кросс-секционного исследования с участием 507 человек.

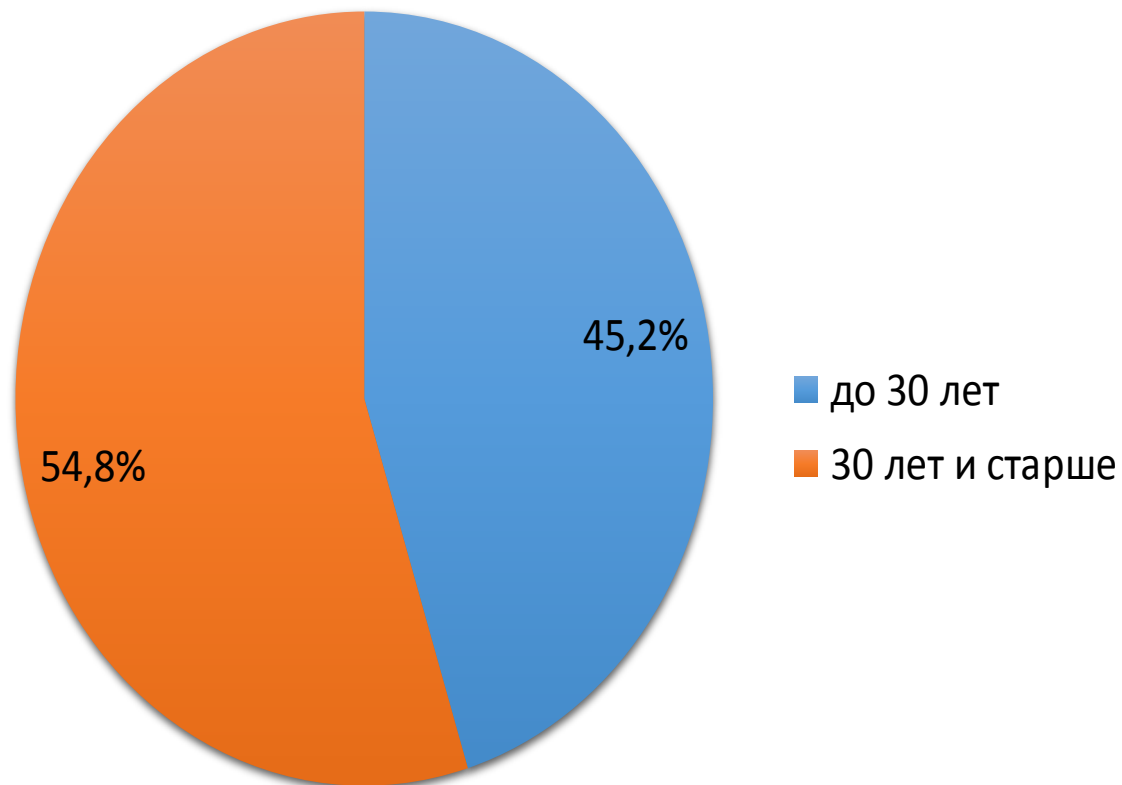
Критерий включения в проспективное исследование: отсутствие болей или дискомфорта в поясничной области в течение 12 месяцев до начала исследования.



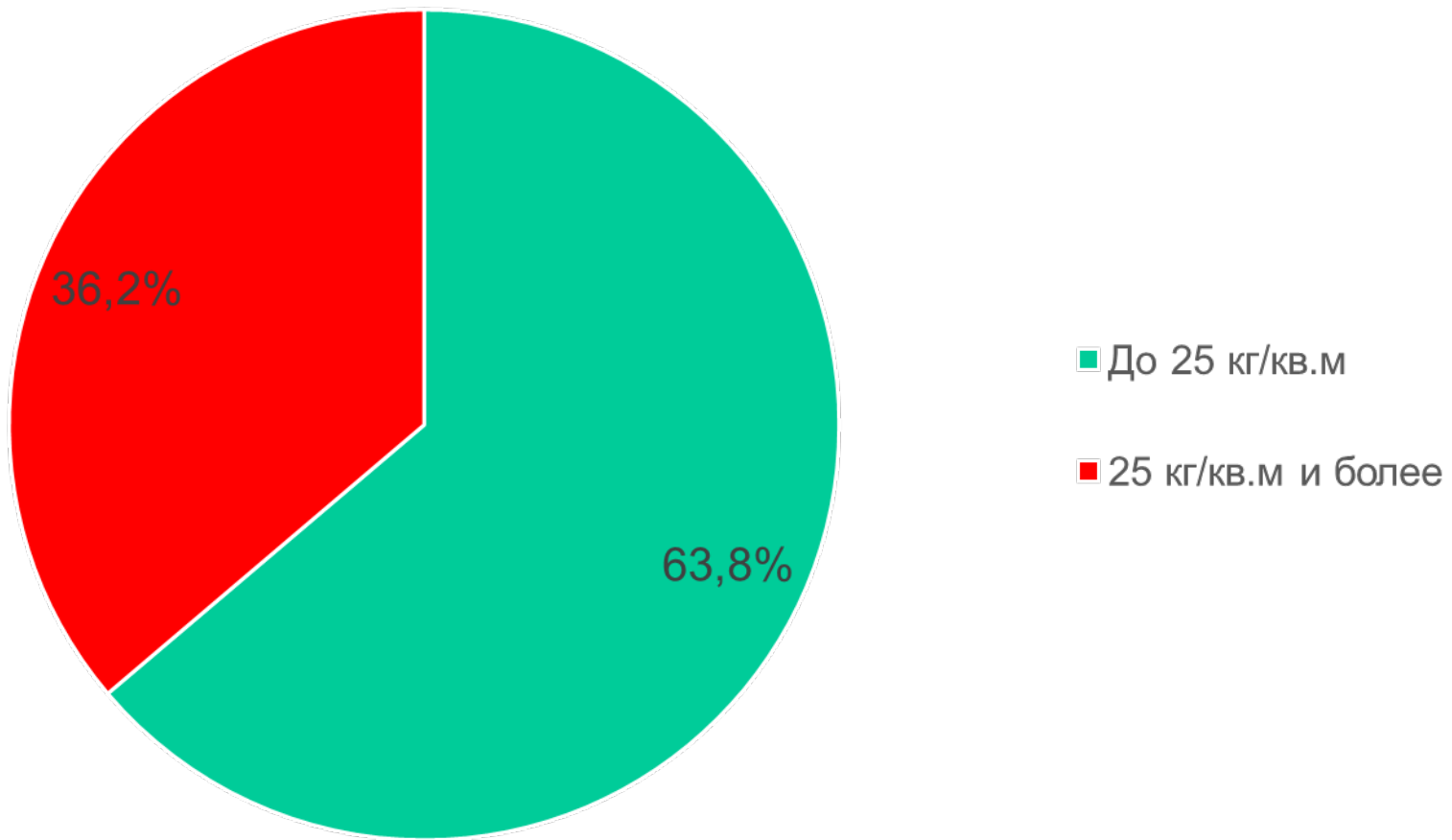
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (2): Распределение по полу



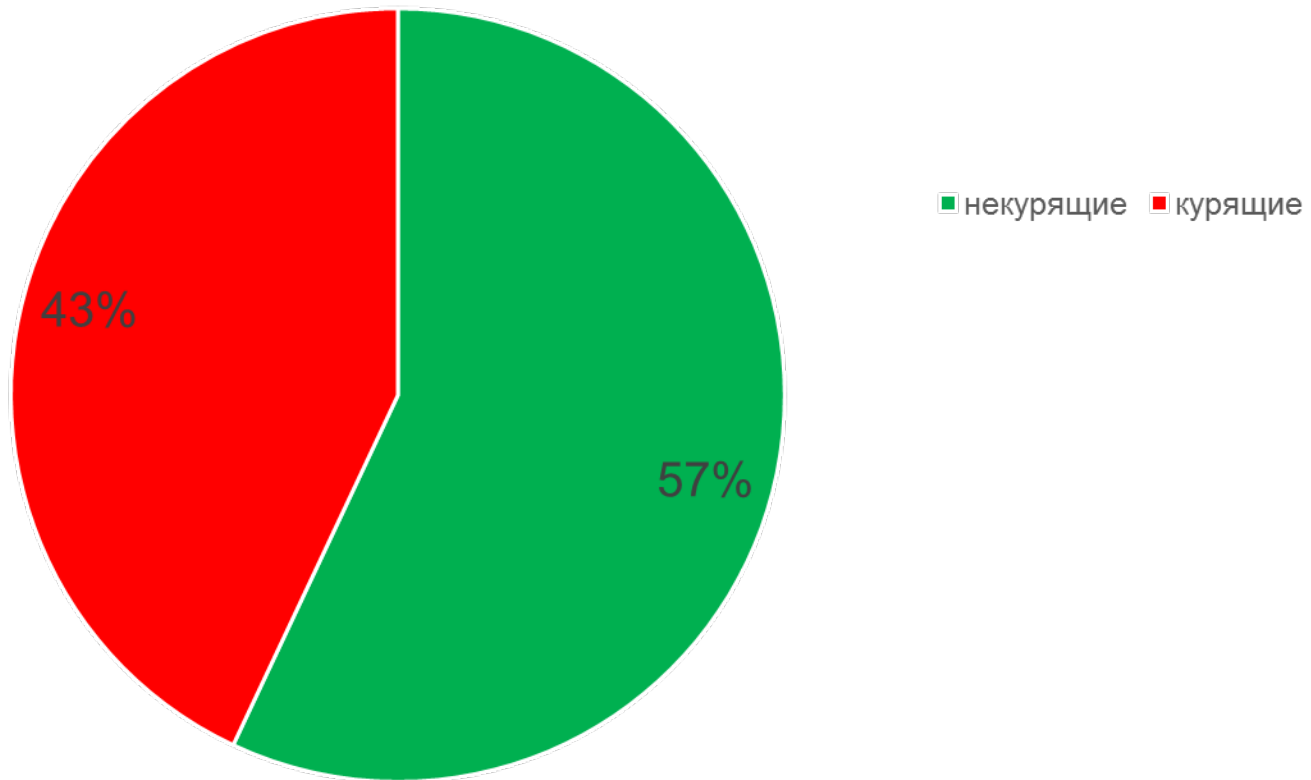
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (3): Распределение по возрасту



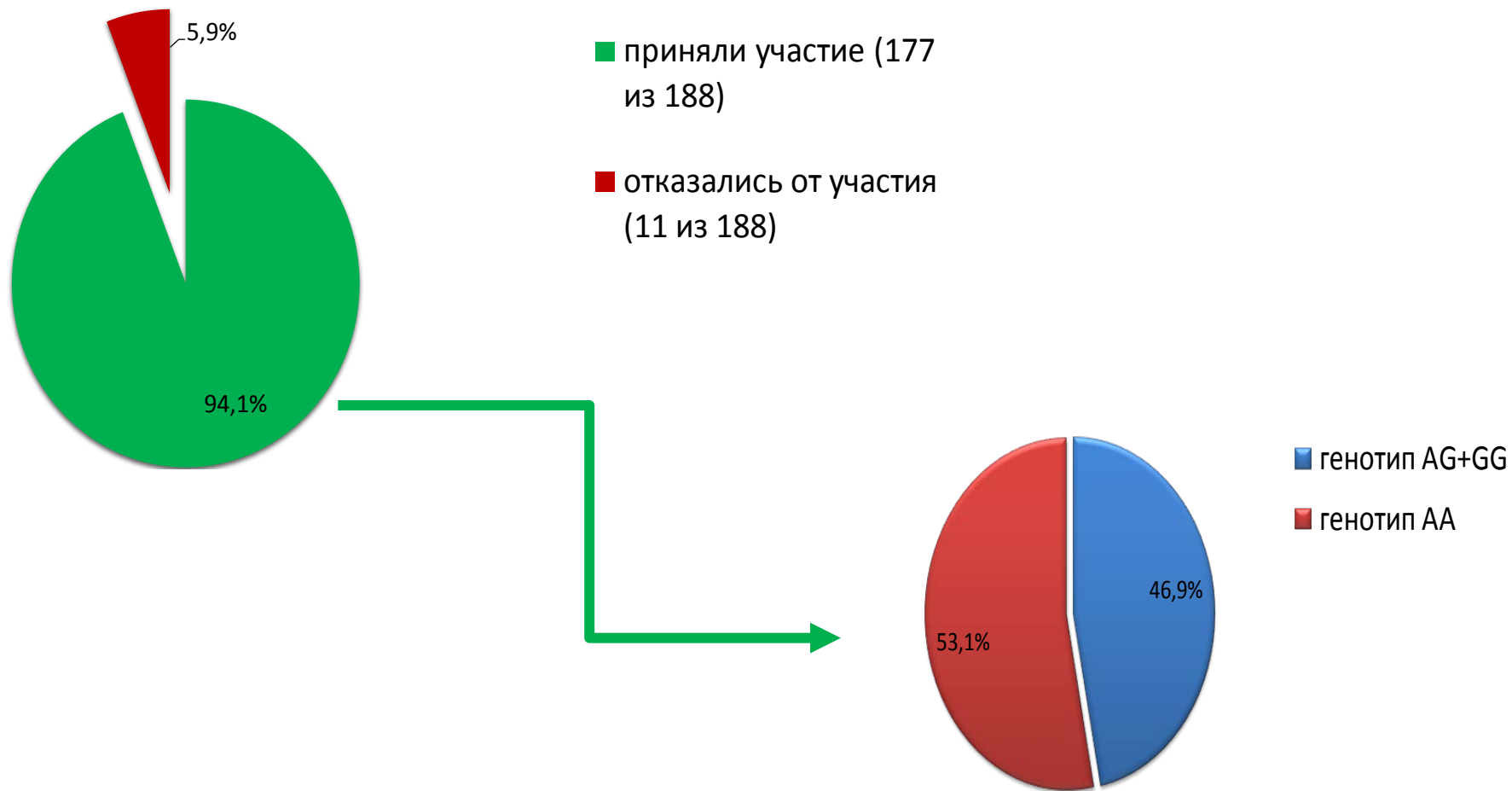
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (4): Индекс массы тела



ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (5): Курение



ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (5): Полиморфизм гена *PARK2*

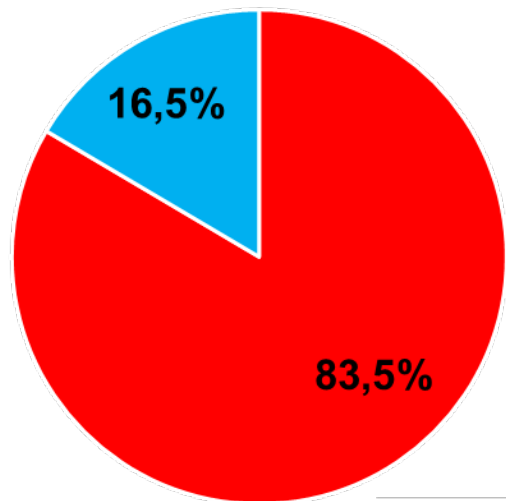


ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (6):

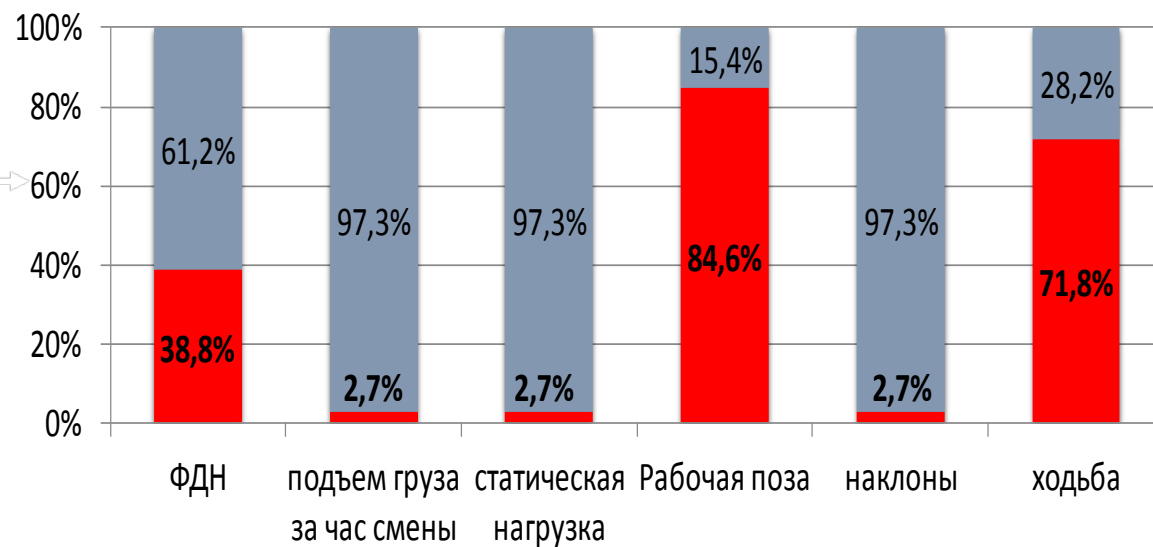
Профессии

- аппаратчики;
- машинисты;
- водители погрузчика;
- приемщики сырья и полуфабрикатов и готовой продукции;
- слесари;
- электромонтеры;
- токари;
- электрогазосварщики;
- кладовщики;
- гардеробщики;
- уборщики;
- водители
- диспетчеры;
- мастера участков;
- бухгалтеры;
- начальники смены/отделения/цеха;
- инженера-электрики;
- начальники отделов;
- директор завода

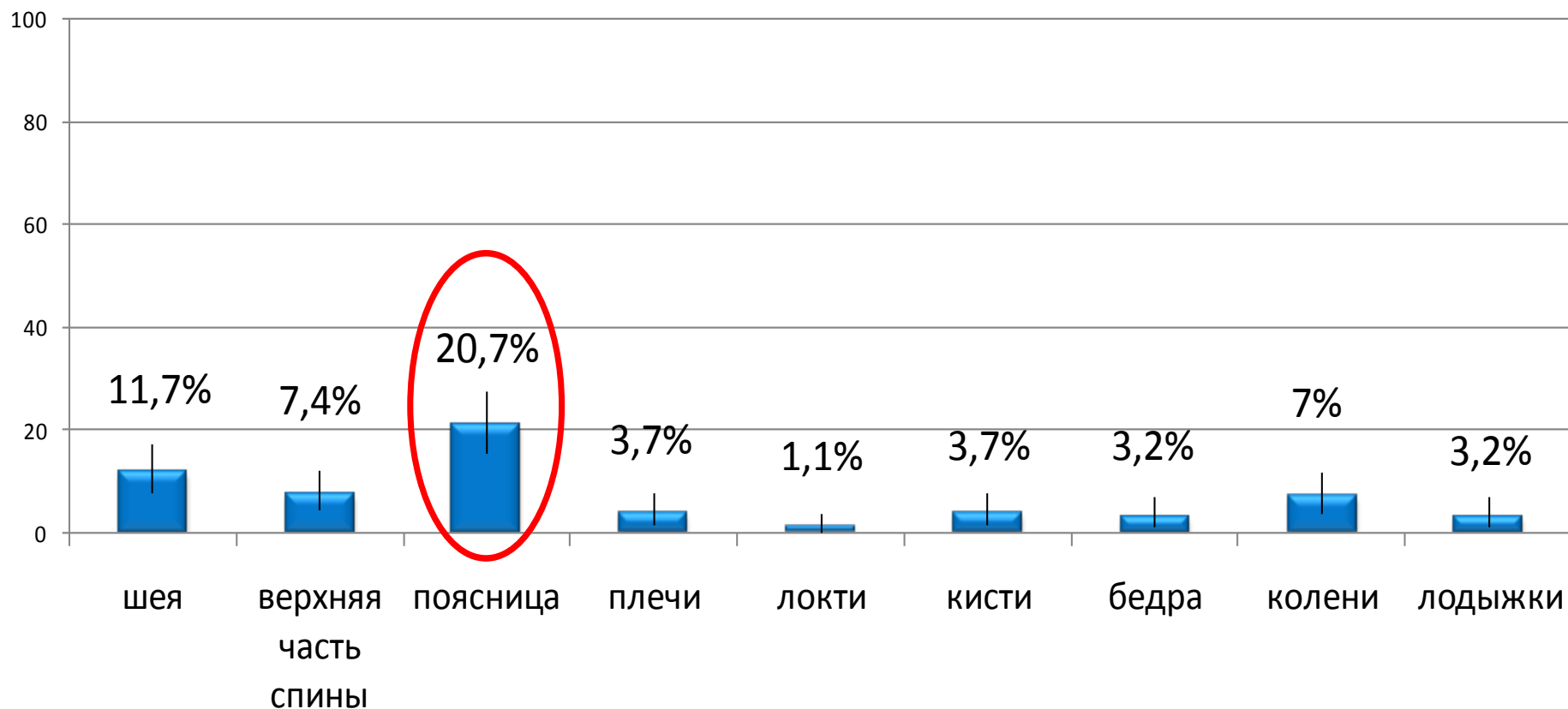
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (7): Тяжесть трудового процесса



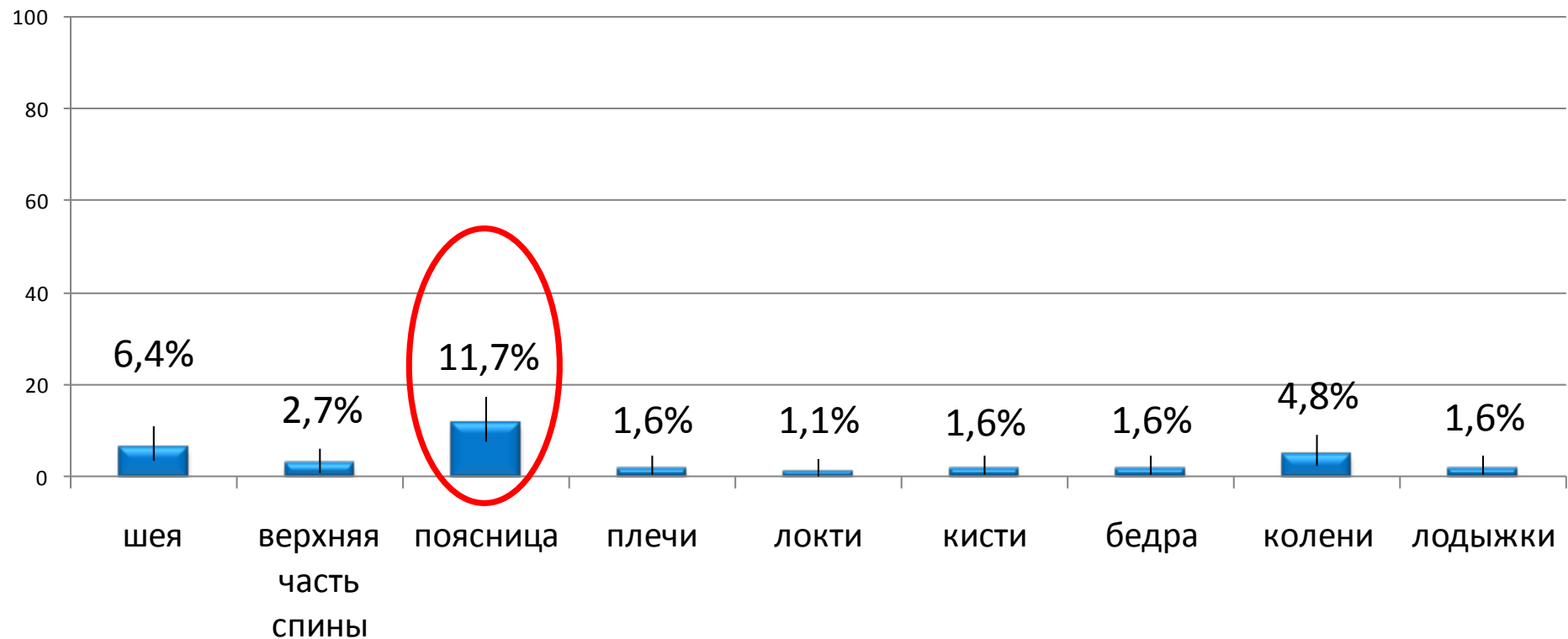
- вредные условия труда
- допустимые условия труда



ЧАСТОТА НОВЫХ СЛУЧАЕВ БОЛЕЙ И ДИСКОМФОРТА В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА (*в целом*) - Инцидентность (%)



ЧАСТОТА НОВЫХ СЛУЧАЕВ БОЛЕЙ И ДИСКОМФОРТА В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА (*со снижением или потерей трудоспособности*)- Инцидентность (%)



ВНЕПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ (ОДНОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ) (1)

Отношения шансов: мужчины VS женщины



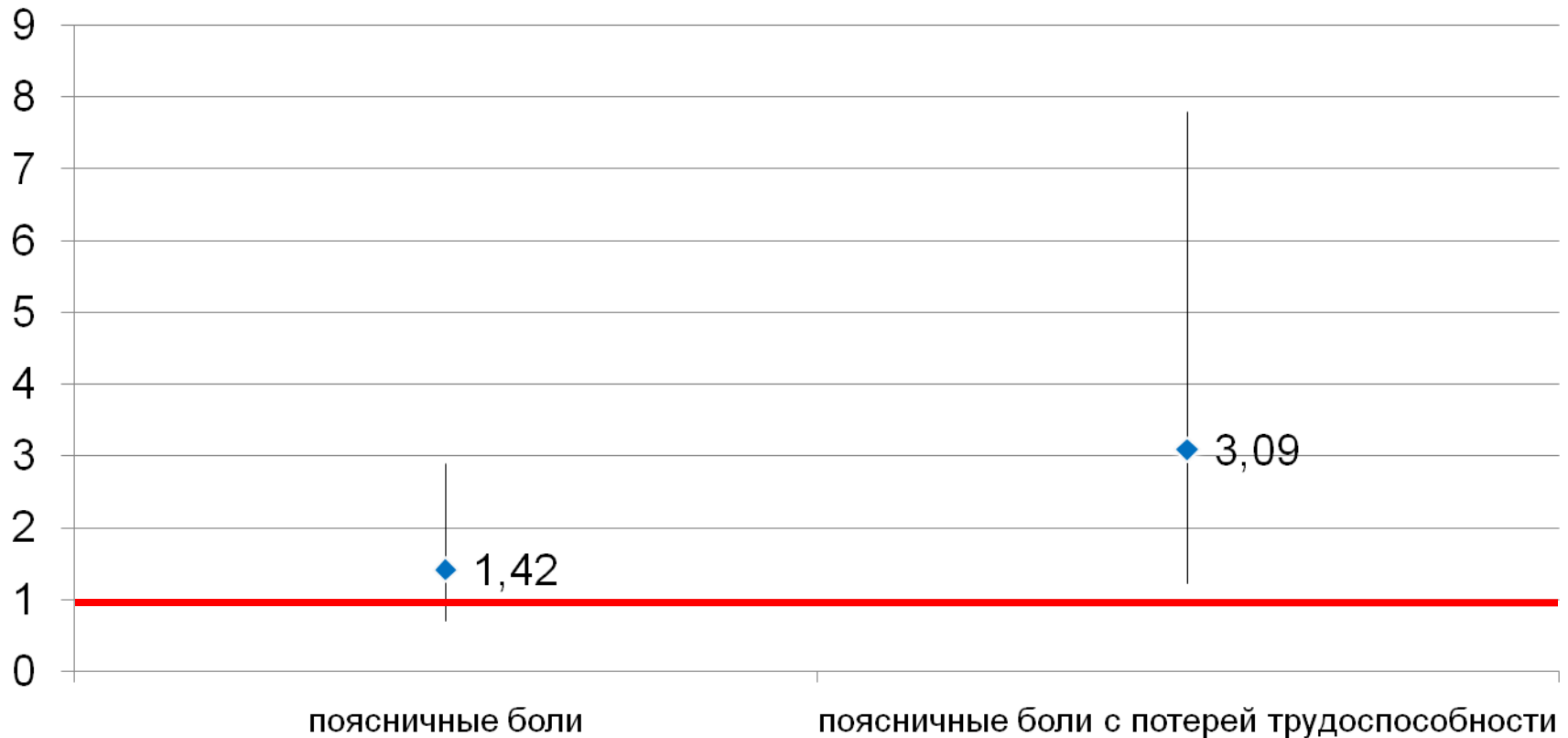
ВНЕПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ (ОДНОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ) (2)

Отношение шансов: 30 лет и старше VS до 30 лет



ВНЕПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ (ОДНОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ) (3)

Отношение шансов: ИМТ-25 кг/м² и более VS ИМТ-до 25 кг/м²



ВНЕПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ (ОДНОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ) (4)

Отношение шансов: курящие VS некурящие



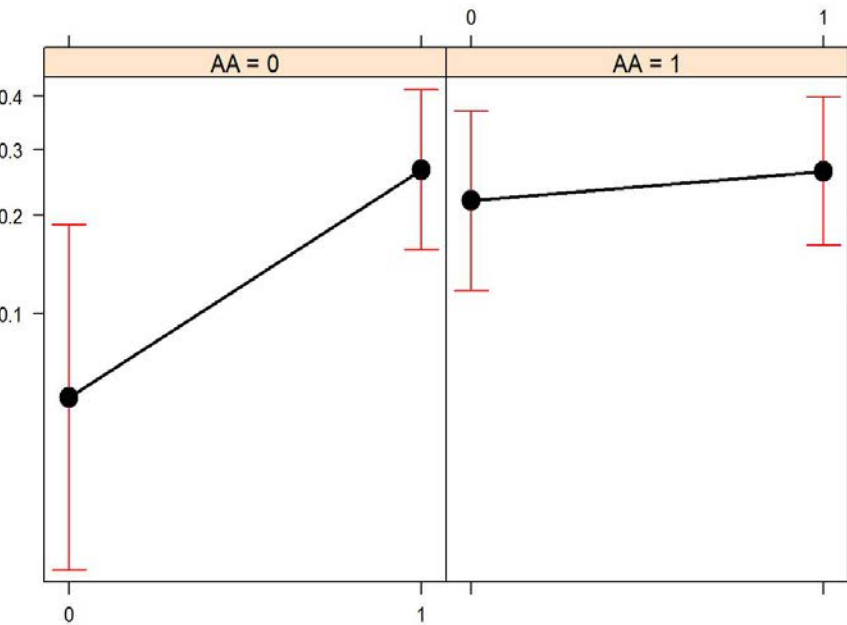
ВНЕПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ (ОДНОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ) (5)

Отношение шансов:
генотип AA гена *PARK2* VS генотипы AG+GG гена *PARK2*



ВЕРОЯТНОСТЬ (РИСК) ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПАХ ГЕНА *PARK2*

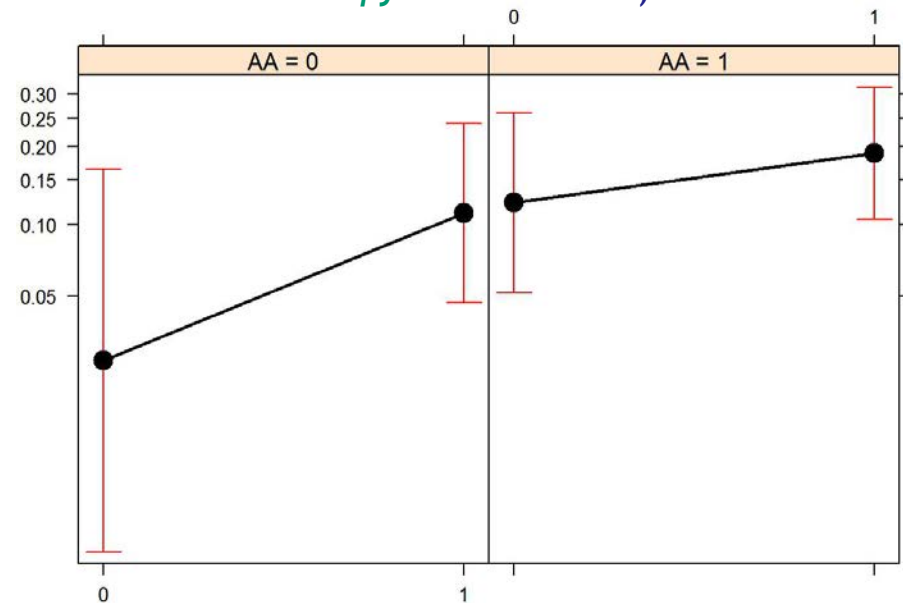
Поясничные боли (в целом)



В для эффекта взаимодействия
«генотип – возраст» $\beta = -1,635$, $p < 0,05$

Критерии	Отношение шансов (95% ДИ)	
	AA-0	AA-1
группа 0 до 30 лет	6,55 (1,91; 22,48)	0,99 (0,29; 4,52)
группа 1 30 лет и старше		

Поясничные боли (со снижением или потерей трудоспособности)

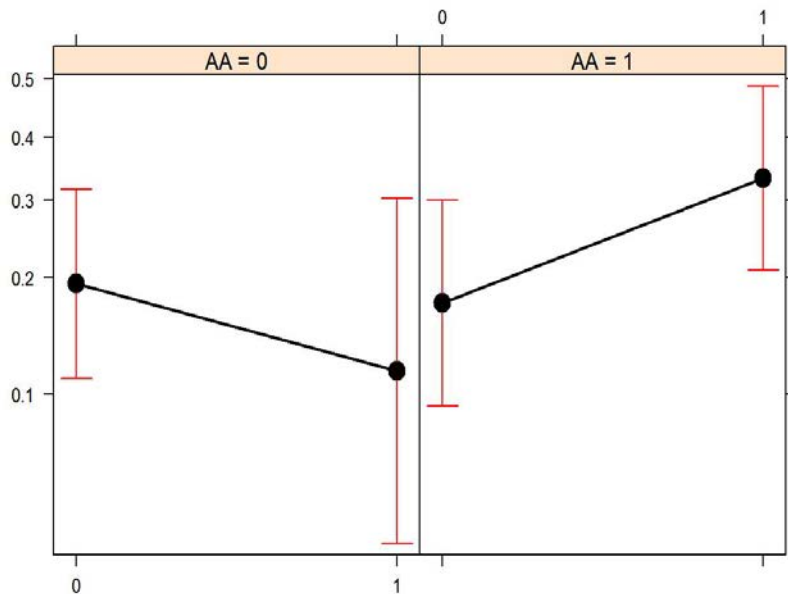


В для эффекта взаимодействия
«генотип – возраст» $\beta = -1,016$, $p < 0,1$

Критерии	Отношение шансов (95% ДИ)	
	AA-0	AA-1
группа 0 до 30 лет	4,62 (0,85; 25,05)	1,86 (1,03; 3,57)
группа 1 30 лет и старше		

ВЕРОЯТНОСТЬ (РИСК) ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ ГРУППЕ ПО ИМТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПАХ ГЕНА *PARK2*

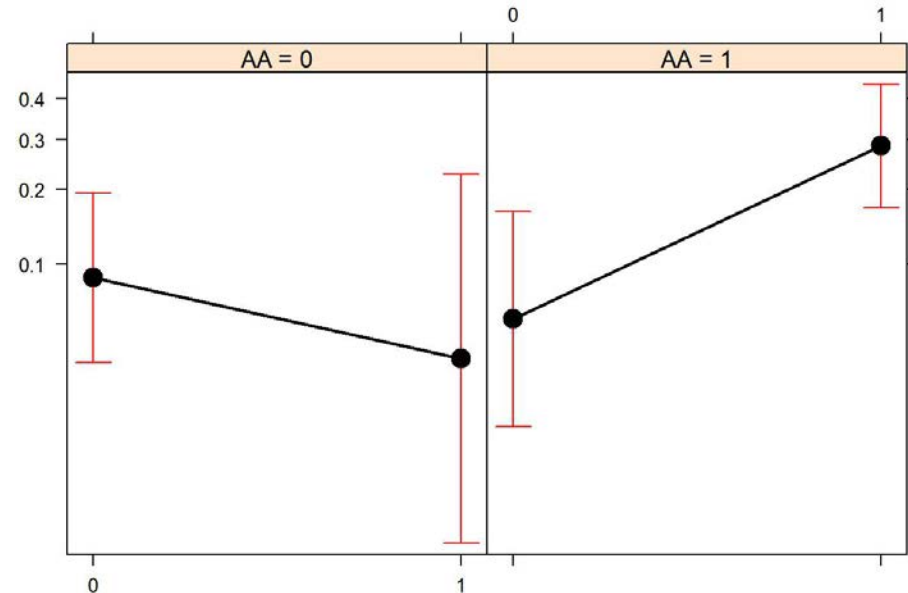
Поясничные боли (в целом)



В для эффекта взаимодействия «генотип – ИМТ» $\beta = 1,477$, $p < 0,1$

Критерии	Отношение шансов (95% ДИ)	
	AA-0	AA-1
группа 0 ИМТ – до 25 кг/м ²	0,55 (0,18; 1,65)	3,83 (2,34; 4,88)
группа 1 ИМТ – 25 кг/м ² и более		

Поясничные боли (со снижением или потерей трудоспособности)



В для эффекта взаимодействия «генотип – ИМТ» $\beta = 2,754$, $p < 0,05$

Критерии	Отношение шансов (95% ДИ)	
	AA-0	AA-1
группа 0 ИМТ – до 25 кг/м ²	0,42 (0,11; 2,34)	10,0 (5,04; 19,85)
группа 1 ИМТ – 25 кг/м ² и более		

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ *в целом* (Однофакторный и Многофакторный регрессионный анализ)

Производственный фактор (уровень фактора)		Поясничные боли (однофакторный анализ)	Поясничные боли с учетом непроизводственных факторов* (многофакторный анализ)
		Отношение шансов (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)
Тяжесть трудового процесса	2 класс	1,76	2,96
	3 класс	(0,58; 5,41)	(0,72; 12,18)
Физическая динамическая нагрузка	2 класс	1,28	1,48
	3 класс	(0,63; 2,62)	(0,67; 3,26)
Класс условий труда по рабочей позе	2 класс	1,76	2,96
	3 класс	(0,58; 5,41)	(0,72; 12,18)
Класс условий труда по фиксированной рабочей позе (стоя и сидя)	До 25% времени в смену	3,41	4,80
	Более 25% времени в смену	(1,34; 8,64)	(1,57; 14,69)
Перемещение в пространстве	2 класс	0,85	1,03
	3 класс	(0,4; 1,84)	(0,42; 2,55)

" $y = b_1x_1(\text{экспозиция}) + b_2x_2(\text{генотип AA}) + b_3x_3(\text{ИМТ } 25 \text{ кг/м}^2 \text{ и более}) + b_4x_4(\text{30 лет и старше}) + b_5x_5(\text{пол}) + b_2x_2(\text{генотип AA}) * b_3x_3(\text{ИМТ } 25 \text{ кг/м}^2 \text{ и более}) + b_2x_2(\text{генотип AA}) * b_4x_4(\text{30 лет и старше})$

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯСНИЧНЫХ БОЛЕЙ *со снижением или потерей трудоспособности* (Однофакторный и Многофакторный регрессионный анализ)

Производственный фактор (уровень фактора)		Поясничные боли (однофакторный анализ)	Поясничные боли с учетом непроизводственных факторов* (многофакторный анализ)
		Отношение шансов (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)
Тяжесть трудового процесса	2 класс	4,26	19,3 (1,07; 346,8)
	3 класс	(0,55; 32,99)	
Физическая динамическая нагрузка	2 класс	2,07	2,48 (0,89; 6,88)
	3 класс	(0,84; 5,06)	
Класс условий труда по рабочей позе	2 класс	4,26	19,3 (1,07; 346,8)
	3 класс	(0,55; 32,99)	
Класс условий труда по фиксированной рабочей позе (стоя и сидя)	До 25% времени в смену	12,52	80,19 (3,28; 1989,3)
	Более 25% времени в смену	(1,64; 95,38)	
Перемещение в пространстве	2 класс	1,05	1,44 (0,44; 4,71)
	3 класс	(0,39; 2,85)	

* $y = b_1x_1(\text{экспозиция}) + b_2x_2(\text{генотип AA}) + b_3x_3(\text{ИМТ } 25 \text{ кг/м}^2 \text{ и более}) + b_4x_4(\text{30 лет и старше}) + b_5x_5(\text{пол}) + b_2x_2(\text{генотип AA}) * b_3x_3(\text{ИМТ } 25 \text{ кг/м}^2 \text{ и более})$

Влияние факторов риска на повторяющиеся замеры уровней кортизола в слюне при поясничных болях *в целом* (функция lmer)

Linear mixed model fit by REML t-tests use Satterthwaite approximations to degrees of freedom [lmerMod]

Formula: datcr ~ time + expvar + AA + datlbp + BMI + (1 | bdiincd\$code)

REML criterion at convergence: 832.9

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.45756	-0.41907	0.01637	0.38192	3.03605

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std. Dev.
bdiincd\$code	(Intercept)	1.0029	1.0014
	Residual	0.3073	0.5544

Number of obs: 310, groups: bdiincd\$code, 155

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	3.01831	0.25276	154.73000	11.941	<2e-16 ***
time1	1.02457	0.06297	154.00000	16.270	<2e-16 ***
expvar1	-0.44040	0.25510	150.00000	-1.726	0.0863 .
AA1	-0.35920	0.17625	150.00000	-2.038	0.0433 *
datlbp1	0.18182	0.21995	150.00000	0.827	0.4097
BMI1	-0.35538	0.18203	150.00000	-1.952	0.0528 .

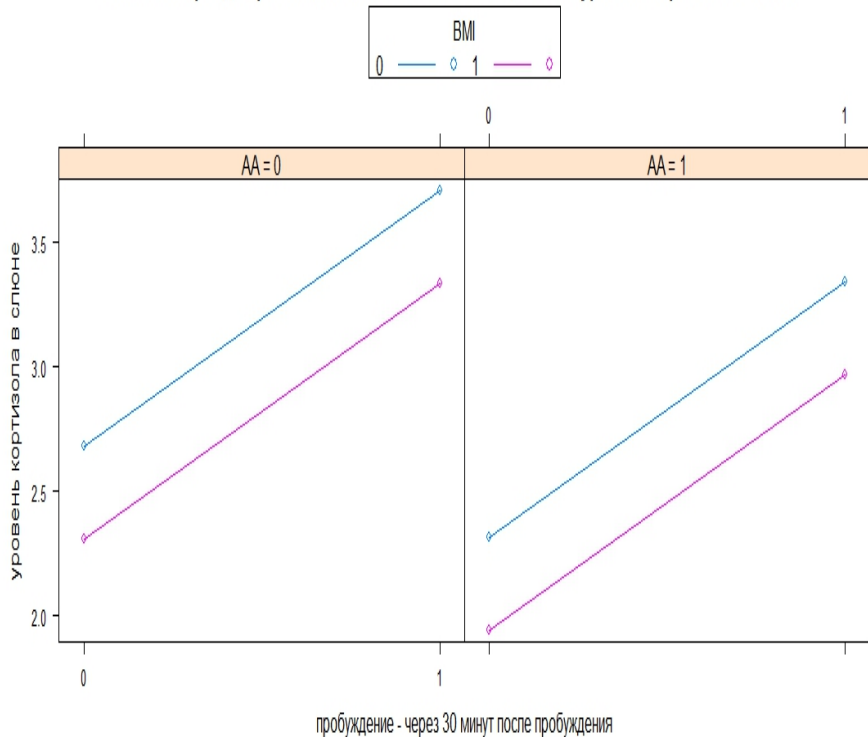
expvar1 – тяжесть труда

AA1 - генотип AA гена *PARK2*

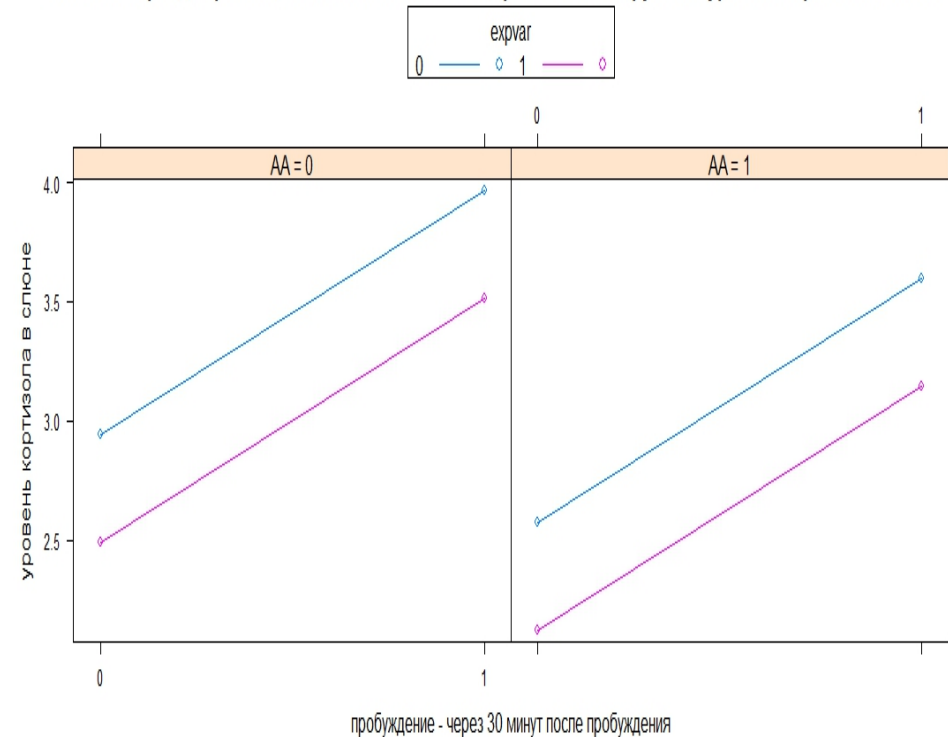
BMI1 - ИМТ 25 кг/м² и более

Влияние факторов риска на повторяющиеся замеры уровней кортизола в слюне при поясничных болях *в целом* (функция lmer)

Влияние периода времени, генотипа AA гена PARK2, ИМТ на уровень кортизола в слюне



Влияние периода времени, генотипа AA гена PARK2, физической нагрузки на уровень кортизола в слюне



Влияние факторов риска на повторяющиеся замеры уровней кортизола в слюне при поясничных болях *со снижением или потерей трудоспособности* (функция lmer)

Linear mixed model fit by REML t-tests use Satterthwaite approximations to degrees of freedom [lmerMod]

Formula: datcr ~ time + expvar + AA + datslbp + BMI + (1 | bdiincid\$code)

REML criterion at convergence: 831.9

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.45936	-0.41761	0.01105	0.38192	3.03626

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std. Dev.
bdiincid\$code	(Intercept)	0.9987	0.9993
Residual		0.3073	0.5544

Number of obs: 310, groups: bdiincid\$code, 155

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	3.03999	0.25118	154.79000	12.103	<2e-16 ***
time1	1.02457	0.06297	154.00000	16.270	<2e-16 ***
expvar1	-0.45054	0.25497	150.00000	-1.767	0.0793 .
AA1	-0.37046	0.17657	150.00000	-2.098	0.0376 *
datslbp1	0.31296	0.28117	150.00000	1.113	0.2675
BMI1	-0.37339	0.18281	150.00000	-2.043	0.0428 *

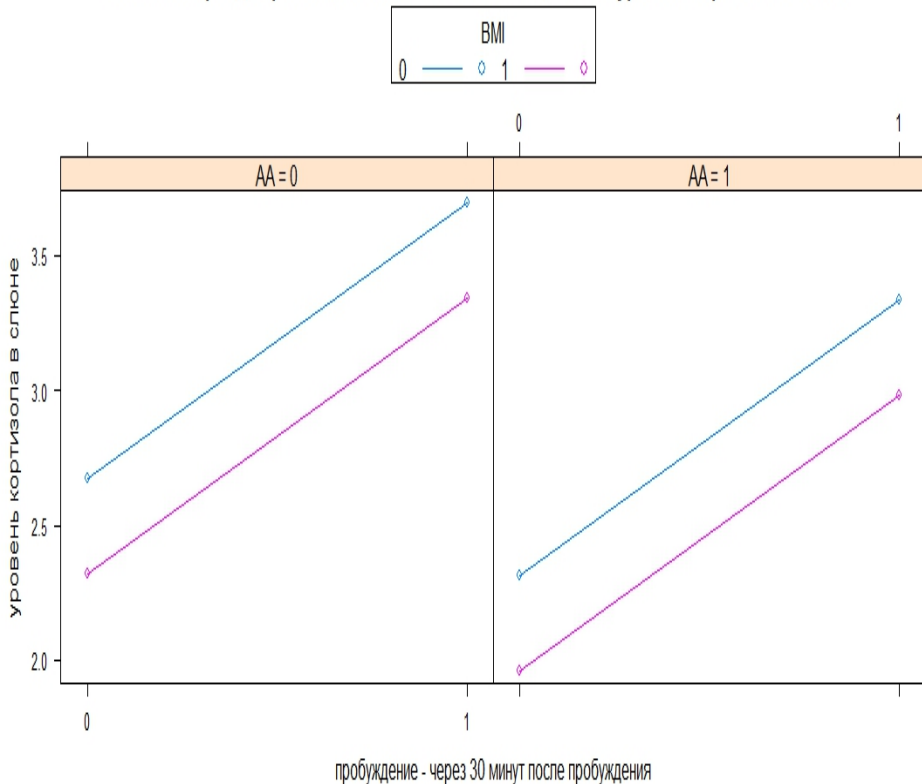
expvar1 – тяжесть труда

AA1 - генотип AA гена *PARK2*

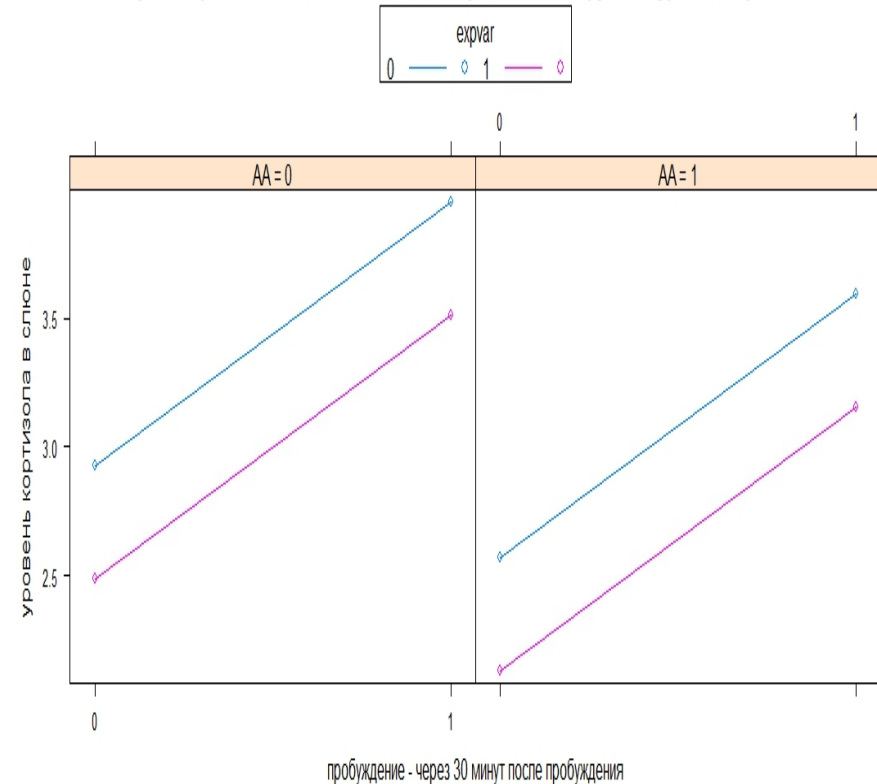
BMI1 - ИМТ 25 кг/м² и более

Влияние факторов риска на повторяющиеся замеры уровней кортизола в слюне при поясничных болях *со снижением или потерей трудоспособности* (функция lmer)

Влияние периода времени, генотипа AA гена PARK2, ИМТ на уровень кортизола в слюне



Влияние периода времени, генотипа AA гена PARK2, физической нагрузки на уровень кортизола в слюне





ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!