

УДК 616-056.3-057-02-037

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. У. Шагалина, А. Б. Бакиров, Л. М. Масыгутова*, Д. О. Каримов

Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, г. Уфа, Россия

NEW OPPORTUNITIES IN PREDICTION OF RISK FOR DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL ALLERGIC DISEASES

A. U. Shagalina, A. B. Bakirov, L. M. Masyagutova*, D. O. Karimov

Ufa Scientific-Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russian Federation

Цель. Разработать комплекс методов оценки риска развития профессиональных аллергических заболеваний.

Материалы и методы. Проведен анализ полиморфизма генов методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди – Вейнберга использовался критерий χ^2 .

Рассчитан интегрированный показатель риска (P) у конкретного лица по прогностической карте с учетом наличия градаций каждого фактора риска путем суммирования баллов и соотношения полученного значения со шкалой риска.

Результаты. Найденны новые маркеры риска развития профессиональных аллергических заболеваний. При наличии генотипа СС ($OR=3,23$) и аллеля С ($OR=2,07$) полиморфного локуса rs2069812 гена IL5 риск развития ПБА был повышен в 3 и 2 раза соответственно. При наличии аллеля Т полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 риск развития аллергического дерматита был повышен в 1,5 раза ($OR=1,56$). Повышенный риск развития аллергического ринита был детерминирован генотипом СТ и аллелем Т полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 ($OR=1,35$, $OR=1,45$ соответственно).

Интегрированный показатель риска (P) у конкретного лица рассчитывается по прогностической карте индивидуально с учетом наличия градаций каждого фактора риска путем суммирования баллов и соотношения полученного значения со шкалой риска: $P=\sum \text{баллов}$. Шкала риска рассчитана на основании определения диапазонов риска. Граница минимального риска равна сумме минимальных значений баллов для всех градаций факторов $P_{\min}=\sum \text{баллов}$, соответствующих $R_{\min}=14$. Граница

© Шагалина А. У., Бакиров А. Б., Масыгутова Л. М., Каримов Д. О., 2014

e-mail: Kdl.ufa@rambler.ru

тел.: 8 (3472) 551948

[Шагалина А. У. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением аллергологии и иммунореабилитации; Бакиров А. Б. – доктор медицинских наук, профессор, директор; Масыгутова Л. М. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующая иммунобактериологической лабораторией; Каримов Д. О. – заведующий молекулярно-генетической лабораторией].

максимального риска равна сумме максимальных значений баллов для всех градаций факторов $P_{\max} = \sum$ баллов, соответствующих $R_{\max} = 23$.

Выводы. Предложенные методы позволяют с высокой достоверностью проводить оценку риска развития профессиональных заболеваний аллергической этиологии.

Ключевые слова. Профессиональные заболевания аллергической этиологии, риски, генетические маркеры.

Aim. To work out complex of methods for assessment of risk for development of professional allergic diseases.

Materials and methods. Gene polymorphism was analyzed using the method of multiplex polymerase chain reaction. Genomic DNA was extracted from peripheral blood with the method of phenolic-chloroform extraction. To control correspondence of the observed distribution of genotype frequencies to theoretically expected balanced distribution according to Hardy-Weinberg law, χ^2 criterion was applied. The integrated risk index was calculated for a concrete person according to prognostic map taking into account gradations for each risk factor by means of summing the scores and comparing the obtained values with the risk scale.

Results. New professional allergic disease risk markers were found. In presence of genotype CC ($OR=3,23$) and allele C ($OR=2,07$) of polymorphic graft rs2069812 of gene IL5, risk for development of PBA increased by 3 and 2 times, respectively. In presence of allele T of polymorphic graft rs3939286 of gene IL33, risk for development of allergic dermatitis increased by 1,5 times ($OR=1,56$). Elevated risk for development of allergic rhinitis was determined by genotype CT and allele T of polymorphic graft rs3939286 of gene IL33 ($OR=1,35$, $OR=1,45$, respectively). Integrated risk index (P) for a concrete person was calculated individually according to prognostic map taking into account presence of gradations for each risk factor by means of summing the scores and comparing the obtained value with the risk scale: $P = \sum$ scores. Risk scale was calculated by determination of risk range. The border of minimum risk is equal to the sum of minimum values of scores for all factor gradations $P_{\min} = \sum$ scores corresponding to $R_{\min} = 14$. The border of maximum risk is equal to the sum of maximum values scores for all factor gradations $P_{\max} = \sum$ scores corresponding to $R_{\max} = 23$.

Conclusions. The offered methods permit to assess the risks for development of professional diseases of allergic etiology with high reliability.

Key words. Occupational diseases of allergic etiology, risks, genetic markers.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергическая патология, связанная с воздействием промышленных факторов, является актуальным аспектом медико-социальных проблем всех развитых стран [1]. По данным ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора Российской Федерации, удельный вес аллергических заболеваний в 2008 г. составлял 3,5 % (в 2006 г. – 3,2 %, в 2007 г. – 2,95 %) от общего числа профзаболеваний. Наибольший удельный вес аллергических заболеваний при анализе видов экономической деятельности был зарегистрирован на предприятиях обрабатывающих производств – 55,35 %, в учреждениях здравоохранения и предоставления социальных услуг – 20,61 % (в 2007 г. –

26,9 %), на предприятиях сельского хозяйства, охоты и лесного хозяйства – 10,31 % (в 2007 г. – 15,8 %). Ведущими нозологическими формами в данной группе заболеваний являлись: бронхиальная астма – 64,5 %, хронический профессиональный бронхит смешанной этиологии и профессиональная бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента – по 4,2 %, профессиональная экзема – 3,82 %. Основные профессии при наличии аллергических заболеваний: медицинская сестра – 7,25 %, маляр – 5,34 %, электролизник водных растворов – 3,82 %, птицевод – 3,05 % [3].

Анализ современных особенностей формирования профессиональной заболеваемости аллергической этиологии в различных отраслях Республики Башкортостан представлен в исследованиях, проведенных ранее [2].

Развитие профессионального заболевания аллергической этиологии приводит к необходимости решения социальных и реабилитационных мероприятий. В ряде случаев развивается стойкая потеря профессиональной пригодности и возникает необходимость переквалификации и трудоустройства. 72,6 % состоящих на учете пациентов с аллергодерматозами получают социальные выплаты в размере от 10 до 30 % снижения трудоспособности, обеспечиваются медикаментами, санаторно-курортным лечением, оздоровлением в профилакториях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для поиска молекулярно-генетических маркеров риска развития профессиональных аллергических заболеваний обследовано 318 пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделении профессиональной аллергологии и иммунореабилитации ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Из них диагноз профессиональной бронхиальной астмы (ПБА) выставлен 108, профессионального аллергического ринита (ПАР) – 153 и 57 – профессионального аллергического дерматита (ПАД). Контрольная группа сформирована из 354 неродственных индивидов, не имеющих признаков профессиональных аллергических заболеваний на момент сбора материала, жителей Республики Башкортостан, подобранных по этнической принадлежности и половому составу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении общей выборки больных ПБА и группы контроля было показано, что достоверно чаще встречался генотип СС по сравнению с группой контроля (31 и 12 % соответственно, $\chi^2=19,59$; $p=0,001$). Напротив, генотип ТТ достоверно чаще встречался

в группе здоровых индивидов (44 %), тогда как его частота в группе больных ПБА составила 28 % ($\chi^2=8,43$; $p=0,005$). Частота аллеля С полиморфного локуса rs2069812 гена IL5 в группе больных ПБА достоверно больше, чем в группе контроля (52 и 34 % соответственно, $\chi^2=20,80$; $p=0,001$). Существенные различия также наблюдались по частотам аллеля Т в контрольной группе – 66 %: 48 % – в группе больных ПБА ($\chi^2=20,80$; $p=0,001$). По частотам генотипа СТ достоверных различий не обнаружено. При сравнении частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2069812 гена IL5 в группе больных аллергическим дерматитом и в контрольной группе было показано, что частота аллеля Т была выше в группе больных по сравнению с группой контроля (43,0 против 32,5 %, $\chi^2=4,223$; $p=0,040$).

В результате статистического анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 были найдены маркеры повышенного риска развития профессионального аллергического ринита. В группе больных ПАР достоверно чаще встречался генотип СТ по сравнению с группой контроля (40,5 и 30,2 % соответственно, $\chi^2=4,601$; $p=0,032$). Частота аллеля Т полиморфного локуса rs3939286 в группе больных ПАР также оказалась выше, чем в группе контроля (24,2 и 18,0 % соответственно, $\chi^2=4,623$; $p=0,032$).

Аллергическая патология по своей природе является многофакторным заболеванием, которое проявляется при сочетании эндогенных факторов с факторами риска окружающей среды. В формировании иммунного ответа на сенсибилизаторы одну из главных ролей отводят цитокинам. В нашем исследовании мы обнаружили достоверные различия в распределении частот генотипов и аллелей между группами больных ПБА, ПАР, ПАД и здоровыми индивидами по полиморфным локусам генов IL5 и IL33, что соотносится с работами других авторов, указы-

вающих на корреляцию данных полиморфных локусов с риском развития аллергопатологии.

Таким образом, в результате исследования были найдены новые маркеры риска развития профессиональных аллергических заболеваний. При наличии генотипа СС ($OR=3,23$) и аллеля С ($OR=2,07$) полиморфного локуса rs2069812 гена IL5 риск развития ПБА был повышен в 3 и 2 раза соответственно. При наличии аллеля Т полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 риск развития аллергического дерматита был повышен в 1,5 раза ($OR=1,56$). Повышенный риск развития аллергического ринита детерминирован генотипом СТ и аллелем Т полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 ($OR=1,35$ и $1,45$ соответственно).

Проблема прогнозирования риска развития профессиональных заболеваний аллергической этиологии у работников аллергоопасных предприятий является чрезвычайно актуальной. Нами предложен способ, позволяющий с высокой достоверностью на стадии преморбидных изменений проводить оценку риска развития профессионального аллергодерматоза на основании данных, полученных в результате стандартного обследования. Предлагаемый способ осуществляется следующим образом. Определяют анамнестические данные, клинические признаки, профессиональный маршрут, «симптом элиминации» (улучшение при временном прекращении контакта с обычными условиями труда), «экспозиционный тест» (возникновение симптомов заболевания непосредственно в период работы), «эффект реэкспозиции» (ухудшение состояния после возвращения во вредные условия после отпуска;

синдром понедельника), определяют концентрацию общего IgE в сыворотке крови (табл. 1). Интегрированный показатель риска (P) у конкретного лица рассчитывается по прогностической карте индивидуально с учетом наличия градаций каждого фактора риска путем суммирования баллов и соотношения полученного значения со шкалой риска: $P = \sum$ баллов. Шкала риска рассчитана на основании определения диапазонов риска. Граница минимального риска равна сумме минимальных значений баллов для всех градаций факторов $P_{\min} = \sum$ баллов, соответствующих $R_{\min} = 14$. Граница максимального риска равна сумме максимальных значений баллов для всех градаций факторов $P_{\max} = \sum$ баллов, соответствующих $R_{\max} = 23$. Шкала степени риска развития профессиональных аллергодерматозов: низкая степень риска – менее 14 баллов; средняя степень риска – 14–22 балла; высокая степень риска – более 22.

С целью изучения возможности и достоверности применения предлагаемого способа прогнозирования проведено клиническое обследование в условиях отделения профессиональной аллергопатологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» и рассчитан риск развития профессиональных аллергодерматозов у 29 работников различных аллергоопасных предприятий. Повторное обследование позволило установить, что в процессе дальнейшего контакта с фактором производства среди работников, отнесенных к группе низкого риска, клинические симптомы аллергодерматоза проявились у 1 человека ($8,33 \pm 6,1\%$ случаев); в группе среднего риска – у 3 ($33,3 \pm 10,2\%$); в группе высокого риска – у 7 ($87,5 \pm 7,5\%$) ($p < 0,1$) (табл. 2).

Таблица 1

Значения прогностических факторов в баллах

Фактор	Градация	Балл
Анамнестические данные	Наличие близких родственников с выраженными аллергическими реакциями	3
	Наличие любой аллергической реакции (бытовые, пищевые, лекарственные)	5
Клиническая картина	Единичные локальные проявления	0
	Множественные локальные проявления (в месте контакта)	3
	Распространенные проявления	5
Профессиональный маршрут	Наличие эпизодического контакта с аллергоопасными производственными факторами	0
	Контакт с аллергоопасными производственными факторами на протяжении всей рабочей смены	5
	Стаж работы в условиях аллергоопасных производственных факторов до одного года	0
	Стаж работы в условиях аллергоопасных производственных факторов от одного до трех лет	3
	Стаж работы в условиях аллергоопасных производственных факторов более трех лет	5
«Симптом элиминации» – улучшение при временном прекращении контакта с обычными условиями труда	Отрицательный	0
	Положительный	5
«Экспозиционный тест» – возникновение симптомов заболевания непосредственно в период работы, «эффект резкспозиции» – ухудшение состояния после возвращения во вредные условия после отпуска (синдром понедельника)	Отрицательный	0
	Положительный	5
Концентрация общего IgE в сыворотке крови	<100 МЕ/мл	0
	100–150 МЕ/мл	3
	>150 МЕ/мл	5

Таблица 2

**Результаты применения предлагаемого способа прогнозирования
риска развития профессиональных аллергодерматозов у работников
аллергоопасных предприятий**

Группа	Кол-во человек в группе	Кол-во лиц с развившимся заболеванием	Доля лиц с развившимся заболеванием, %
Низкая степень риска	12	1	8,3±6,1
Средняя степень риска	9	3	33,3±10,2*
Высокая степень риска	8	7	87,5±7,5**

Примечание: различия статистически достоверны относительно низкой степени риска: *– $p<0,05$; **– $p<0,01$.

Выводы

1. Найденные молекулярно-генетические маркеры позволяют более детально проводить периодические медицинские осмотры с целью выявления восприимчивых к аллергопатологии индивидов, что в дальнейшем позволит оградить их от воздействия вредных веществ для предотвращения развития тяжелых профессиональных заболеваний.

2. Предложенный способ позволяет с высокой достоверностью на стадии преморбидных изменений оценивать риск развития профессионального аллергодерматоза на основании данных, полученных в результате стандартного обследования.

Библиографический список

1. Измеров Н. Ф., Каспаров А. А. Медицина труда. Введение в специальность: пособие для последиplomной подготовки врачей. М.: Медицина 2002; 392.
2. Масагутова Л. М., Бакиров А. Б., Шагалина А. У. О состоянии профессиональной аллергической заболеваемости в Республике Башкортостан. Общественное здоровье и здравоохранение 2011; 1: 34–37.
3. Степанов С. А., Глушкова Н. Ю., Воротилова Т. Б., Изергина О. И. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2008 году: информационный сборник статистических и аналитических материалов. М.: Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора 2009; 68.

Материал поступил в редакцию 14.08.02014