

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Бабанов С.А., Байкова А.Г., Лаврентьева Н.Е., Азовскова Т.А.
*Самарский государственный медицинский университет, Самарская
городская больница №5,
Россия, Самара*

В данной работе впервые установлены особенности клинических и иммунологических проявлений профессиональной бронхиальной астмы, а также сочетанного течения профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких, выявлены генетические маркеры риска в условиях воздействия сенсибилизирующих веществ: полиморфные варианты rs2069812 гена IL-5. Выявленные особенности, установленные профили генотипов профессиональной бронхиальной астмы могут оптимизировать подход к ранней диагностике, прогнозированию и профилактике и фармакотерапии данной патологии, а также расширить перечень иммунологических показателей, используемых при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров.

Ключевые слова: профессиональная бронхиальная астма; клинические особенности; иммунологический профиль; оценка полиморфных вариантов rs2069812 гена IL-5.

MOLECULAR GENETIC FEATURES, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN OCCUPATIONAL BRONCHIAL ASTHMA

Babanov S.A., Baykova A.G., Lavrentieva N.E., Azovskova T.A.
*Samara State Medical University, Samara City Hospital №5
Russia, Samara;*

In this work, for the first time, the features of clinical and immunological manifestations of occupational bronchial asthma, as well as phenotypes of combination of occupational bronchial asthma with occupational chronic obstructive pulmonary disease, were established, genetic risk markers under exposure to sensitizing substances were identified: polymorphic variants rs2069812 of the IL-5 gene.

The identified features, established genotype profiles of occupational bronchial asthma can optimize the approach to early diagnosis, prognosis and prevention and pharmacotherapy of this disease, as well as expand the list of immunological indicators used during preliminary and periodic medical examinations.

Key words: *occupational bronchial asthma; clinical features; immunological profile; evaluation of polymorphic variants rs2069812 of the IL-5 gene.*

В настоящее время в условиях увеличения количества новых материалов, используемых в промышленном производстве и обладающих сенсibiliзирующим и раздражающим действием на организм работающих (промышленной пыли, газов, аэрозолей или веществ токсико-аллергенного действия), наблюдается рост числа больных профессиональными аллергическими заболеваниями, в том числе больных профессиональной бронхиальной астмой [1,2,3,4,5]. Развитие и прогрессирование профессиональной бронхиальной астмы определяется реакцией организма на воздействие профессиональных респираторных агентов, при этом реакция носит иммуноопосредованный и генетически-обусловленный характер, приводя к манифестированию профессиональной бронхиальной астмы по различным фенотипическим вариантам, имеющим особенности реализации иммунологических механизмов клинического развития, прогрессирования, фармакологической коррекции [6,7,8,9,10,11]. Все это определяет актуальность изучения клинических особенностей, иммунологического профиля и генетико-биохимических механизмов при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы [12-18].

В исследование включены 170 больных с различными фенотипами (ФТ) профессиональной бронхиальной астмы (ПрБА), также 50 человек включены в группу контроля (ГК): в 1 группу были включены пациенты с аллергическим фенотипом (АФТ) ПрБА (42 человека), во 2 группу были включены пациенты с неаллергическим фенотипом (НАФТ) ПрБА (36 человек), в 3 группу были включены пациенты с ФТ ПрБА в сочетании с ПХОБЛ (58 человек), в 4 группу были включены пациенты с ФТ ПрБА в сочетании с метаболическим синдромом (МТ синдромом)-34 человека, в ГК вошли 50 человек (здоровые).

Определение уровней цитокинов MCP-1, общего IgE проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (реагенты ООО «Протеиновый контур», «Вектор-Бест», «Диатекс-Э», «ДИА-плюс», «Pharmacia diagnostika», «eBioscience»). При определении генетического профиля изучали полиморфизмы rs2069812 гена *IL5* и rs1837253 гена *IL7* методом полимеразной цепной реакции (Intergrated DNA Technologies, Inc.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 23.11.2021 г.

Полученные клинические данные у больных ПрБА показывают наибольшую выраженность клинической симптоматики при ФТ сочетания ПрБА с ПХОБЛ и фенотипе сочетания ПрБА с МТ синдромом (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения распространенности клинических показателей в процентах с 95% доверительным интервалом у страдающих данной патологией исследуемых групп и группы контроля

Показатели	Аллергический ФТ ПрБА (n=42)	Неаллергический ФТ ПрБА (n=36)	ФТ ПрБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	ФТ ПрБА в сочетании с МТ синдромом (n=34)	Группа контроля (n=50)
	Х (ДИ 95%)	Х (ДИ 95%)	Х (ДИ 95%)	Х (ДИ 95%)	Х (ДИ 95%)
Свистящее дыхание, %	66,67 (51,8-81,53)	69,44 (53,64-85,25)	79,31 (68,57-90,05)	76,47 (61,45-91,49)	0
Кашель, %	30,95 (16,37-45,53)	55,56 (38,5-72,61)	63,79 (51,05-76,54)	35,29 (18,37-52,22)	4 (-1,63-9,63)
Дневные приступы, %	45,24 (29,54-60,94)	63,89 (47,41-80,37)	65,52 (52,91-78,12)	61,76 (44,55-78,98)	0
Ночные приступы, %	7,14 (-0,98-15,27)	8,33 (-1,15-17,82)	15,52 (5,91-25,12)	14,71 (2,16-27,25)	0
Одышка при физической нагрузке, %	73,81 (59,94-87,68)	69,44 (53,64-85,25)	86,21 (77,06-95,35)	82,35 (68,85-95,85)	8 (0,21-15,79)
Одышка в покое, %	0	0	5,17 (-0,7-11,05)	8,82 (-1,22-18,87)	0
Аллергический ринит, %	80,95 (68,57-93,34)	13,89 (2,02-25,76)	12,07 (3,43-20,71)	35,29 (18,37-52,22)	6 (-0,82-12,82)
Табакокурение, %	16,67 (4,91-28,42)	13,89 (2,02-25,76)	34,48 (21,88-47,09)	11,76 (0,35-23,18)	22 (10,11-33,89)
Табакокурение в анамнезе, %	21,43 (8,49-34,37)	19,44 (5,86-33,03)	25,86 (14,25-37,48)	17,65 (4,15-31,15)	12 (2,67-21,33)
Отсутствие табакокурения, %	63,41 (48,02-78,81)	66,67 (50,49-82,84)	39,66 (26,68-52,63)	69,7 (53,15-86,25)	66 (52,4-79,6)

Следует отметить, что у 6% лиц ГК также был впервые диагностирован аллергический ринит (люди ранее не обращались за медицинской помощью, симптомы патологии купировали самостоятельно). Таким образом, значимых различий по распространенности аллергического ринита между обследованными НАФТ патологии и ФТ сочетанного течения ПрБА и ПХОБЛ и лицами ГК обнаружено не было.

При анализе уровня IFN- γ в группе страдающих данной патологией с АФТ было отмечено его значимое уменьшение в сопоставлении с ГК. Единственной группой, в которой было установлено значимое повышение

значений IFN- γ в сопоставлении с ГК ($p < 0,001$), стала группа страдающих данной патологией с ФТ сочетанного течения ПрБА и ПХОБЛ

При исследовании содержания TNF- α у страдающих данной патологией было обнаружено, что данный показатель значимо снижен у страдающих данной патологией с АФТ относительно ГК ($p < 0,001$). У страдающих данной патологией с НАФТ содержание TNF- α в сыворотке крови, напротив, было значимо выше, чем в ГК ($p < 0,001$). У страдающих данной патологией при ФТ сочетанного течения ПрБА и ПХОБЛ концентрация TNF- α значимо превышена. У страдающих данной патологией с ФТ сочетания ПрБА с МТ синдромом было установлено значимое повышение TNF- α относительно ГК и группы с НАФТ ПрБА ($p < 0,001$).

Анализ уровня моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1) показал его значимое повышение при АФТ ПрБА относительно ГК ($p < 0,001$). При изучении содержания VEGF у страдающих данной патологией при АФТ ПрБА было обнаружено его значимое повышение в сопоставлении с ГК.

Был проведён анализ частот аллелей и ГТ полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группах страдающих данной патологией и в ГК. Установлено, что генотипическая частота аллеля G полиморфного локуса rs2069812 гена *IL5* была значимо выше в группе страдающих данной патологией с ФТ аллергической ПрБА и составила 79,76% в сопоставлении с 37% в ГК ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип GG более часто (более чем в пять раз) встречался при АФТ ПрБА в сопоставлении с ГК, что сопровождалось достоверно значимым повышением у его обладателей риска развития ПрБА. Аллель A также значимо более часто встречался в ГК ($p < 0,001$). Таким образом, носительство аллеля A полиморфного локуса rs2069812 гена *IL5* рассматривается нами как условно протективный фактор в отношении развития АФТ ПрБА (табл. 2).

При изучении полиморфных вариантов rs2069812 гена *IL5* в группе страдающих данной патологией при НАФТ ПрБА было выявлено, что гомозиготный генотип GG встречается в 30,56% случаев в сопоставлении с 14% в ГК.

Отношение шансов обнаружить носителя аллеля G в группе лиц с НАФТ ПрБА оказалось в 1,6 раза выше, чем в ГК, однако статистическая значимость анализируемого различия не подтвердилась (95% CI = 0,871–2,980) (табл. 3).

Таблица 2. Распределение частот аллелей и ГТ полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группе страдающих данной патологией аллергическим и НАФТ ПрБА и в ГК

Генотип/ Аллель	Группа контро- ля (n = 50)		ПрБА аллергичес- кий ФТ (n = 42)		χ^2	p	OR (95% CI)	ПрБА неаллерги- ческий ФТ (n = 36)		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс	%	абс	%				абс	%			
AA	20	40	5	11.9	7.740	0.006	0.203 (0.068– 0.604)	12	33.3 3	0.16 4	0.68 6	0.750 (0.307– 1.835)
AG	23	46	7	16.7	7.653	0.006	0.235 (0.088– 0.628)	13	36.1 1	0.48 4	0.48 7	0.664 (0.276– 1.597)
GG	7	14	30	71.4	28.96 8	< 0.00 1	15.357 (5.416– 43.547)	11	30.5 6	2.53 8	0.11 2	2.703 (0.929– 7.866)
A	63	63	17	20.2 4	32.25 2	< 0.00 1	0.149 (0.076– 0.291)	37	45.8 3	1.86 6	0.17 2	0.621 (0.336– 1.149)
G	37	37	67	79.7 6	32.25 2	< 0.00 1	6.711 (3.436– 13.107)	35	54.1 7	1.86 6	0.17 2	1.611 (0.871– 2.980)

Примечание. Здесь и далее – χ^2 с поправкой Йейтса.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и ГТ полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группе страдающих данной патологией ФТ сочетанного течения ПрБА и ПХОБЛ и ФТ ПрБА в сочетании с МТ синдромом и в ГК

Генотип/Алле- ль	Группа контро- ля (n = 50)		ФТ ПрБА – ПХОБЛ (n = 58)		χ^2	p	OR (95% CI)	ФТ ПрБА – МС (n = 34)		χ^2	p	OR (95% CI)
	абс	%	абс	%				абс.	%			
AA	20	40	14	24.14	2.440	0.11 9	0.477 (0.209– 1.090)	7	20.5 9	2.66 3	0.1 03	0.389 (0.142– 1.063)
AG	23	46	38	65.52	3.405	0.06 5	2.230 (1.026– 4.847)	15	44.1 2	0.00 3	0.9 58	0.927 (0.386– 2.226)
GG	7	14	6	10.34	0.082	0.77 6	0.709 (0.222– 2.268)	12	35.2 9	4.09 7	0.0 43	3.351 (1.156– 9.714)
A	63	63	66	56.90	0.597	0.44 0	0.775 (0.448– 1.340)	29	42.6 5	5.97 2	0.0 15	0.437 (0.233– 0.819)
G	37	37	50	43.10	0.597	0.44 0	1.290 (0.746– 2.230)	39	57.3 5	5.97 2	0.0 15	2.290 (1.221– 4.296)

При анализе распространенности аллелей и ГТ полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группе страдающих данной патологией при ФТ ПрБА с МТ синдромом обнаружено, что развитие анализируемого ФТ ПрБА статистически значимо ассоциировано с гомозиготным генотипом GG в сопоставлении с ГК ($p = 0,043$) с достоверным увеличением относительного риска патологии. Носительство аллеля G достоверно более часто встречалось в группе страдающих данной патологией (57,35%) в сопоставлении ГК (37%) и сопровождалось достоверным увеличением риска развития ПрБА.

Таким образом, можно предположить, что аллель G обладает условно предиктивными свойствами в отношении развития ФТ ПрБА с МТ синдромом, в то время как аллель A уменьшает риск развития патологии. На следующем этапе нами был проведён сравнительный анализ частот аллелей и ГТ полиморфизма rs2069812 гена *IL5* в группах страдающих данной патологией с различными ФТ ПрБА. Обнаружено значимое уменьшение частоты распространенности генотипа AA у страдающих данной патологией с АФТ ПрБА в сопоставлении с НАФТ ПрБА ($p = 0,045$). Данная тенденция наблюдалась и в отношении аллеля A: его резиденты достоверно более редко встречались у страдающих данной патологией с АФТ ПрБА ($p < 0,001$).

Оценка клинических данных, особенностей иммунного гомеостаза при различных фенотипах ПрБА показало существенное различие в клинических данных, степени их выраженности, определило особенности иммунного гомеостаза. При проведении нашего исследования установлено, что наличие гомозиготного ГТ GG полиморфизма rs2069812 гена *IL5* служит предрасполагающим фактором развития аллергического ФТ ПрБА и ФТ патологии в сочетании с МТ синдромом. Это подтверждается сравнительным анализом, проведённым как с ГК, так и с группами страдающих данной патологией другими изучаемыми ФТ данной патологии. По нашему мнению, носительство аллеля G полиморфизма rs2069812 гена *IL5* является маркёром повышенного риска развития аллергического ФТ данной патологии. Также при анализе полученных данных определены достоверные тенденции, свидетельствующие о том, что аллель C и генотип CC полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* могут быть критериями предрасположенности к развитию аллергического ФТ ПрБА, а аллель T полиморфизма rs1837253 гена *TSLP* – фактором резистентности в отношении анализируемого ФТ данной патологии.

Впервые выявленные клинические особенности, особенности иммунологического профиля и генетические маркеры риска ПрА в условиях воздействия веществ сенсibiliзирующего и раздражающего действия позволяют рекомендовать определение данных ГТ при проведении углубленных периодических медицинских осмотров у лиц, работающих в условиях воздействия сенсibiliзирующих и раздражающих веществ в специализированном центре профпатологии.

Список литературы

1. Бабанов, С.А. Профессиональные болезни: руководство для врачей / С.А. Бабанов, Н.А.Мухин, В.В. Фомин – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 576 с.
2. Васильева, О.С. Профессиональная бронхиальная астма / О.С. Васильева, Н.С. Соркина // Профессиональные заболевания органов дыхания. Национально-руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015.– С. 338–363.
3. Спиринов, В.Г. Профессиональная бронхиальная астма / В.Г. Спиринов, Б.Т. Величковский, О.С. Васильева // Гигиена труда и профессиональные заболевания органов дыхания у работников животноводства и кормопроизводства. – Саратов: Саратов. гос. аграр. ун-т им. Н. И. Вавилова. – 2002. – С.111–124.
4. Измеров, И. Ф. Профессиональная патология : национальное руководство / Под ред. И. Ф. Измерова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 784 с.
5. Косарев, В.В. Периодические медицинские осмотры и их роль в сохранении трудового потенциала работающего населения в рамках Национального проекта «Здоровье» / В.В. Косарев, В.С. Лотков, С.А. Бабанов // Менеджер здравоохранения. – 2007. – № 5. – С. 40–49.
6. Стрижаков, Л.А. Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний легких / Л.А. Стрижаков [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – №60 (2). –С.81–88.
7. Бабанов, С.А. и др.. Профессиональная бронхиальная астма (астма на рабочем месте): диагностика, экспертиза связи данной патологии с профессией, лечение / С.А. Бабанов [и др.] // Врач . – 2021. – №32(7). – С.17-24.
8. Ненашева, Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2014. – №2. – С.2–11.
9. Henneberger, P.K. An official American thoracic society statement: work-exacerbated asthma /P.K. Henneberger [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2011. – N184(3). – P.368–378.
10. Kogevinas, M. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II) / M. Kogevinas [et al.] // Lancet. 2007. – N370(9584)/ – P.336–341.
11. Lemiere, C. Characteristics and medical resource use of asthmatic subjects with and without workrelated asthma /C. Lemiere [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – N120(6). – P.1354–1359.
12. Maestrelli, P. Mechanisms of occupational asthma / P. Maestrelli [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1997. – N.27 (1). – P.47–54.
13. Tilles, S.A. Differential diagnosis of occupational asthma. Immunol. S.A. Tilles, A. Jerath Tatum // Allergy Clin. N. Am. – 2003. – N.23. – P.167–176.

14. Sastre, J. Pathogenesis of occupational asthma / J. Sastre, O. Vandesplas, H.S. Park // Eur. Respir. J. – 2003. – N.22. – P.364–367.
15. Косарев, В.В. Охрана здоровья работающего населения: проблемы и пути оптимизации / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №1. – С.3–7.
16. Бабанов, С.А. Пути оптимизации медицинской помощи населению / С.А. Бабанов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2001. – № 3. – С.30–32.
17. Косарев, В.В. Роль периодических медицинских осмотров в сохранении здоровья / В.В. Косарев, В.С. Лотков, С.А. Бабанов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. – № 1. – С. 30–32.
18. Косарев, В.В. Совершенствование качества организации медицинских осмотров работающего населения / В.В. Косарев, В.С. Лотков, С.А. Бабанов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 6. – С. 11-14.