



II Международный Молодежный Форум
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»

г. Ялта, Республика Крым, Российская Федерация,
29 мая – 1 июня 2018 года

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда
имени академика Н.Ф. Измерова»*

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОМОРБИДНОСТИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА**

**к.м.н. Хотулева А.Г.
Лаборатория медико-биологических исследований**

Актуальность

Коморбидность профессиональной бронхиальной астмы (ПБА) и метаболического синдрома (МС)

ПБА	МС
<p>300 млн. пациентов во всем мире страдают БА.</p> <p>Распространенность БА среди взрослого населения РФ составляет 6,9%.</p> <p>Около 15% случаев БА обусловлены воздействием факторов производственной среды.</p>	<p>Распространенность МС в общей популяции составляет от 14 до 24%, среди лиц трудоспособного возраста в индустриально развитых странах по данным различных исследований – у 35–70% населения.</p>
<p>От 8 до 21% лиц, занятых в различных видах производств, заболевают БА, связанной с экспозицией аллергенов, раздражающих и токсичных веществ на рабочем месте.</p>	<p>МС рассматривается как междисциплинарная медицинская проблема и признан экспертами ВОЗ пандемией XXI века.</p>
<p>Сопровождается стойкой утратой трудоспособности и неблагоприятными социально-экономическими последствиями.</p>	<p>МС выступает в качестве основной причины высокого кардиометаболического риска.</p>
<p>Наличие коморбидной патологии при БА значительно изменяет течение основного заболевания, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс.</p>	

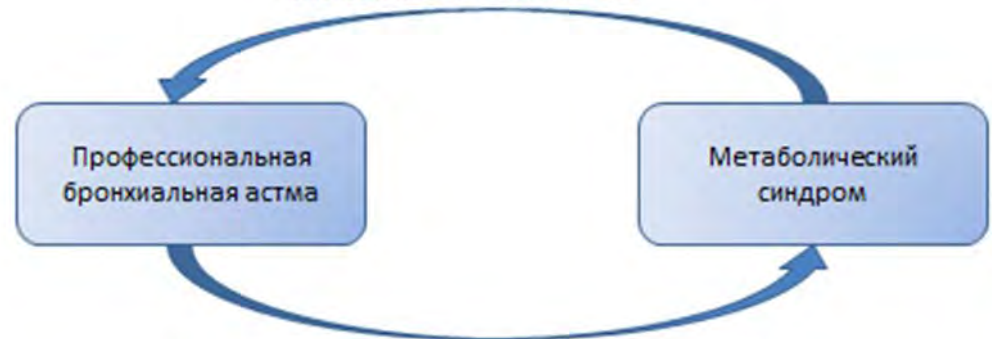
Актуальность

ПБА и МС связаны целым рядом патогенетических механизмов:

- ▶ Системный воспалительный процесс
- ▶ Гипоксия
- ▶ Оксидативный стресс
- ▶ Электролитные сдвиги
- ▶ Дисбаланс между симпатической и парасимпатической нервной системой
- ▶ Общие генетические детерминанты

Нозологическая синтропия профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома

Сердечно-сосудистые заболевания и ожирение способствуют развитию заболеваний дыхательной системы, в том числе и БА

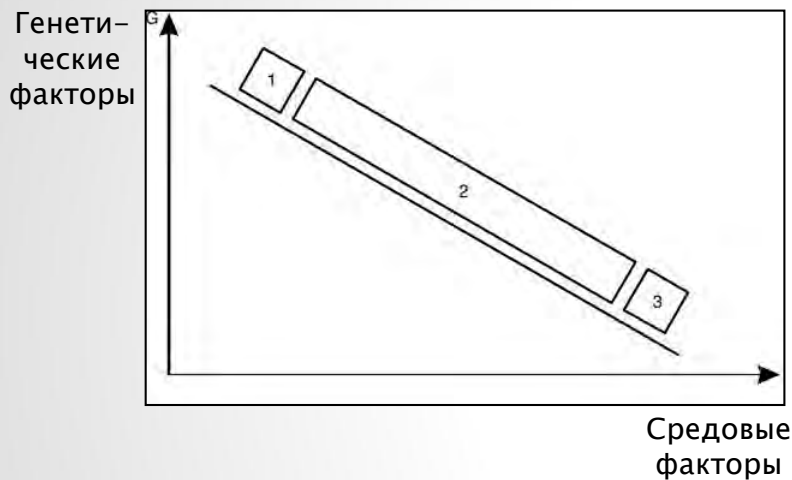


БА приводит к «пульмогенной» артериальной гипертензии, аритмиям, дислипотеинемии и другим метаболическим нарушениям

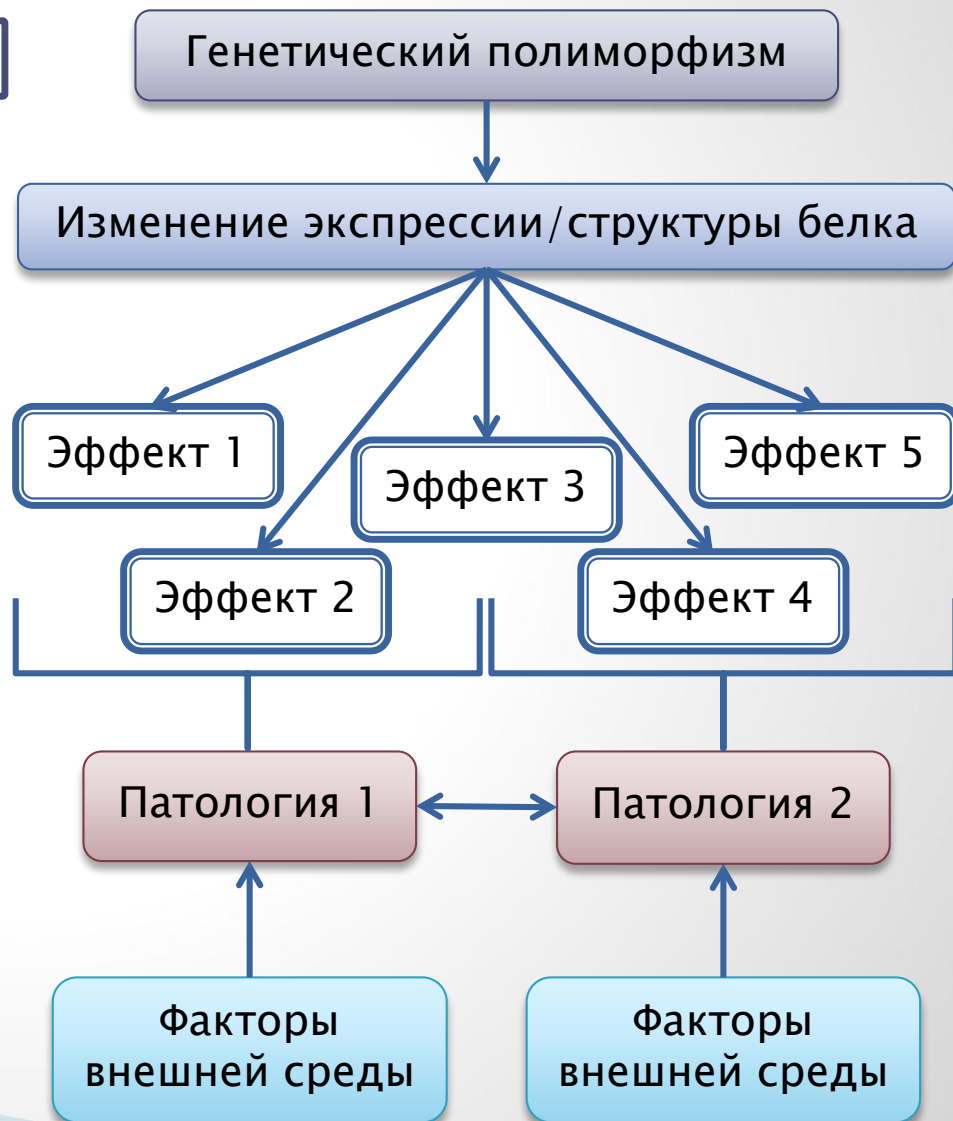
Это приводит к формированию «феномена взаимоотношения»

Мультифакториальные заболевания и плейотропия генов

Роль факторов в развитии заболеваний



- | | |
|---|---|
| 1 | Наследственные болезни |
| 2 | Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные заболевания) |
| 3 | Ненаследственные болезни |



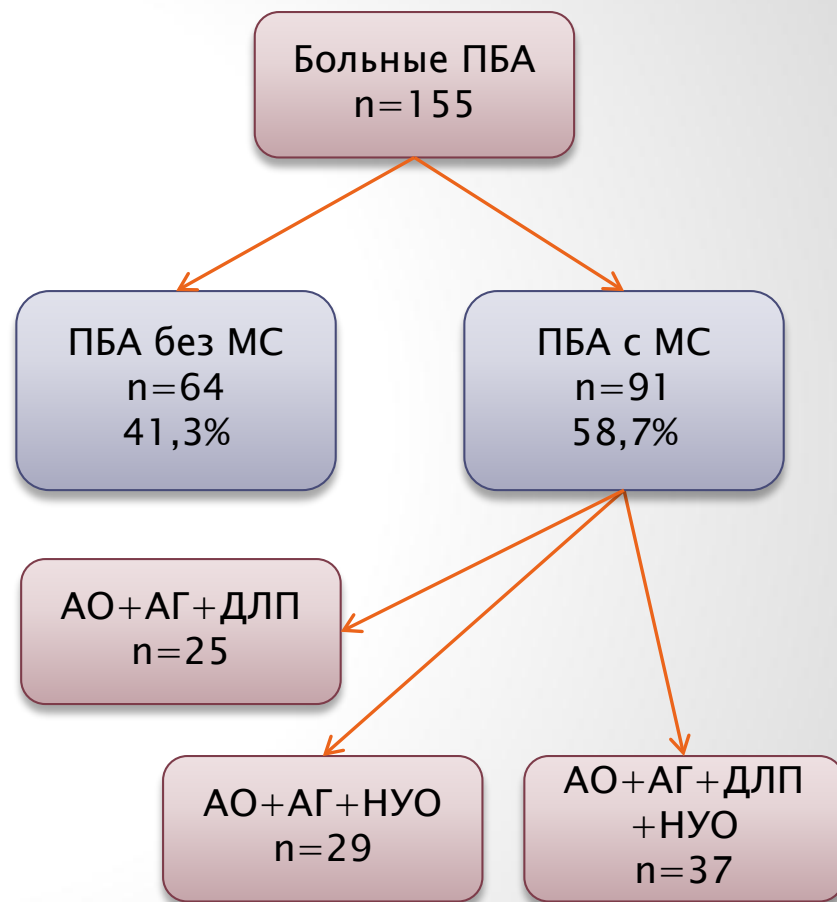
Цель работы

поиск информативных молекулярно-генетических маркеров для оценки риска развития и прогноза течения коморбидности ПБА и МС для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Обследованные группы

Критерии метаболического синдрома
Международной федерации диабета (IDF, 2005 г.)

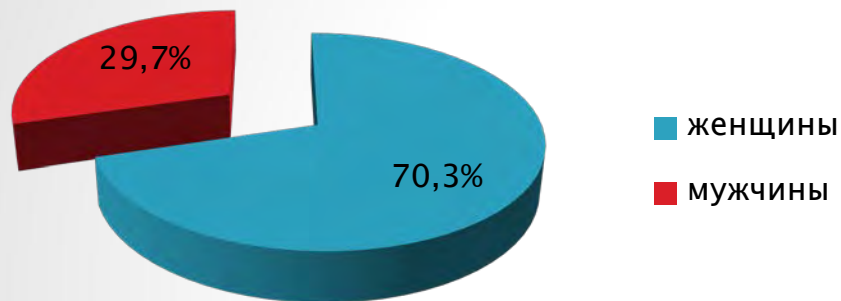
Критерий	Значения
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	≥94 см для мужчин, ≥80 см для женщин
Артериальная гипертензия (артериальное давление)	≥130/85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ
Триглицериды	≥1,7 ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения
Холестерин ЛПВП	<1 ммоль/л для мужчин, <1,2 ммоль/л для женщин или специфическое лечение данного нарушения
Глюкоза	≥5,6 ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа
МС устанавливается при наличии	Абдоминальное ожирение и 2 дополнительных критерия



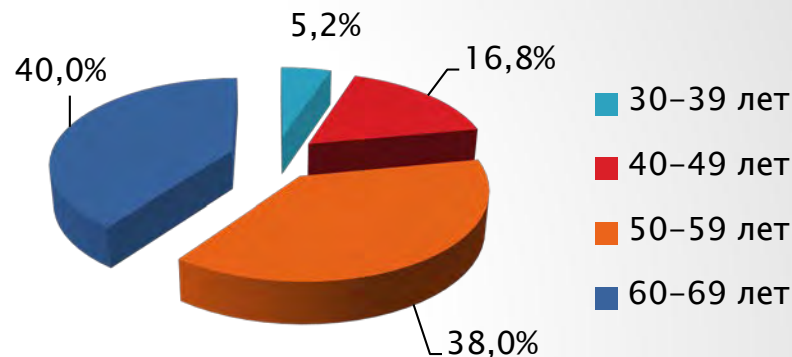
АО - абдоминальное ожирение
АГ - артериальная гипертензия
ДЛП - дислипидемия
НУО - нарушения углеводного обмена

Характеристика обследованных больных ПБА

Распределение обследованных лиц по полу



Распределение обследованных больных ПБА по возрасту



Профессиональные группы



Программа исследований

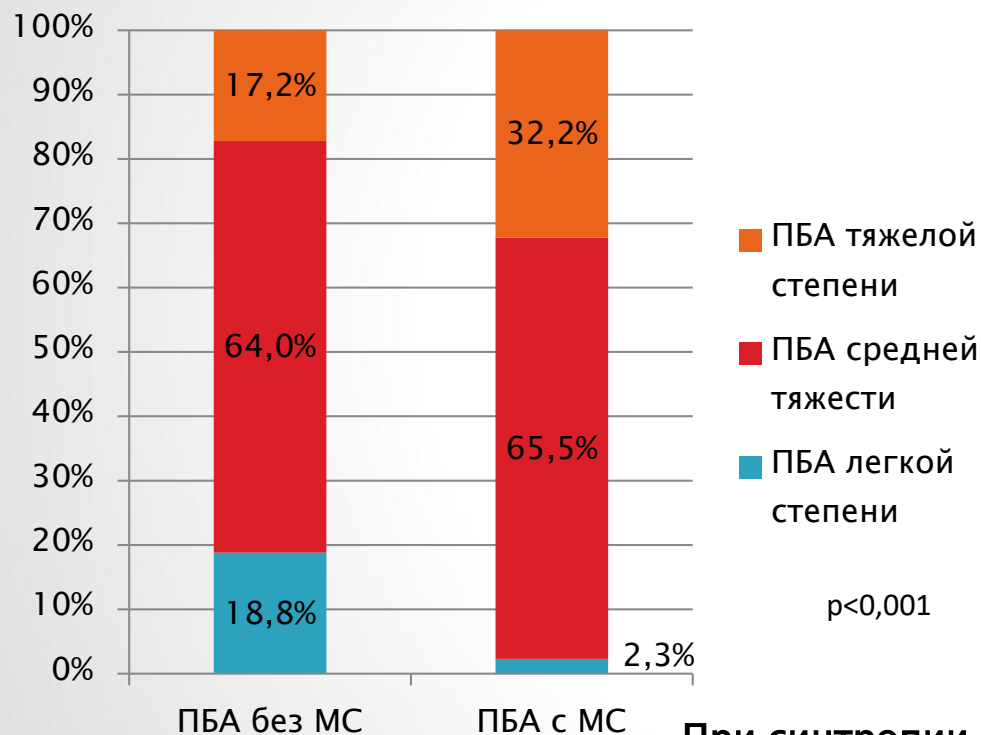


Проведенные молекулярно-генетические исследования

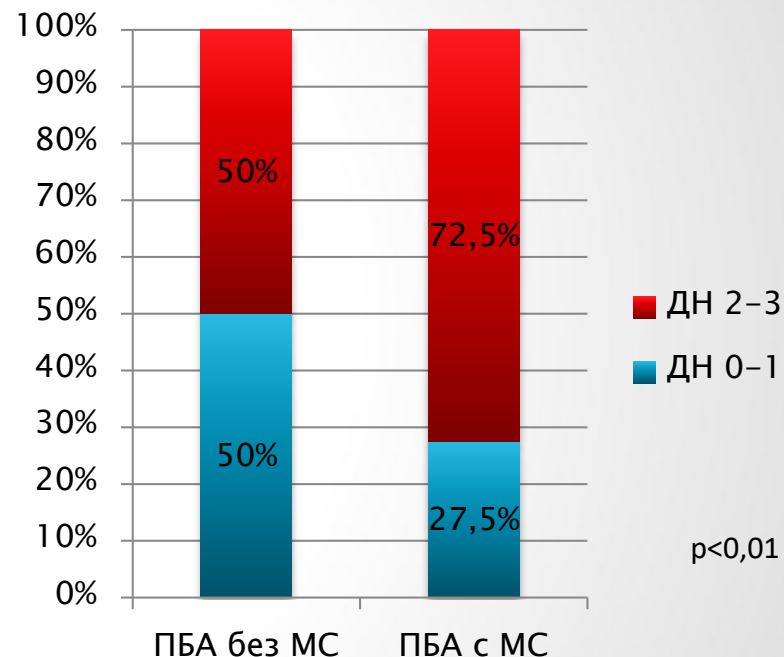
Ген	Полиморфизм	Влияние на ПБА	Влияние на МС
Интерлейкин 4 (ИЛ-4)	C589T	Регуляция иммунного и воспалительного ответа	Регуляция иммунного и воспалительного ответа
Интерлейкин 6 (ИЛ-6)	C174G		
Интерлейкин 10 (ИЛ-10)	G1082A		
Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)	G308A		
C-реактивный белок (СРБ)	C3872T	Регуляция воспалительного процесса	Регуляция воспалительного процесса
Рецептор лептина (LEPR)	Gln223Arg	Провоспалительное действие	Ожирение, гиперинсулинемия
Ангиотензинпревращающий фермент (ACE)	I/D Alu-фрагмента	Гиперреактивность бронхов, провоспалительное действие	Вазоконстрикция, задержка жидкости
β 2-адренергический рецептор (ADRB2)	Gly16Arg Gln27Glu	Контроль тонуса дыхательных путей	Влияние на обмен веществ

Влияние наличия МС на тяжесть ПБА

Тяжесть течения ПБА в зависимости от наличия МС



Степень дыхательной недостаточности при ПБА в зависимости от наличия МС

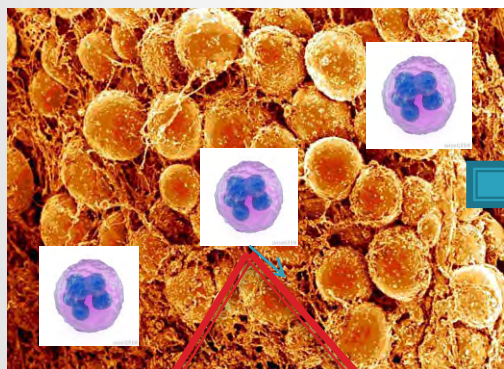


При синтропии ПБА и МС:

- риск тяжелого течения ПБА в 2,25 раза выше (OR=2,254, 95% CI=1,028-4,941);
- риск осложнений в виде дыхательной недостаточности 2-3 степени в 2,6 раза выше (OR=2,640, 95% CI=1,348-5,171).

Системный воспалительный процесс как механизм взаимосвязи ПБА и МС

Макрофаги инфильтрируют жировую ткань

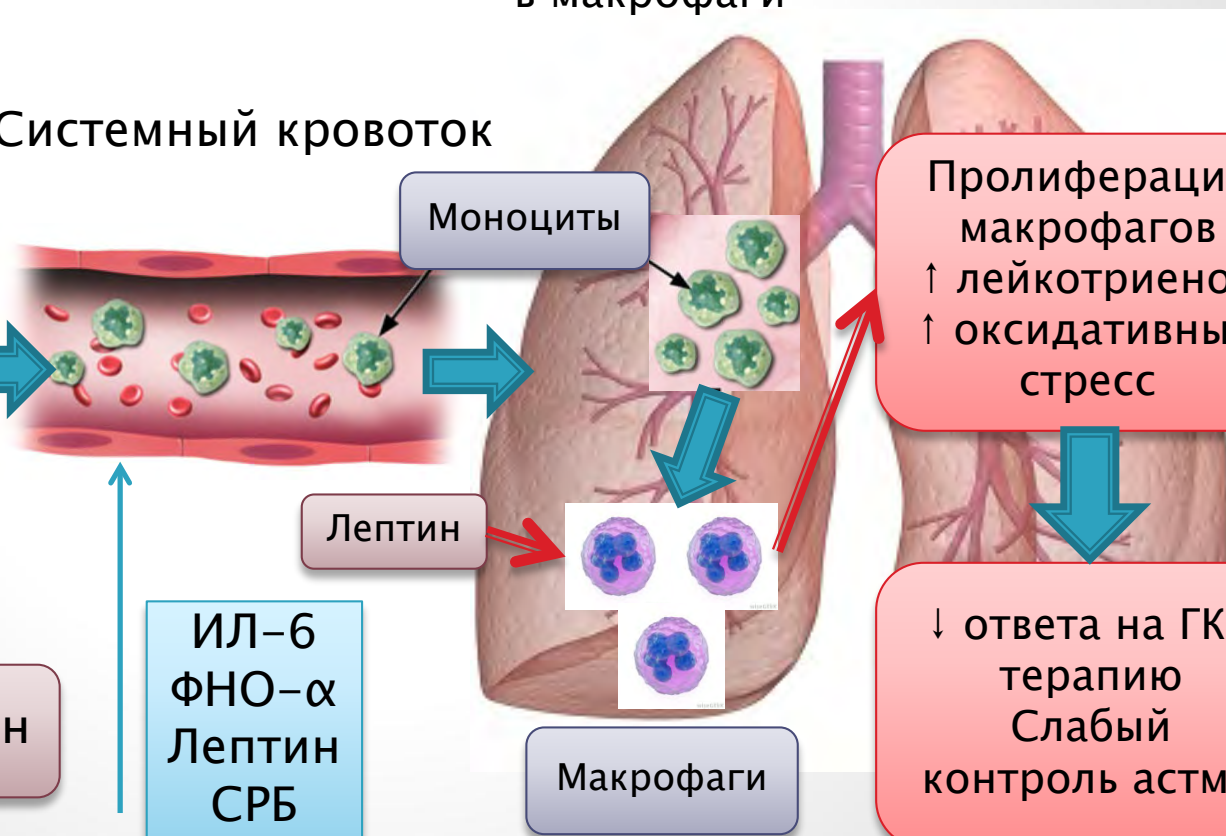


↑ ФНО- α ,
ИЛ-6

↑ Лептин

Моноциты дифференцируются в макрофаги

Системный кровоток



Пролиферация макрофагов
↑ лейкотриенов
↑ оксидативный стресс

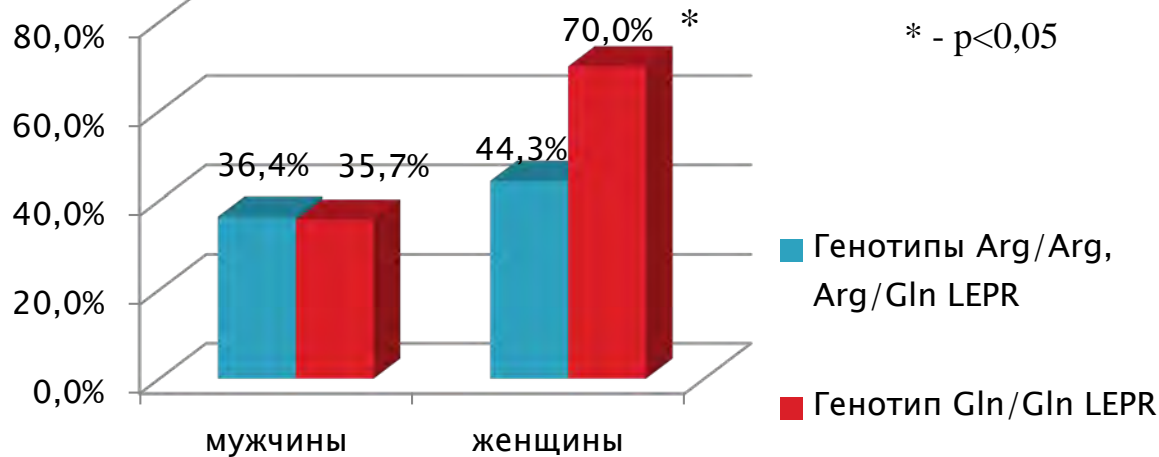
↓ ответа на ГКС терапию
Слабый контроль астмы

Ген рецептора лептина

- ▶ Лептин синтезируется в жировой ткани и воздействует на гипоталамус, в норме вызывая чувство сытости и ускоряя метаболизм.
- ▶ При ожирении развивается селективная центральная лептинорезистентность и повышенные концентрации перестают регулировать чувство голода, а периферическое действие лептина может даже усиливаться.
- ▶ **Лептин обладает провоспалительным эффектом.**

Функции лептина осуществляются с помощью связывания с **лептиновым рецептором (LEPR)**, генетический полиморфизм Gln223Arg которого приводит к изменению функциональных особенностей рецептора.

Частота встречаемости ожирения у больных ПБА в зависимости от генотипа рецептора лептина

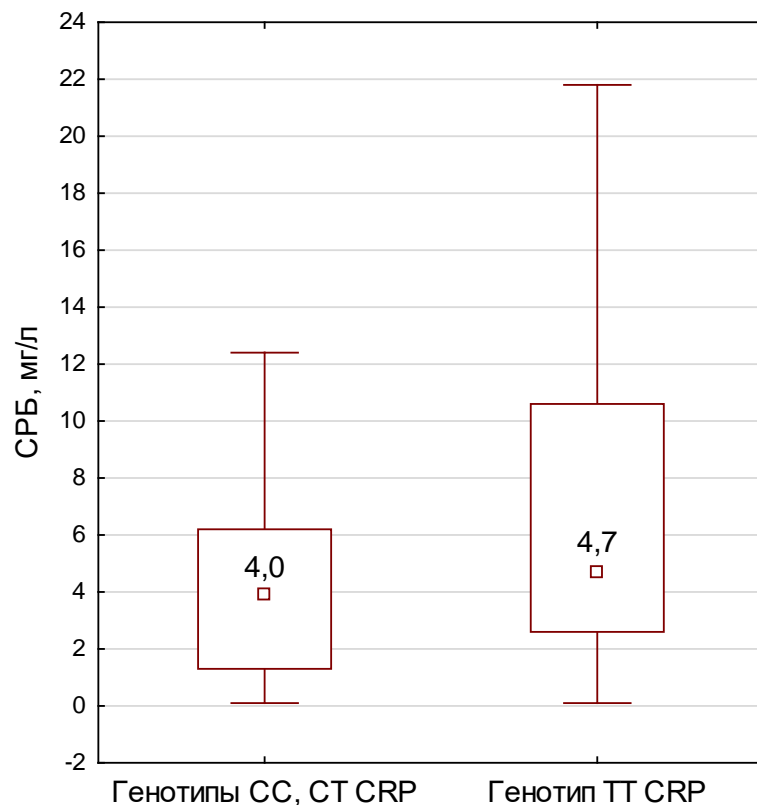


Роль лептина в патогенезе бронхиальной астмы



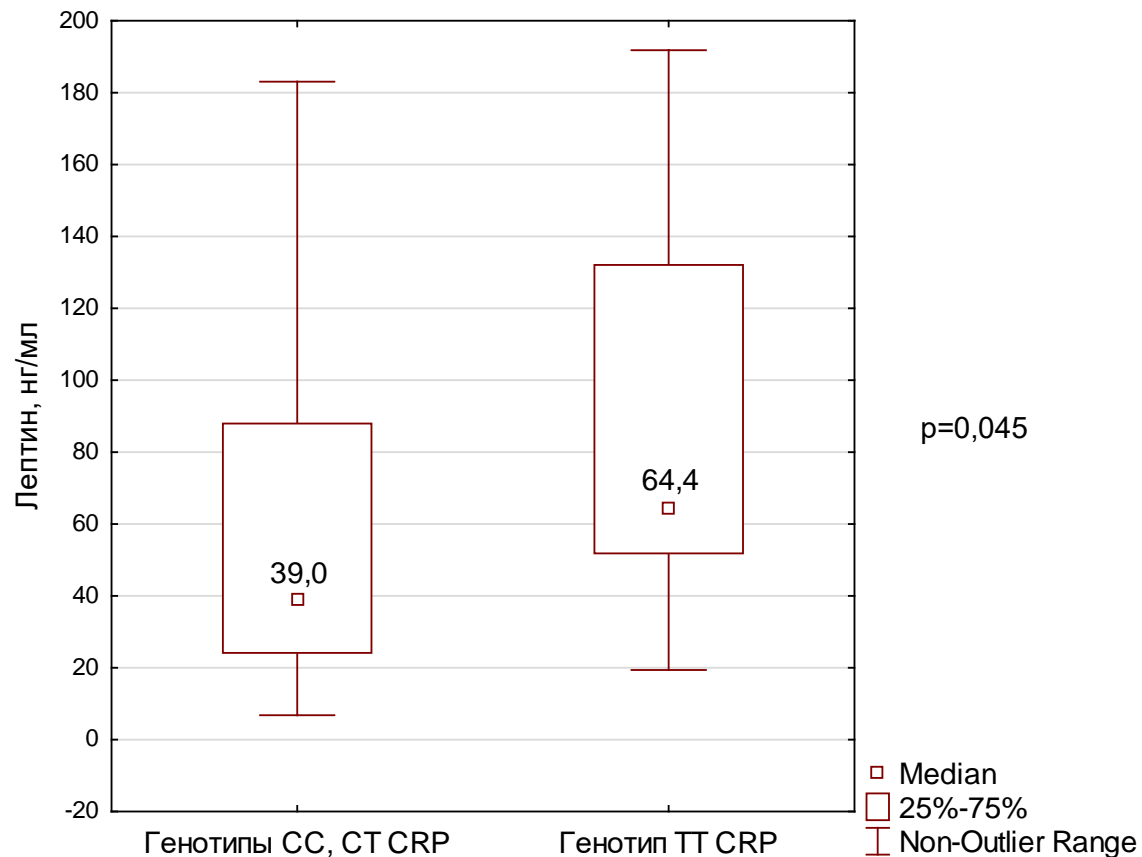
Ген С-реактивного белка

Уровень СРБ у больных ПБА в зависимости от полиморфизма С3872Т гена данного белка



СРБ: KW-H(1;152) = 4,5882; p = 0,0322

Уровень лептина у женщин с ПБА в зависимости от полиморфизма С3872Т гена СРБ



- Носительство аллели Т гена СРБ повышает риск развития ПБА в 1,3 раза (OR=1,330, 95% CI=1,019-1,735).

Интерлейкин-6 в патогенезе синдрома ПБА и МС

Ген ИЛ-6
полиморфизм
С174G

↑ ил-6

Угнетающее влияние на действие инсулина

Инсулинорезистентность

Дисбаланс проатерогенных и противоатерогенных липидов

Дислипидемия

Активация синтеза СРБ печенью

Активация иммунной системы

↑ продукции простагландина E2

Индукция продукции Th2-ассоциированных цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-13)

Воспаление дыхательных путей

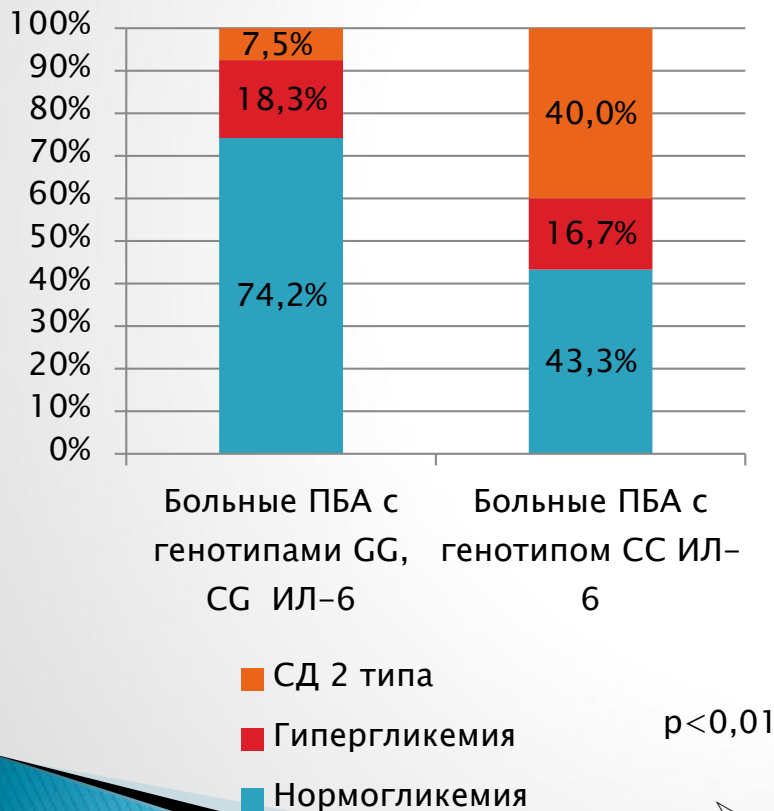
МС

ПБА

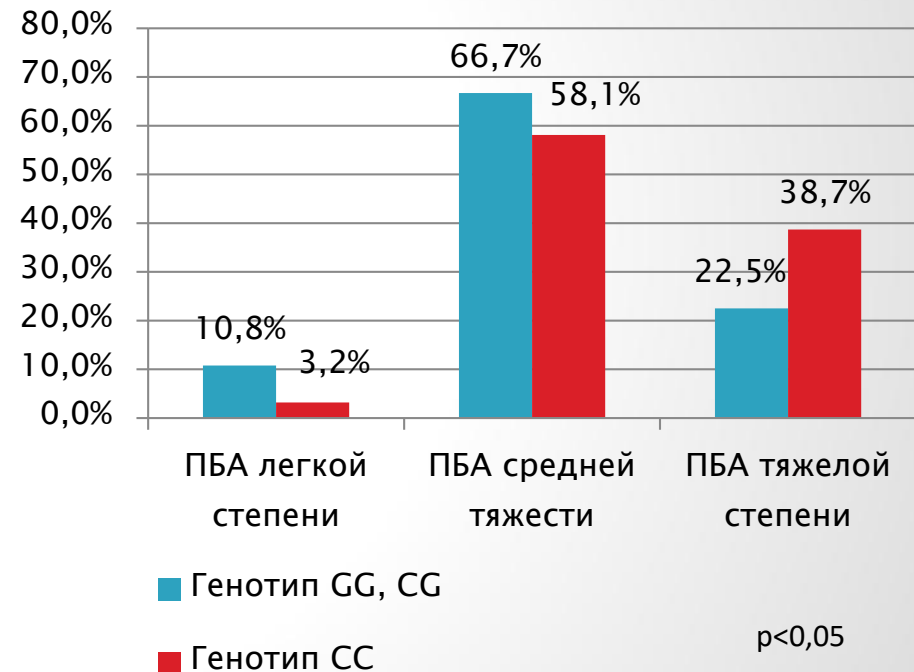


Ген интерлейкина-6

Нарушения углеводного обмена у больных ПБА, не получающих терапию пероральными ГКС, в зависимости от генотипа ИЛ-6



Распределение больных ПБА по степени тяжести в зависимости от генотипа ИЛ-6

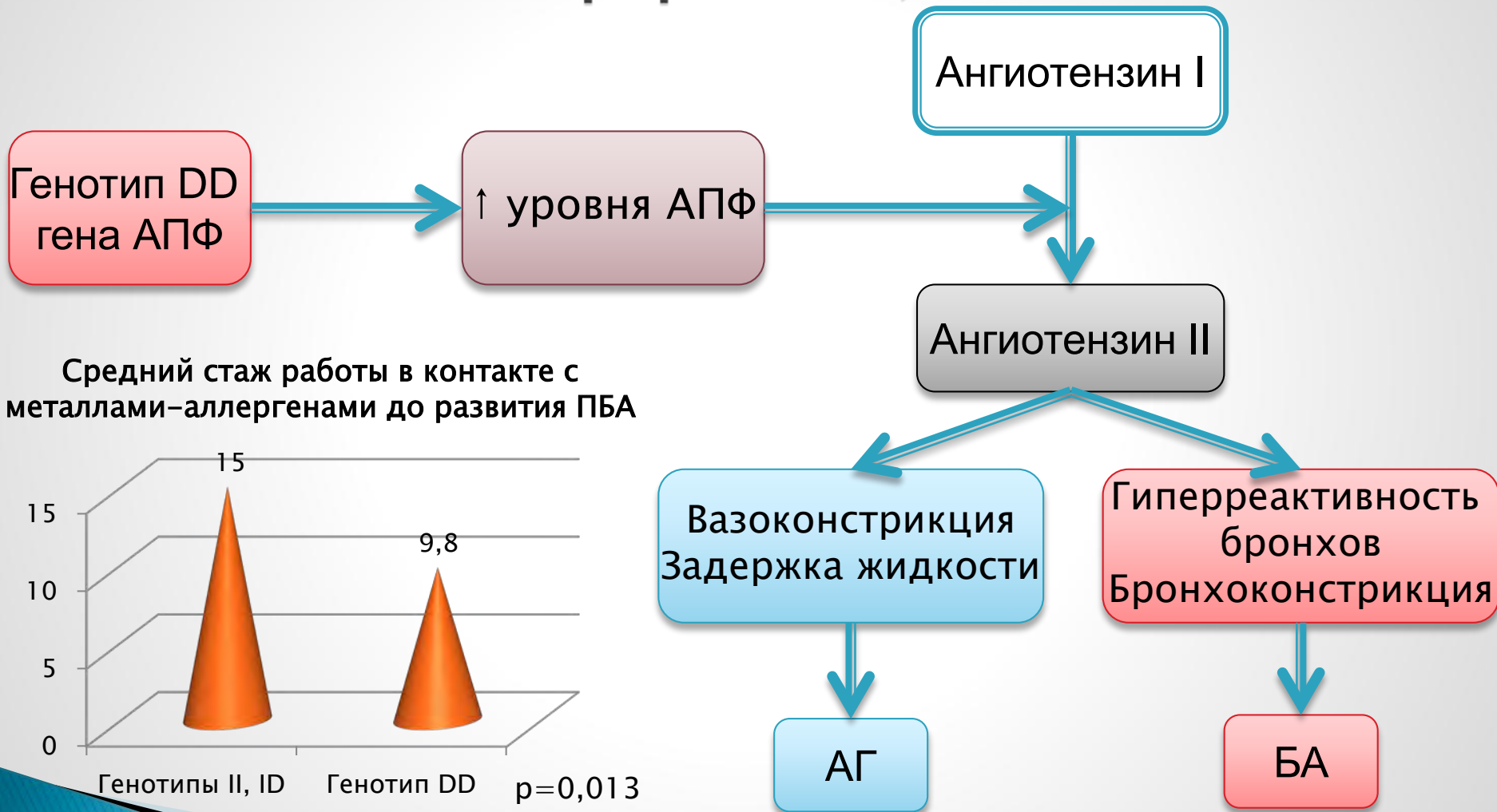


➤ Генотип CC гена ИЛ-6 повышает риск развития СД 2 типа в 8,2 раза (OR=8,190, 95% CI=2,833-23,679).

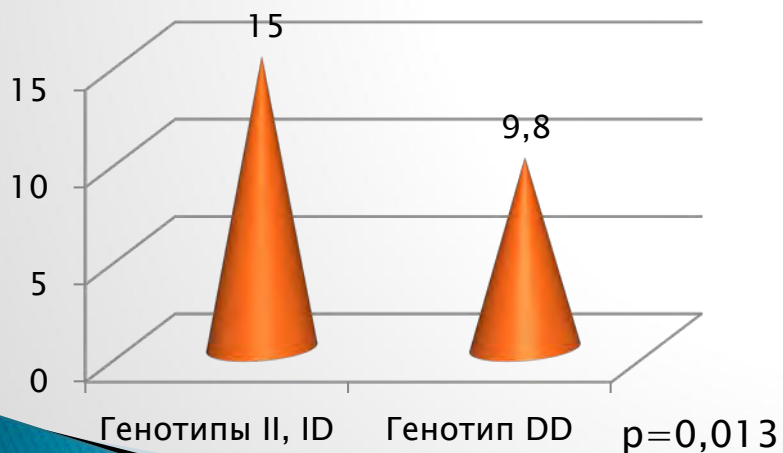
Ген интерлейкина-4

Группы	Показатель	Генотипы СС (С589Т) ИЛ-4	Генотипы СТ, ТТ (С589Т) ИЛ-4	Достоверность различий
Больные ПБА	Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,0; 6,3)	6,0 (5,3; 7,1)	p=0,048
	Холестерин ммоль/л	5,5 (5,0; 6,5)	6,0 (5,3; 7,0)	p=0,017
Больные ПБА без МС	ОФВ1, % от должн.	69,9±15,1	61,1±21,7	p=0,035
Больные ПБА с МС		63,3±10,9	63,1±14,4	p=0,971
ПБА средней степени тяжести	IgE, МЕ/мл	90 (30; 220)	60 (17; 155)	p=0,270
	ЦИК, ЕД	9,6 (8,0; 10,8)	9,8 (6,0; 19,3)	p=0,617
ПБА тяжелой степени	IgE, МЕ/мл	80 (20; 170)	190 (42; 500)	p=0,043
	ЦИК, ЕД	8,9 (8,2; 11,5)	9,8 (9,1; 14,7)	p=0,034

Ген АПФ (ангиотензинпревращающего фермента)

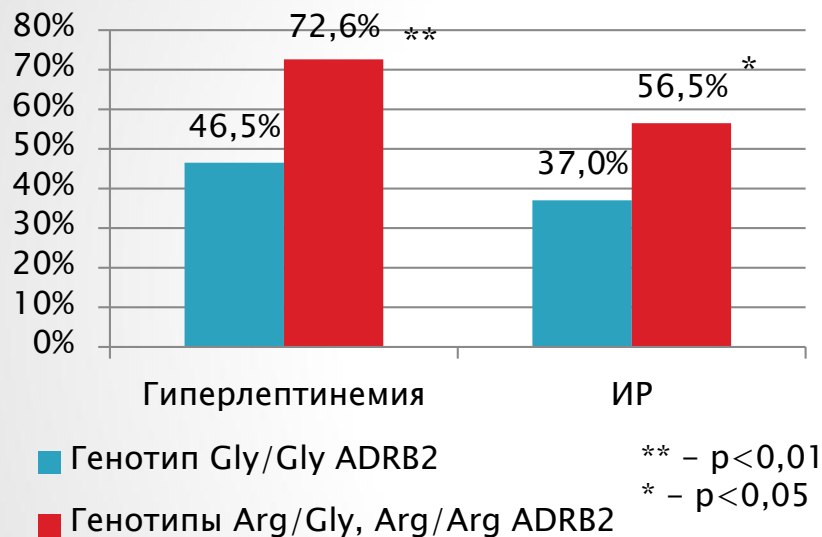


Средний стаж работы в контакте с металлами-аллергенами до развития ПБА



Ген $\beta 2$ -адренергического рецептора (ADRB2)

Частота встречаемости гиперлептинемии и инсулинорезистентности (ИР) у больных ПБА в зависимости от полиморфизма Gly16Arg гена ADRB2



БА	МС
Нарушение функции $\beta 2$ -адренорецепторов является важным механизмом бронхообструкции – главного патофизиологического феномена бронхиальной астмы.	$\beta 2$ -адренергические рецепторы являются частью симпатической нервной системы, которая принимает участие в метаболизме липидов через действие катехоламинов, что играет роль в развитии ожирения.

Полиморфизм Gly16Arg гена ADRB2 ассоциирован с:

- Более коротким латентным периодом до развития ПБА при контакте с низкомолекулярными аллергенами и веществами раздражающего действия;
 - Нарушениями липидного обмена;
 - Нарушениями углеводного обмена.
- ✓ В 3 раза выше риск развития гиперлептинемии (OR=3,044, 95% CI=1,342–6,903)
 - ✓ В 2,2 раза выше риск развития инсулинорезистентности (OR=2,210, 95% CI=1,109–4,403)

Заключение

- ▶ ПБА и МС связаны целым рядом патогенетических механизмов и могут взаимно потенцировать друг друга (нозологическая синтропия).
- ▶ У лиц, работающих в контакте с веществами сенсibiliзирующего, раздражающего и цитотоксического действия, профилактические мероприятия должны быть направлены на предупреждение развития как ПБА, так и МС.
- ▶ Показана значимость генетических полиморфных систем (система регуляции воспалительного процесса: C589T ИЛ-4, C174G ИЛ-6, C3872T СРБ, Gln223Arg LEPR, I/D Alu-фрагмента АПФ; адренергическая система: Gly16Arg ADRB2) в развитии нозологической синтропии ПБА и МС и выявлены их достоверные ассоциации с клинико-лабораторными показателями.
- ▶ Выявленные информативные генетические маркеры можно использовать для оценки риска развития и прогноза течения сочетания ПБА и МС с целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма.



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**