

*На правах рукописи*

БАЙКОВА АНТОНИНА ГЕННАДЬЕВНА

**ФЕНОТИПЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
(ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА,  
ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ)**

3.1.29 – Пульмонология

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Самара, 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Бабанов Сергей Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Визель Александр Андреевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии

**Спирин Владимир Фёдорович** – доктор медицинских наук, профессор, Саратовский медицинский научный центр гигиены федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующий отделом медицины труда

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Защита диссертации состоится 22 марта 2023 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.061.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «\_\_\_» декабря 2022 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Бабанов Сергей Анатольевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время проблема профессиональных заболеваний легких, в том числе профессиональной бронхиальной астмы (ПБА), остаётся актуальной не только для Российской Федерации, но и для большинства ведущих экономик мира [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Горблянский Ю.Ю., 2021; Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., 2022]. Согласно совместному документу Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, вклад бремени профессиональных рисков в заболеваемость бронхиальной астмой имеет устойчивую тенденцию к росту [Blanc P.D., Annesi-Maesano I., Balmes J.R. et al., 2019]. В структуре заболеваемости астмой в Российской Федерации значительная доля приходится на бронхиальную астму профессионального генеза [Хотулева А.Г., 2018].

Согласно исследованию глобального бремени болезней, травм и факторов риска, в 2017 году общее количество смертей от профессиональной бронхиальной астмы во всем мире равнялось приблизительно 34 тысячам, а потери лет, скорректированных на нетрудоспособность (DALY – disability-adjusted life years), от профессиональной бронхиальной астмы составили 1910 миллионов [GBD 2017 Risk Factors Collaborators]. Профессиональной бронхиальной астмой болеют люди трудоспособного возраста, имеющие высокий уровень профессиональной рабочей квалификации, что приводит к значительным финансовым потерям со стороны как пациента, так и работодателя и системы социального страхования [Потеряева Е.Л., 2021; Шпагина Л.А., 2021]. Таким образом, необходима ранняя диагностика профессиональной бронхиальной астмы с оценкой её фенотипов, обеспечивающая эффективность профилактических и лечебных мероприятий [Новикова Т.А., Спиринов В.Ф., 2020; Игнатова Г.Л., 2022]. Фенотипические различия в спектре форм профессиональной бронхиальной астмы отражают лежащие в их основе различные патофизиологические механизмы развития заболевания, изучение и понимание которых позволяет усовершенствовать диагностический поиск и подходы к лечению [Барановская Т.В., 2018; Kuruvilla M.E. et al., 2019, Tarlo S.M., Quirce S., 2020; Runnstrom M. et al., 2022]. Фенотипирование профессиональной бронхиальной астмы основано не только на выделении комбинаций клинических характеристик заболевания, но и оценки заболевания на молекулярно-иммунологическом уровне [Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., 2021]. Обнаружено до 40 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием бронхиальной астмы у индивидов различного этнического происхождения [Vicente C.T. et al., 2017; Demenais F. et al., 2018].

При этом исследования, посвященные изучению факторов гуморального иммунитета, белков острой фазы воспаления, цитокинов и полиморфизмов их генов при профессиональной бронхиальной астме, немногочисленны и, как следствие, мы имеем недостаточно полное представление о патогенезе иммунных нарушений и их участии в формировании ведущих клинических проявлений при различных фенотипах данного заболевания [Cormier M., Lemièrre S., 2020]. Кроме того, известно, что профессиональная бронхиальная астма может ухудшать качество жизни пациентов, ограничивая повседневную активность и различные стороны жизнедеятельности [Гарипова Р.В., 2021]. Однако вопросы влияния фенотипических особенностей данного заболевания на характеристики качества жизни больных изучены недостаточно и требуют дальнейшего исследования [Визель А.А. с соавт., 2021].

Таким образом, представляется актуальной оценка различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы на основе комплексного анализа клинических, функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических показателей, а также качества жизни для разработки системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения данного заболевания.

**Степень разработанности темы.** Поиск доступных для проведения скрининга, универсальных функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров, выступающих в качестве критериев диагностики и индивидуального прогноза развития определенного фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, является важнейшей

задачей профессиональной пульмонологии. На настоящий момент в профессиональной пульмонологии существует недостаточное количество исследований, позволяющих правильно трактовать сложные межсистемные патофизиологические связи при формировании определенного фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, основанных на комплексной интерпретации клинических, функциональных, иммунологических, молекулярно-генетических особенностей, а также показателей качества жизни больных при том или ином варианте течения патологии. Возрастающий социально-экономический ущерб, вызванный ростом заболеваемости профессиональной бронхиальной астмой, обусловлен, в том числе, отсутствием системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения заболевания в зависимости от фенотипа, что и определяет актуальность, теоретическую и практическую значимость данного исследования.

**Цель исследования:** улучшение качества ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы, а также её прогнозирование на основе комплексного анализа клинических, функциональных, иммунологических, молекулярно-генетических особенностей и качества жизни при различных фенотипах данного заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Изучить функциональное состояние респираторной системы у больных профессиональной бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа заболевания.
2. Оценить значение особенностей иммунного гомеостаза (факторы гуморального иммунитета, цитокиновый профиль, факторы роста) и полиморфизмов генов IL-5 и TSLP в формировании различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы.
3. Обосновать использование функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров для ранней диагностики неблагоприятного воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ на организм работающих и для прогнозирования развития различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы.
4. Выявить особенности нарушений качества жизни у больных профессиональной бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа заболевания.
5. Разработать математическую модель и программу ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы с учетом фенотипа данного заболевания.

**Научная новизна исследования.** В ходе исследования были существенно расширены представления об особенностях клинического течения, функциональных особенностях, иммунопатогенезе и молекулярно-генетических факторах, определяющих развитие и прогрессирование патологического процесса при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Уточнены характеристики нарушений функции дыхания при различных фенотипах данной патологии. Впервые получены новые научные данные, свидетельствующие о роли факторов гуморального иммунитета и цитокиновой регуляции (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1), факторов роста (VEGF) в формировании и развитии различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы, определены иммунологические маркеры, позволяющие улучшить диагностику и прогнозировать течение патологического процесса. Впервые выявлены генетические маркеры риска развития различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ: полиморфные варианты rs2069812 гена IL-5 и полиморфные варианты rs1837253 гена TSLP. Впервые изучены особенности и специфика нарушений качества жизни больных профессиональной бронхиальной астмы в зависимости от фенотипа заболевания. Впервые разработаны математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы, рекомендуемые для применения как в амбулаторных, так и в стационарных условиях оказания медицинской помощи, позволяющие усовершенствовать и персонифицировать диагностический поиск при профессиональной бронхиальной астме. Впервые разработаны и зарегистрированы «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), а также

«Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На основании полученных результатов создана теоретическая основа для разработки инновационных подходов к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию профессиональной бронхиальной астмы с учетом не исследованных ранее маркеров, определяющих развитие определенного фенотипа заболевания. Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость использования спирографического, иммунологического и молекулярно-генетического методов для оптимизации диагностического поиска и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы в практике профессиональной патологии и пульмонологии. Доказанная высокая информативность функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических тестов позволяет рекомендовать их использование при проведении углубленных медицинских осмотров работников, испытывающих воздействие вредных факторов производственной среды – сенсibiliзирующих и раздражающих веществ. Исследованные количественные показатели основных видов функционирования в структуре качества жизни больных профессиональной бронхиальной астмой могут быть использованы как критерий эффективности лечения данной категории пациентов при различных фенотипах данного заболевания.

Разработанная и научно обоснованная программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы может быть использована при обследовании работающих в условиях воздействия сенсibiliзирующих и раздражающих веществ, прогнозировании развития различных фенотипов данного заболевания. Программы ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018) и «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018) могут быть использованы для ранней диагностики, профилактики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы, а также при оказании медицинской помощи врачами общей практики, терапевтами, пульмонологами, профпатологами пациентам с данным заболеванием.

**Методология и методы исследования.** Публикации отечественных и зарубежных исследователей, посвященные особенностям иммунопатогенеза, диагностике и прогнозированию течения профессиональной бронхиальной астмы, являются теоретической основой настоящей работы. Изучение, анализ и обобщение данных научных трудов, оценка степени разработанности и актуальности темы позволили сформулировать цель и задачи исследования, определить объект (больные профессиональной бронхиальной астмой), предмет (респираторная функция, иммунный профиль, полиморфные варианты генов и качество жизни больных профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания) и комплекс современных методов исследования: клинических, функциональных, иммунологических, молекулярно-генетических, статистических. Принципы научно-обоснованной медицинской практики являются руководящими в исследовании [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012].

Анализ числовых данных осуществлялся в среде «Microsoft Excel», а также при помощи программных пакетов «Statistica 6.0» фирмы «StatSoft» и «SPSS Statistics 23.0» с использованием методов дескриптивной статистики, корреляционного, кластерного, дискриминантного и ROC анализов. В результате статистической обработки удалось объединить признаки в группы, выявить связи между признаками и с учетом этого построить математические модели фенотипов профессиональной бронхиальной астмы.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Включение в программу обследования лиц, работающих в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ, комплекса клинических, функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических методик способствует повышению качества ранней диагностики при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы и может быть использовано в практике обязательных периодических медицинских осмотров.

2. Показатели спирографии при профессиональной бронхиальной астме обладают высокой диагностической и прогностической значимостью и могут быть использованы для оценки риска развития и прогрессирования определенного фенотипа заболевания.

3. В иммунологических механизмах, определяющих развитие и индивидуальный прогноз при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы, важную роль играет сопряженность факторов гуморального иммунитета (IgE), цитокинового профиля (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , MCP-1), факторов роста (VEGF), с выраженным снижением функциональных показателей внешнего дыхания.

4. У работников, работающих в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ, полиморфные варианты rs2069812 гена IL-5 (генотип GG) и rs1837253 гена TSLP (генотип CC) определены как генетические маркеры риска развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, а аллель T полиморфизма rs1837253 гена TSLP является фактором резистентности в отношении развития аллергического фенотипа и фенотипов сочетания профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких и с метаболическим синдромом.

5. Особенности клинико-функционального состояния больных профессиональной бронхиальной астмой определяют прогнозируемую значимость их влияния на качество жизни данных пациентов в зависимости от фенотипа заболевания.

6. Созданные и патогенетически обоснованные математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы позволяют оптимизировать процесс оказания медицинской помощи лицам, работающим в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ, и могут быть использованы на этапе профилактики, ранней диагностики, оценки риска развития и прогнозирования течения заболевания.

**Степень достоверности результатов исследования.** Достоверность научных выводов и положений определяется достаточным и адекватным поставленным задачам объемом клинического материала, оптимально подобранной группой контроля, использованием современных и высокоинформативных функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования, однородностью выборки участников исследования, согласованностью с результатами ранее опубликованных работ; основывается на корректном статистическом анализе данных методами дескриптивной статистики, корреляционного, кластерного, дискриминантного и ROC анализов на основании критериев доказательной медицины.

**Апробация результатов исследования.** Основные научные результаты диссертации представлены и доложены на III Международном научно-практическом форуме «Здоровье и безопасность на рабочем месте» (Новополоцк-Полоцк, республика Беларусь, 2019); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2019); на Научно-практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Актуальные проблемы гигиены, токсикологии и профпатологии» (Мытищи, 2019); на Международных научно-практических конференциях «Здоровье и окружающая среда» (Минск, республика Беларусь, 2019, 2020, 2021); на Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения»

на уровне субъекта Российской Федерации» (Иркутск, 2020); на Межрегиональных научно-практических конференциях молодых ученых и специалистов с международным участием «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях» (Саратов, 2020, 2021); на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2020, 2021); на Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета, «Современные технологии в медицинском образовании» (Минск, республика Беларусь, 2021).

**Внедрение результатов исследования.** Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс и используются при проведении практических занятий и чтении лекций по профессиональным болезням у врачей-слушателей курса ФПК и ПК на кафедре пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», республика Беларусь (акт внедрения от 14.11.2018 г.), а также внедрены в учебный процесс на кафедре профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (акт внедрения от 26.09.2022 г.).

Программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы применяется в практической работе отделения врачей общей практики №4 ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника №15» (акт внедрения от 11.10.2018 г.), поликлинического отделения ГБУЗ СО «Камышлинская Центральная районная больница» (акт внедрения от 28.09.2018 г.), а также в работе отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» (акт внедрения от 22.09.2022 г.).

Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018). Разработаны и зарегистрированы 3 рационализаторских предложения: «Оценка качества жизни и психологического статуса при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы» (удостоверение №391, выдано ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 18.12.2017); «Способ снижения трудоёмкости регистрации параметров внешнего дыхания и повышения безопасности проводимой процедуры» (удостоверение №392, выдано ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 27.12.2017); «Программа ранней диагностики, прогнозирования и профилактики профессиональных заболеваний лёгких» (удостоверение №394, выдано ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 18.01.2018).

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора состоит в детальном анализе отечественных и зарубежных научных трудов по изучаемой проблеме. Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработана методология и тщательно проработаны все этапы исследования. Автором самостоятельно проведены обследование и выборка пациентов, включенных в исследование. Материал, представленный в настоящей диссертационной работе, получен, обработан и проанализирован лично автором. Автор лично готовила статьи к публикации, содействовала внедрению результатов, полученных в ходе исследования, в лечебно-диагностический и образовательный процессы. Автором самостоятельно сформулированы достоверно обоснованные выводы и даны практические рекомендации.

**Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

«Системный подход к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию воздействия на состояние здоровья работающих производственных факторов малой интенсивности». Номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118122190069-6.

**Соответствие паспорту специальности.** Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. – Пульмонология в области: «клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях», «этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований», «диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных».

**Публикации.** Основные результаты исследования изложены в 30 печатных работах, в том числе 7 статей опубликованы в журналах, входящих и считающихся включенными в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 4 статьи – в изданиях, входящих в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ. Разработаны и зарегистрированы 3 рационализаторских предложения. Подготовлены главы «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких», «Профессиональная бронхиальная астма» в монографии «Профессиональные заболевания органов дыхания» (Самара, ООО «Офорт», 2018), глава «Этиологические факторы профессиональной хронической обструктивной болезни легких» в руководстве для врачей «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких» (под редакцией профессора С.А. Бабанова, профессора Л.А. Стрижакова, Самара, ООО «Офорт», 2018), учебник «Профессиональные болезни» (под редакцией профессора С.А. Бабанова, профессора Л.А. Стрижакова, члена-корреспондента РАН В.В. Фомина, Москва, «Гэотар-Медиа, 2021).

**Объём и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 217 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав основной части и заключения. В работе представлено 53 таблицы и 18 рисунков. Список литературы содержит 425 источников, из них отечественных – 186, зарубежных – 239.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района».

На клиническом этапе работы проведено комплексное клиническое, спирографическое, иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование, а также оценка качества жизни 170 пациентов основных групп и 50 лиц контрольной группы. Всего были обследованы пациенты 4 групп: 1 группа – 42 человека с аллергическим фенотипом ПБА, 2 группа – 36 человек с неаллергическим фенотипом ПБА, 3 группа – 58 человек с фенотипом ПБА в сочетании с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких, 4 группа – 34 человека с фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом. В 5 группу (контрольная группа) вошли 50 человек – доноры ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая станция переливания крови», а также работники промышленных предприятий и учреждений, не имевшие в процессе работы контакта с вредными производственными факторами (здоровые).

Диагноз профессионального заболевания устанавливался на врачебной комиссии отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №417н от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», федеральными клиническими рекомендациями, глобальной стратегией по бронхиальной астме. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Изучение функции легких проводили на компьютерном спирографе «Care Fusion» компании MicroLab UK (Великобритания) с определением скоростных показателей форсированного выдоха: FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF75%, MEF50% и MEF25% [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015]. Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом Манчини (радиальная иммунодиффузия) [Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F., 1965; Кузьмина Л.П. с соавт., 2013]. Определение уровней цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , MCP-1, IFN- $\gamma$ , VEGF, общего IgE, C-реактивного белка и фибронектина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008] с применением наборов и реагентов (ООО «Протеиновый контур», «Вектор-Бест», «Диатекс-Э», «ДИА-плюс», «Pharmacia diagnostika», «eBioscience»). При изучении генетической предрасположенности к ПБА определяли генетические полиморфизмы rs2069812 гена IL-5 и rs1837253 гена TSLP. Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов, разработанных с помощью программы PrimerQuest (Intergrated DNA Technologies, Inc.).

Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, использовали «Краткий вопросник оценки статуса здоровья» (официальная русскоязычная версия 36-Item Short-form Health Survey (MOS SF-36), который прошел адаптацию и рекомендован в отечественной пульмонологической практике. Обработка численных данных проводилась методами дескриптивной статистики, корреляционного, кластерного, дискриминантного и ROC-анализа. Достоверность различий определялась при помощи непараметрического U-критерия Манн-Уитни и теста Вальда-Волфовица. Для определения соответствия распределения генотипов в популяции закону Харди-Вайнберга использовали программное обеспечение Hardy-Weinberg equilibrium calculator. Достоверность различий в частотах аллельных вариантов и генотипов определялась посредством критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (OR) с расчетом доверительного интервала CI. Для оценки значимости признака вычисляли отношение шансов с определением 95% доверительного интервала. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

### **Результаты и их обсуждение**

При анализе показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) и модифицированного индекса Тиффно (FEV1/FVC) в группах больных ПБА было выявлено достоверное снижение данных показателей в группах больных аллергическим фенотипом, неаллергическим фенотипом ПБА, фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ и фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом ( $p < 0,001$ ). Также достоверно была снижена и пиковая скорость выдоха (PEF) в группах больных с изучаемыми фенотипами ПБА ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей максимальной объемной скорости при 75% форсированной жизненной емкости легких (MEF75) в группах больных ПБА было обнаружено его достоверное снижение в группах больных с аллергическим и неаллергическим фенотипом заболевания ( $p < 0,001$ ). В группе больных с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя MEF75 ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей максимальной объемной скорости при 75% форсированной жизненной емкости легких (MEF75) в группе больных с фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом отмечалось его достоверное снижение ( $p < 0,001$ ), также наблюдалось достоверное различие по данному показателю в сравнении с группой больных с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ ( $p < 0,001$ ).

При анализе показателей максимальной объемной скорости при 50% форсированной жизненной емкости легких (MEF50) в группах больных ПБА было обнаружено его достоверное снижение в группе больных с аллергическим фенотипом ПБА ( $p < 0,001$ ). В группе больных с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя MEF50 ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей максимальной объемной скорости при 50% форсированной жизненной емкости легких (MEF50) в группе больных с фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом отмечалось его достоверное снижение ( $p < 0,001$ ), кроме того, наблюдалось достоверное различие по данному показателю в сравнении с группой больных с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ ( $p < 0,001$ ).

При анализе показателей максимальной объемной скорости при 25% форсированной жизненной емкости легких (MEF25) в группах больных ПБА было выявлено его достоверное снижение при аллергическом фенотипе заболевания ( $p < 0,001$ ). При неаллергическом фенотипе ПБА также наблюдалось достоверное снижение показателя MEF25 ( $p < 0,001$ ), при этом было выявлено достоверное различие по показателю MEF25 между аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ( $p < 0,001$ ). В группе больных с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя MEF25 ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей максимальной объемной скорости при 25% форсированной жизненной емкости легких (MEF25) в группе больных с фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом отмечалось его достоверное снижение ( $p < 0,001$ ), кроме того, наблюдалось достоверное различие по данному показателю в сравнении с группой больных с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ ( $p < 0,001$ ).

Также нами было проведено сравнение показателей иммунного профиля среди лиц исследуемых групп (таблица 1). При анализе показателей иммуноглобулина E (IgE) в группе больных с аллергическим фенотипом ПБА было выявлено его значимое повышение в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), а также достоверное увеличение относительно группы неаллергической ПБА ( $p < 0,001$ ). У больных с неаллергическим фенотипом ПБА уровень иммуноглобулина E (IgE) был достоверно выше контрольной группы ( $p < 0,001$ ), однако в данной группе были выявлены достоверно более низкие показатели иммуноглобулина E (IgE) в сравнении с другими фенотипами заболевания ( $p < 0,001$ ). У лиц с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ уровень иммуноглобулина E (IgE) оказался достоверно выше, чем во всех других группах ( $p < 0,001$ ). Концентрация иммуноглобулина E (IgE) у больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом оказалась достоверно выше, чем в группе аллергической ПБА ( $p < 0,001$ ). Уровень IL-1 $\beta$  при аллергическом фенотипе ПБА оказался достоверно выше, чем в группе контроля ( $p = 0,002$ ), при этом значимо ниже, чем при неаллергическом фенотипе ПБА ( $p < 0,001$ ). У больных неаллергическим фенотипом ПБА была выявлена достоверно наиболее высокая концентрация IL-1 $\beta$  среди всех групп пациентов ( $p < 0,001$ ). В группе с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ уровень IL-1 $\beta$  был достоверно снижен по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). При фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом содержание IL-1 $\beta$  у больных было также достоверно снижено по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

При анализе показателей IL-4 было выявлено его достоверное повышение при всех фенотипах ПБА в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Содержание IL-6 у больных всеми фенотипами ПБА оказалось также достоверно выше, чем у лиц группы контроля ( $p < 0,001$ ). При этом в группе с аллергическим фенотипом ПБА уровень IL-6 был значимо выше, чем в группе с неаллергическим фенотипом заболевания ( $p < 0,001$ ). При фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом концентрация IL-6 была достоверно повышена в сравнении с другими фенотипами ( $p < 0,001$ ). Концентрация IL-8 в группе аллергической ПБА была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ( $p = 0,002$ ), однако значимо ниже, чем в группе неаллергической ПБА ( $p < 0,001$ ). При фенотипе сочетания ПБА и ПХОБЛ содержание IL-8 у больных достигало максимальных значений и достоверно превышало аналогичный показатель при фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1 – Дескриптивная статистика иммунологических показателей у больных при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы

Показатели	аллергический фенотип ПБА (n=42)	неаллергический фенотип ПБА (n=36)	фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	фенотип ПБА в сочетании с метаболическим синдромом (n=34)	Контрольная группа (n=50)
	X±S	X±S	X±S	X±S	X±S
IgA	3,28±0,28	2,24±0,33	2,61±0,30	1,90±0,40	1,89±0,49
IgM	1,93±0,31	1,58±0,18	1,85±0,18	1,41±0,37	1,12±0,22
IgG	17,55±1,58	17,36±1,21	18,23±1,54	16,57±2,33	13,54±1,32
IgE	269,04±24,65	154,05±17,17	340,46±23,05	292,34±17,67	72,02±6,68
СРБ	4,06±0,69	4,14±0,55	7,23±0,46	6,44±0,64	2,11±0,20
Фибриноген	3,24±0,26	3,35±0,20	3,54±0,23	3,41±0,26	2,92±0,27
Гаптоглобин	1,25±0,12	1,18±0,15	1,33±0,15	1,25±0,13	1,13±0,12
Фибронектин	340,06±28,37	522,62±37,10	670,03±49,69	455,38±30,28	279,96±26,58
IL-1β	34,05±2,91	48,51±5,48	16,22±3,76	18,69±4,33	31,08±4,83
IL-4	98,27±5,38	60,97±3,80	64,16±11,95	75,33±11,08	28,03±2,47
IL-6	12,95±2,25	8,72±0,36	10,52±0,71	19,96±2,07	2,92±0,31
IL-8	19,73±4,60	32,62±7,23	58,97±8,54	41,46±5,46	16,52±3,12
IL-10	24,86±2,10	18,63±4,19	10,27±2,82	12,46±2,29	17,47±5,32
IL-17	82,75±6,75	68,39±10,79	106,94±15,54	175,74±10,91	44,54±3,85
IFN-γ	165,43±13,27	138,19±19,71	258,37±24,49	113,28±13,26	189,74±16,98
TNF-α	26,75±3,36	102,41±15,12	185,75±15,40	120,95±5,87	43,99±8,14
MCP-1	179,91± 14,74	305,58±15,42	521,18±23,78	609,24±20,77	127,95±9,49
VEGF	257,84±21,73	763,48±19,35	485,37±19,38	821,15±28,31	153,92±15,70

Уровень IL-10 у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА оказался достоверно повышенным не только в сравнении с группой контроля, но и относительно групп больных другими фенотипами ПБА ( $p < 0,001$ ). У пациентов с неаллергическим фенотипом ПБА при этом не было выявлено достоверных различий с контрольной группой по содержанию IL-10 ( $p = 0,329$ ). У больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ уровень IL-10 демонстрировал достоверное снижение относительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Содержание IL-10 при фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом оказалось достоверно более низким, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). При анализе показателя IL-17 было выявлено его достоверное повышение при всех фенотипах ПБА в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ). У больных аллергическим фенотипом ПБА отмечались более высокие значения IL-17 по сравнению с неаллергическим фенотипом ПБА ( $p < 0,001$ ). При фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом содержание IL-17 оказалось достоверно наиболее высоким среди всех групп больных ( $p < 0,001$ ).

При анализе показателя IFN-γ в группе пациентов с аллергическим фенотипом ПБА было отмечено его значимое снижение по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). В то же время у больных аллергическим фенотипом ПБА уровень IFN-γ был достоверно выше, чем в группе неаллергической ПБА ( $p < 0,001$ ). Наиболее низкое содержание IFN-γ наблюдалось у больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, которое было значимо ниже показателей группы контроля и групп с иными фенотипами ПБА ( $p < 0,001$ ). Единственной группой, в которой было выявлено достоверное повышение значений IFN-γ в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ), стала группа пациентов с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ. При исследовании концентрации TNF-α у больных ПБА было обнаружено, что данный показатель достоверно снижен у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА ( $p < 0,001$ ). В группах с другими фенотипами ПБА, напротив, уровень TNF-α был значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). При этом у больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ содержание TNF-α оказалось достоверно выше, чем во всех исследуемых группах ( $p < 0,001$ ). Анализ уровня MCP-1 показал его достоверное повышение при всех фенотипах ПБА относительно группы контроля ( $p < 0,001$ ). При этом в группе аллергической ПБА

содержание MCP-1 у больных было значимо ниже, чем в группе неаллергической ПБА ( $p<0,001$ ). При изучении содержания VEGF у больных ПБА было обнаружено его достоверное повышение при всех фенотипах заболевания в сравнении с группой контроля ( $p<0,001$ ). При этом в группе с аллергическим фенотипом ПБА отмечались достоверно более низкие показатели относительно пациентов с неаллергическим фенотипом ПБА ( $p<0,001$ ). При фенотипе ПБА в сочетании с метаболическим синдромом концентрация VEGF также была значимо повышена в сравнении с группой сочетания ПБА и ПХОБЛ ( $p<0,001$ ).

Оценка корреляционных взаимосвязей показателей иммунного профиля и FEV1/FVC в группе больных аллергическим фенотипом ПБА показала обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, CRP, IgE, IL-17 и снижением FEV1/FVC ( $r=-1,000$ ). При данном фенотипе заболевания также определяются прямые очень сильные корреляции между снижением IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и снижением FEV1/FVC ( $r=1,000$ ). Результаты корреляционного анализа иммунологических показателей и FEV1/FVC у больных фенотипом неаллергическим фенотипом ПБА показали обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, CRP, IgE, IL-17, TNF- $\alpha$  и снижением FEV1/FVC ( $r=-1,000$ ). Также в данной группе больных определяется прямая очень сильная корреляция между снижением IFN- $\gamma$  и снижением FEV1/FVC ( $r=0,999$ ). В группе больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ были выявлены обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, VEGF, CRP, IgE, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и снижением FEV1/FVC ( $r=-0,984$ ). Прямая очень сильная корреляция отмечается между снижением IL-10 и снижением FEV1/FVC ( $r=0,984$ ). При оценке корреляций между иммунологическими показателями и FEV1/FVC у больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом наблюдаются обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, VEGF, CRP, IgE, IL-17, TNF- $\alpha$  и снижением FEV1/FVC ( $r=-1,000$ ). Кроме того, в данной группе пациентов наблюдаются прямые очень сильные корреляции между снижением IL-10, IFN- $\gamma$  и снижением FEV1/FVC ( $r=1,000$ ).

С целью выявления типов иммунного ответа у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипами ПБА, с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ, с фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом впервые проведен кластерный анализ по выявлению различных типов иммунного гомеостаза среди всех изучаемых групп пациентов. Нами применялась одномоментная группировка объектов исследования и признаков.

Таблица 2 – Распределение представителей групп больных профессиональной бронхиальной астмой по кластерам

Диагноз	Кластер 1 n (%)	Кластер 2 n (%)	Кластер 3 n (%)	Кластер 4 n (%)	Всего n (%)
аллергический фенотип ПБА	0 (0)	0 (0)	42 (100)	0 (0)	42 (100)
неаллергический фенотип ПБА	36 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	36 (100)
фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)
фенотип ПБА в сочетании с метаболическим синдромом	0 (0)	0 (0)	0 (0)	34 (100)	34 (100)
Всего	36	58	42	34	170

Результатом применения процедуры кластеризации стало формирование четырёх кластеров. 1-й кластер включает в себя всех больных с неаллергическим фенотипом ПБА; 2-й кластер – всех больных с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ; 3-й кластер – всех больных с аллергическим фенотипом ПБА; 4-й кластер – всех больных с фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом. Таким образом видно, что 1-й кластер на все 100% состоит из больных неаллергическим фенотипом ПБА, 2-й кластер на все 100% состоит из больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ, 3-й кластер на все 100% состоит из больных аллергическим фенотипом ПБА, 4-й кластер на все 100% состоит из больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом (таблица 2). При кластерном анализе видно, что кластеры изучаемых заболеваний на участках иммуноглобулинов IgM, IgG, белков острой фазы воспаления показывают близкие значения показателей. Наибольшие различия между

кластерами наблюдаются на уровне иммуноглобулина E, показателей цитокинового профиля IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , MCP-1, VEGF.

Формирование иммунного профиля у пациентов аллергическим фенотипом ПБА отличается от иммунного гомеостаза при неаллергическом фенотипе заболевания. Больные фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ и больные фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом также имеют разные механизмы реализации иммунного ответа. Это позволяет сделать предположение, что особенности гуморальных факторов иммунитета, цитокинового статуса имеют значительное влияние на развертывание заболевания по определенному фенотипу. Таким образом, каждый выделенный кластер характеризуется только ему свойственными особенностями нарушений иммунного профиля больных ПБА, что позволяет считать сформированную кластерную структуру классификацией иммунопатологических проявлений заболевания, то есть фенотипами ПБА, которые могут явиться основой для персонализированного подхода к выбору методов профилактики и терапии у пациентов с данной патологией.

Также, нами была получена дискриминантная модель типов функционально-иммунологического статуса при профессиональной бронхиальной астме. Дискриминантный анализ, кроме задачи по расчету дискриминантных меток типов функционально-иммунологического статуса, выполнил задачу по проверке и уточнению моделей четырех фенотипов ПБА: аллергического, неаллергического, сочетания с ПХОБЛ и с метаболическим синдромом. Для создания модели нами были выбраны показатели функции внешнего дыхания, а также иммунологические показатели. Нами было показано, что дискриминантная модель достоверно характеризует анализируемую выборку. Аналогичные статистические критерии и коэффициент детерминации R-квадрат для каждого показателя, включенного в модель, свидетельствуют о хорошей дискриминации модели типов функционально-иммунологического статуса для всех групп обследованных пациентов. Статистика Уилкса для показателей, используемых в модели, а также уровень значимости p свидетельствуют о хорошей дискриминации модели. Также были разработаны формулы для определения типов функционально-иммунологического статуса у пациентов с различными фенотипами ПБА. Таким образом, для определения функционально-иммунологического типа течения заболевания формально следует подставить значения включенных в модель показателей в приведенные выше формулы и вычислить классификационные значения. Пациент будет относиться к тому типу клинико-иммунологического варианта, значение для которого будет максимальным.

При проведении ROC-анализа в результате сравнительного анализа площади под ROC-кривыми (рисунок 1) было выявлено, что определение содержания IL-4 (AUC=0,996, 95% CI 0,992-1,000), IL-10 (AUC=0,972, 95% CI 0,951-0,992) соответствовало наиболее высокой вероятности правильного прогноза принадлежности к аллергическому фенотипу ПБА (AUC 0,9-1,0, отличное качество модели). Оценка содержания IL-1 $\beta$  (AUC=0,719, 95% CI 0,641-0,797) характеризовалась хорошим прогностическим качеством модели (AUC 0,7-0,8). Среднее качество модели прогноза принадлежности к аллергическому фенотипу ПБА наблюдалось при определении уровня IL-6 (AUC 0,6-0,7). Вероятность правильного прогноза при оценке значений IL-8, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, VEGF не превышала вероятности случайных событий. Далее выполнялся поиск оптимального диагностического порога (optimal cut-off value) по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности.

Для определения уровня порогового значения (cut-off) были выбраны показатели иммунного профиля, обладающие наилучшей предсказательной способностью принадлежности к аллергическому фенотипу ПБА: IL-4, IL-10, IL-1 $\beta$ . Таким образом, при пороговом значении концентрации IL-1 $\beta$  – 12,42 пг/мл, IL-4 – 54,32 пг/мл, IL-10 – 8,25 пг/мл данные показатели предсказывали принадлежность случая ПБА к аллергическому фенотипу с чувствительностью 100% и специфичностью 89,8%. По величине площади под ROC-кривыми нами проведена оценка силы связи числовых значений параметров иммунного профиля с групповой принадлежностью к неаллергическому фенотипу ПБА (рисунок 1). Отличное

качество прогностической модели (AUC 0,9-1,0) было показано при определении содержания IL-1 $\beta$  (AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000). Оценка содержания VEGF (AUC=0,757, 95% CI 0,686-0,829) характеризовалась хорошим качеством прогноза (AUC 0,7-0,8).

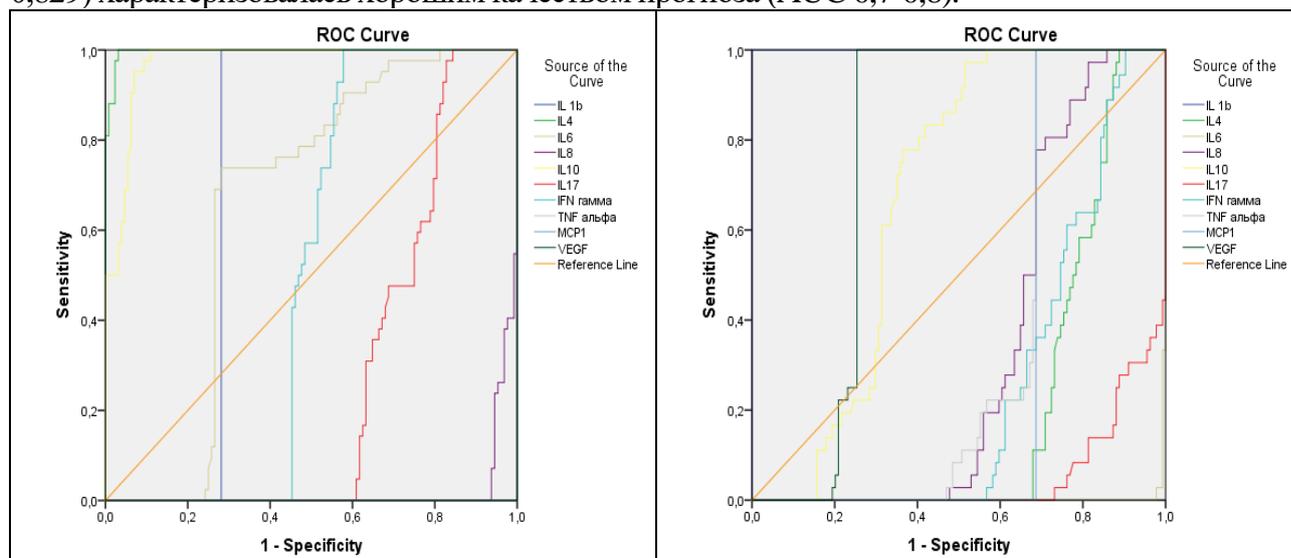


Рисунок 1 – Прогностические характеристики показателей иммунного профиля при определении принадлежности к аллергическому фенотипу и неаллергическому фенотипу ПБА методом ROC-анализа

Среднее качество модели прогноза принадлежности к неаллергическому фенотипу ПБА наблюдалось при определении уровня IL-10 (AUC 0,6-0,7). Оценка значений IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1 является неинформативной в прогнозировании принадлежности к неаллергическому фенотипу заболевания (AUC<0,6). На следующем этапе нами выполнен поиск оптимального порога отсечения, соответствующего требованию максимальной суммы чувствительности и специфичности. Так, наиболее перспективными маркерами принадлежности к неаллергическому фенотипу ПБА оказались IL-1 $\beta$  и VEGF. Таким образом, при пороговом значении концентрации IL-1 $\beta$  – 12,42 пг/мл, VEGF – 244,89 пг/мл данные показатели предсказывали принадлежность случая ПБА к неаллергическому фенотипу с чувствительностью 100% и специфичностью 90,3%.

При проведении ROC-анализа в результате сравнительного анализа площади под ROC-кривыми (рисунок 2) было выявлено, что значения концентраций IL-8 (AUC=0,990, 95% CI 0,981-1,000), IFN- $\gamma$  (AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000), TNF- $\alpha$  (AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000) обладают наибольшей предсказательной способностью в отношении принадлежности к фенотипу сочетания ПБА и ПХОБЛ (AUC 0,9-1,0, отличное качество модели). Оценка содержания IL-17, MCP-1 характеризовалась средним прогностическим качеством модели (AUC 0,6-0,7). Определение показателей IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, VEGF не имеет прогностической значимости для диагностики принадлежности к фенотипу сочетания ПБА и ПХОБЛ (AUC<0,6).

Далее нами был выполнен поиск оптимального диагностического порога (cut-off) по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности. Уровни порогового значения были определены у показателей иммунного профиля, обладающих наилучшей прогностической способностью в отношении принадлежности к фенотипу сочетания ПБА и ПХОБЛ: IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Так, при достижении пороговой отсечки концентрации IL-8 – 15,81пг/мл, IFN- $\gamma$  – 103,83 пг/мл, TNF- $\alpha$  – 24,00 пг/мл, данные показатели предсказывают принадлежность случая ПБА к фенотипу сочетания ПБА и ПХОБЛ с чувствительностью 100% и специфичностью 90,2%. По величине площади под ROC-кривыми нами проведена оценка прогностической способности параметров иммунного профиля в отношении принадлежности к фенотипу ПБА в сочетании с метаболическим синдромом (рисунок 2). Отличное качество модели (AUC 0,9-1,0) продемонстрировали показатели IL-6 (AUC=0,998, 95% CI 0,995-1,000), IL-17 (AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000), MCP-1 (AUC=1,000, 95% CI

1,000-1,000), VEGF (AUC=0,988, 95% CI 0,977-1,000). Вероятность правильного прогноза при оценке значений IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , не превышала вероятности случайных событий.

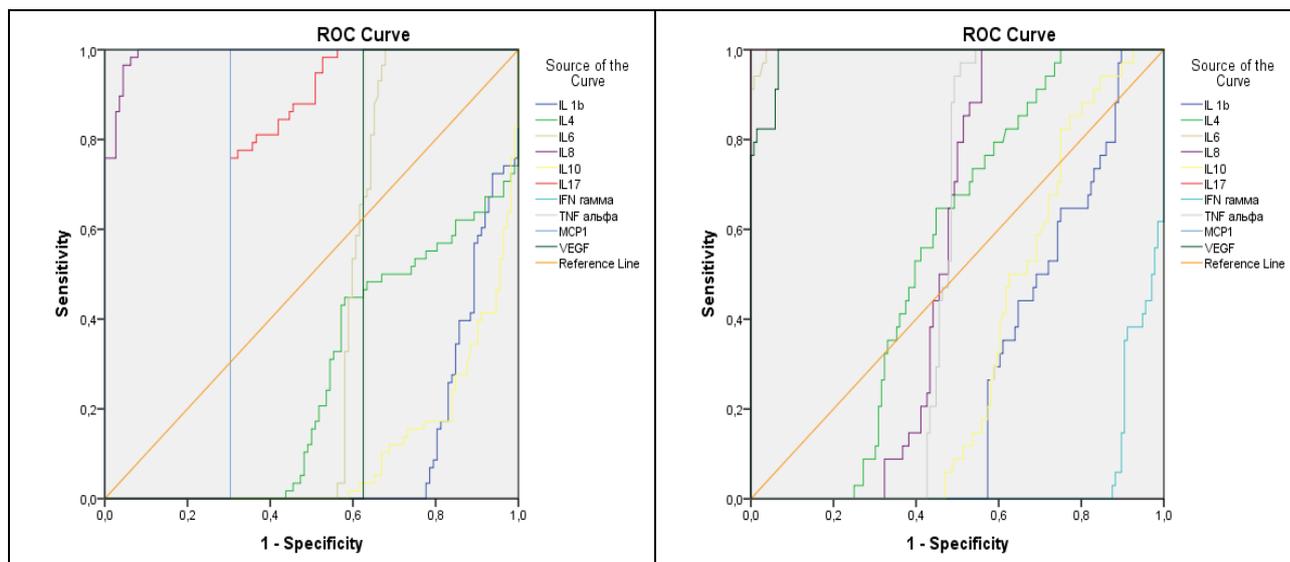


Рисунок 2 – Прогностические характеристики показателей иммунного профиля при определении принадлежности к фенотипу ПБА в сочетании с ПХОБЛ и в сочетании с метаболическим синдромом методом ROC-анализа

На следующем этапе нами выполнен поиск оптимального порога отсечения, соответствующего требованию максимальной суммы чувствительности и специфичности. Так, перспективными маркерами принадлежности к фенотипу ПБА в сочетании с метаболическим синдромом оказались IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF. Таким образом, при пороговом значении концентрации IL-6 – 8,62 пг/мл, IL-17 – 63,68 пг/мл, MCP-1 – 173,51 пг/мл, VEGF - 247,83 пг/мл, данные показатели прогнозируют принадлежность случая ПБА к фенотипу ПБА в сочетании с метаболическим синдромом с чувствительностью 100% и специфичностью 89,7%.

Также нами был проведен анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группах больных ПБА и в контрольной группе. Полученное распределение частот генотипов в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ( $\chi^2=0,02$ ). Установлено, что генотипическая частота аллеля G полиморфного локуса rs2069812 гена IL-5 была значимо выше в группе больных фенотипом аллергической ПБА и составила 79,76% по сравнению с 37% в группе контроля ( $p<0,001$ ). Гомозиготный генотип GG более чем в 5 раз чаще встречался при аллергической профессиональной бронхиальной астме, чем в группе условно здоровых лиц, что сопровождалось достоверно значимым повышением риска развития заболевания у его обладателей (OR=15,357, 95% CI 5,416-43,547). Распространенность генотипов AA и AG достоверно преобладала в группе контроля ( $p=0,006$ ). Аллель A также значимо чаще встречался у условно здоровых лиц ( $p<0,001$ ). Таким образом, носительство аллеля A полиморфного локуса rs2069812 гена IL-5 рассматривается нами как условно протективный фактор в отношении развития аллергического фенотипа ПБА (OR=0,149, 95% CI 0,076-0,291). При изучении полиморфных вариантов rs2069812 гена IL-5 в группе больных неаллергическим фенотипом ПБА было выявлено, что гомозиготный генотип GG встречается в 30,56% случаев против 14% в группе контроля с недостоверным увеличением относительного риска развития заболевания (OR=2,703, 95% CI 0,929-7,866).

Также не установлено статистически значимых межгрупповых различий по распространенности генотипов AA, AG между лицами контрольной группы и больными неаллергическим фенотипом ПБА. Отношение шансов обнаружить носителя аллеля G в

группе лиц с неаллергическим фенотипом ПБА оказалось в 1,6 раз выше, чем в группе контроля, однако статистическая значимость данного различия не подтвердилась (95% CI 0,871-2,980). При генотипировании на полиморфизм rs2069812 гена IL-5 группы больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ была выявлена тенденция к увеличению частоты носительства аллеля G по сравнению с группой контроля, однако данное различие оказалось недостоверным ( $p=0,440$ ). Генотип AG в 1,4 раза чаще встречался у больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ, чем в контрольной группе ( $p=0,065$ ), что свидетельствует об увеличении риска развития данного фенотипа заболевания для гетерозигот по предрасполагающему аллелю G – отношение шансов 2.230 (95% CI 1,026-4,847). При анализе распространенности аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом было выявлено, что развитие данного фенотипа заболевания статистически значимо ассоциировано с гомозиготным генотипом GG по сравнению с группой контроля ( $p=0,043$ ) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR=3,351, 95% CI 1,156-9,714). Носительство аллеля G достоверно чаще встречалось в группе больных (57,35%), чем в группе контроля (37%) ( $p=0,015$ ) и сопровождалось достоверным увеличением риска развития заболевания (OR=2,290, 95% CI 1,221-4,296). Таким образом, аллель G обладает условно предиктивными свойствами в отношении развития фенотипа ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, в то время как аллель A уменьшает риск развития заболевания (OR=0,437, 95% CI 0,233-0,819).

Также нами был проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 между группами больных различными фенотипами ПБА. Среди больных аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания достоверных межгрупповых различий по встречаемости гетерозиготного генотипа AG обнаружено не было ( $p=0,090$ ). Было выявлено значимое уменьшение частоты встречаемости генотипа AA у больных с аллергическим фенотипом ПБА по сравнению с неаллергическим фенотипом ( $p=0,045$ ). Данная тенденция наблюдалась и в отношении аллеля A – его резиденты достоверно реже встречались среди больных аллергическим фенотипом ПБА ( $p < 0,001$ ). В то же время распространенность генотипа GG была значительно выше в группе с аллергическим фенотипом по сравнению с неаллергическим фенотипом ПБА ( $p < 0,001$ ). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа GG среди больных аллергическим фенотипом заболевания было в 5,682 выше, чем среди лиц с неаллергическим фенотипом (95% CI 2,143-15,067). Кроме того, у больных аллергическим фенотипом ПБА достоверно чаще, чем в группе с неаллергическим фенотипом, определялось носительство аллеля G ( $p < 0,001$ ), при этом вероятность развития аллергического фенотипа заболевания возрастала более чем в 4 раза (OR=4,166, 95% CI 2,059-8,431). При дальнейшем сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группах больных ПБА было установлено, что статистически значимые межгрупповые различия по встречаемости генотипов AA, AG и аллелей A, G отсутствуют вне зависимости от сочетания фенотипа заболевания с метаболическим синдромом либо с ПХОБЛ. При этом также было выявлено, что гомозиготный генотип GG значимо чаще встречался в группе больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом по сравнению с группой больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ ( $p=0,009$ ) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR=4,727, 95% CI 1,574-14,194).

Таким образом, согласно полученным данным, наличие гомозиготного генотипа GG является предрасполагающим фактором развития аллергического фенотипа ПБА и фенотипа ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, что подтверждает сравнительный анализ, проведенный как с контрольной группой, так и с группами больных другими изучаемыми фенотипами заболевания. Кроме того, исходя из полученных данных, что носительство аллеля G является маркером повышенного риска развития аллергического фенотипа ПБА.

Также нами проведено исследование встречаемости частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1837253 гена TSLP в группах больных ПБА и в контрольной группе. Полученное распределение частот генотипов в контрольной группе соответствует

теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 0,0031$ ). Установлено, что частота генотипа СС была значимо выше в группе больных аллергическим фенотипом ПБА и составила 92,9% по сравнению с контрольной группой – 52% ( $p < 0,001$ ). Носители гомозиготного генотипа ТТ отсутствовали в группе лиц с аллергическим фенотипом ПБА, в контрольной группе их доля составила 8%. Распространенность аллеля С в группе лиц с аллергическим фенотипом заболевания значимо превышала частоту его встречаемости в контрольной группе (96,4% и 72% соответственно,  $p < 0,001$ ) с достоверным увеличением относительного риска заболевания ( $OR = 10,5$ , 95% CI 3,062-36,005). Следует отметить, что гомозиготный генотип СС также значимо повышает риск и обладает предиктивными свойствами в отношении развития аллергического фенотипа ПБА ( $OR = 12,0$ , 95% CI 3.274-43.978). При изучении полиморфных вариантов rs1837253 гена TSLP в группе больных неаллергическим фенотипом ПБА было выявлено, что гомозиготный генотип ТТ встречается в 11,11% случаев против 8% в группе контроля с недостоверным увеличением относительного риска развития заболевания ( $OR = 1,438$ , 95% CI 0,335-6,174).

Также не установлено статистически значимых межгрупповых различий по распространенности генотипов СС, СТ между лицами контрольной группы и больными неаллергическим фенотипом ПБА. Отношение шансов обнаружить носителя аллеля Т в группе лиц с неаллергическим фенотипом ПБА оказалось в 1,1 раз выше, чем в группе контроля, однако статистическая значимость данного различия не подтвердилась (95% CI 0,542-2,069). Таким образом, нами не было выявлено ассоциаций полиморфных маркеров rs1837253 гена TSLP для неаллергического фенотипа ПБА.

При генотипировании на полиморфизм rs1837253 гена TSLP больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ было установлено, что частота гомозиготного генотипа СС в данной группе (75,86%) достоверно превышала частоту встречаемости генотипа СС в группе контроля – 52% ( $p = 0,017$ ,  $OR = 2,901$  95% CI 1,280-6,575). Встречаемость аллеля С также была значимо выше в группе лиц с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,039$ ,  $OR = 2,117$  95% CI 1,088-4,120). Распространенность аллеля Т, напротив, была значимо выше в группе контроля ( $p = 0,039$ ), а его резиденты имели достоверно меньший риск развития заболевания ( $OR = 0,472$  95% CI 0,243-0,919). При этом гомозиготный генотип ТТ также встречался чаще в группе контроля, однако достоверность межгрупповых различий не подтвердилась ( $p = 0,881$ ). Следует отметить, что гетерозиготный генотип СТ значимо реже определялся у больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,016$ ,  $OR = 0,313$  95% CI 0,129-0,758). Таким образом, мы предполагаем, что аллель С и генотип СС ассоциированы с развитием фенотипа сочетания ПБА и ПХОБЛ, в то время как аллель Т может выступать фактором резистентности.

В результате исследования rs1837253 гена TSLP в группе больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом были выявлены существенные различия в распределении частот генотипов и аллелей по сравнению с группой контроля. Среди больных ПБА в сочетании с метаболическим синдромом генотип СС (85,3%) встречался чаще, чем среди группы контроля (52%). Различия между группами были статистически значимыми ( $p = 0,004$ ), отношение шансов обнаружить носителя генотипа СС в группе больных рассматриваемым фенотипом были более чем в 5 раз выше, чем в контрольной группе (95% CI 1.783-16.074). Генотипы СТ и ТТ встречались реже в группе больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, при этом по генотипу СТ различия были статистически значимыми ( $p = 0,004$ ), а по генотипу ТТ достоверность межгрупповых различий не подтвердилась ( $p = 0,951$ ). Частота носительства аллеля С была значимо выше в группе больных фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, чем в группе контроля (89,71% и 72% соответственно,  $p = 0,010$ ). Резиденты аллеля Т, напротив, чаще встречались среди условно здоровых лиц и имели достоверно меньший риск развития заболевания ( $p = 0,010$ ,  $OR = 0,295$  95% CI 0,120-0,723). Следовательно, носительство аллеля Т в гомозиготном (ТТ) и гетерозиготном (СТ) вариантах можно рассматривать протектором в отношении развития фенотипа ПБА в сочетании с метаболическим синдромом. Наряду с этим

носительство аллеля С в гомозиготном варианте (СС) можно считать достоверно ассоциированным с данным фенотипом заболевания.

Также нами был проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP между группами больных различными фенотипами ПБА. При межгрупповой характеристике у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА достоверно чаще, чем у пациентов с неаллергическим фенотипом (92,9% и 52,78%,  $p < 0,001$ ), встречался гомозиготный генотип СС. Такая же тенденция наблюдалась и при сравнении больных аллергическим фенотипом заболевания с группой контроля. Кроме того, наличие аллеля С достоверно увеличивало риск развития аллергического фенотипа ( $p < 0,001$ ,  $OR = 11,118$  95% CI 3,155-39,173). В связи с полученными данными мы можем предположить, что аллель С и генотип СС могут являться критериями предрасположенности к развитию аллергического фенотипа ПБА, а аллель Т может быть фактором резистентности в отношении данного фенотипа заболевания. В результате сравнительного анализа не установлено статистически значимых межгрупповых различий по частоте встречаемости генотипов СС, СТ и ТТ и аллелей С, Т в зависимости от фенотипа ПБА (сочетание с ПХОБЛ либо с метаболическим синдромом). Таким образом, можно предполагать, что полученные на предыдущем этапе закономерности в отношении развития заболевания (генотип СС обладает предиктивными свойствами, аллель Т и генотип ТТ обладают протективными свойствами) справедливы и подтверждаются как для фенотипа ПБА в сочетании с метаболическим синдромом, так и для фенотипа ПБА с ПХОБЛ.

Также нами проведен сравнительный анализ показателей качества жизни больных при различных фенотипах ПБА (по данным анализа результатов вопросника MOS SF-36). У пациентов при всех фенотипах заболевания отмечалось снижение показателей как психического, так и физического здоровья относительно группы контроля ( $p < 0,001$ ). При этом, наихудшие показатели качества жизни продемонстрировали больные фенотипом ПБА в сочетании с метаболическим синдромом. У лиц данной группы были зафиксированы наиболее низкие средние значения набранных баллов по 6 шкалам вопросника из 8, причем по 5 была подтверждена достоверность различий: это шкалы физического функционирования, общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Менее всех пострадало качество жизни у больных неаллергическим фенотипом ПБА: результаты этой группы оказались лучшими среди больных всеми фенотипами заболевания по 5 шкалам, причем по 4 из них они набрали достоверно наиболее высокие баллы.

В результате проведенного исследования была разработана:

### **ПРОГРАММА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

#### **Для профилактики необходимо:**

1. Издание методических рекомендаций, учебных пособий, рассылка информационных писем для врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, аллергологов-иммунологов, профпатологов, врачей, работающих на промышленных предприятиях и участвующих в проведении обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров, с целью повышения уровня профессиональных знаний по проблеме гетерогенности профессиональной бронхиальной астмы и существования различных ее фенотипов, а также с целью обоснования необходимости строгого соблюдения медицинских противопоказаний к допуску к работам в контакте с сенсибилизирующими и раздражающими веществами.

2. Ознакомление работников, контактирующих с аллергенами и раздражителями, с проблемой профессиональной бронхиальной астмы и принципами её профилактики путём проведения лекций и издания памяток на тему необходимости использования средств индивидуальной защиты, контроля массы тела и отказа от табакокурения, потенцирующего неблагоприятное воздействие сенсибилизирующих и раздражающих веществ.

3. Рациональное трудоустройство больных профессиональной бронхиальной астмой, исключаящее контакт с аллергенами и раздражителями, и их направление в бюро медико-

социальной экспертизы (после экспертизы связи заболевания с профессией) для определения степени утраты профессиональной трудоспособности и составления программы реабилитации пострадавшего, а также организация диспансерного наблюдения у пульмонолога, аллерголога-иммунолога и профпатолога.

4. Активное взаимодействие центров профессиональной патологии, государственных инспекций труда, управлений Роспотребнадзора, служб охраны труда предприятий с работодателями с целью создания и реализации на предприятиях, связанных с воздействием сенсibilизирующих и раздражающих веществ на организм работающих, комплексных программ по улучшению условий труда и профилактике профессиональной бронхиальной астмы (мероприятия, направленные на совершенствование технологического процесса).

**Для ранней диагностики необходимо:**

1. Проведение обязательных периодических медицинских осмотров работников предприятий, связанных с воздействием сенсibilизирующих и раздражающих веществ, в строгом соответствии с требованиями приказа № 29н Минздрава России от 28.01.2021 года (по укомплектованности врачебной комиссии врачами-специалистами и по объёму выполняемых лабораторных и функциональных исследований).

2. Проведение обязательных периодических медицинских осмотров работников предприятий, работа которых связана с воздействием сенсibilизирующих и раздражающих веществ, 1 раз в 5 лет должно осуществляться в центре профпатологии субъекта Российской Федерации (согласно приказу № 29н Минздрава России от 28.01.2021 года). Для проведения таких медицинских осмотров мы рекомендуем привлечь к участию в них врачей пульмонологов и аллергологов-иммунологов, расширить перечень функциональных и лабораторных исследований, а также дополнить обследование исследованием качества жизни работников.

3. Организация диспансерного наблюдения за работниками предприятий, связанных с воздействием сенсibilизирующих и раздражающих веществ, в отношении которых возникли затруднения в интерпретации клинических, спирометрических результатов периодического медицинского осмотра. Таким лицам рекомендуется проведение повторных исследований респираторной функции (2 раза в год), а также направление в центры профпатологии для проведения периодических медицинских осмотров с дополнительным участием врачей пульмонолога, аллерголога-иммунолога и расширенным перечнем функциональных и иммунологических исследований до 1 раза в 2 года.

4. В программу расширенного обследования в центре профпатологии субъекта Российской Федерации в целях ранней диагностики и прогнозирования течения профессиональной бронхиальной астмы должно быть включено определение в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, уровней цитокинов и факторов роста. Также для выявления генетической предрасположенности к профессиональной бронхиальной астме и для прогнозирования риска развития определенного её фенотипа программу расширенного обследования в центре профпатологии необходимо дополнить исследованием на генетические полиморфизмы (таблица 3).

Таблица 3 – Иммунологические и молекулярно-генетические тесты, рекомендуемые для включения в программу углубленных медицинских осмотров работников производств, связанных с воздействием сенсibilизирующих и раздражающих веществ

Тесты	Показатели
Гуморальные факторы иммунитета	IgA, IgM, IgG, IgE
Цитокины	IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1
Факторы роста	VEGF
Генетические полиморфизмы	rs2069812 гена IL-5, rs1837253 гена TSLP

5. Координация работы по диагностике и профилактике профессиональной бронхиальной астмы должна осуществляться центрами профессиональной патологии

субъектов Российской Федерации, пульмонологическими центрами, а также профильными кафедрами медицинских ВУЗов.

Разработанные нами на основе проведенного статистического и математического анализа «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018) позволяют в автоматизированном режиме оптимизировать диагностический поиск при нарушении функции внешнего дыхания у лиц, работающих в условиях воздействия сенсибилизирующих и раздражающих веществ с учетом клинической симптоматики, данных физикального исследования, функциональных и лабораторных данных. После внесения всех данных и параметров пациента программа формирует предварительный диагноз и дальнейшие рекомендации по обследованию, что позволяет рекомендовать её к применению в работе центров профпатологии и пульмонологических центров для диагностики и прогнозирования течения профессиональной бронхиальной астмы при различных фенотипах заболевания.

Таким образом, поставленная цель исследования реализована в полном объеме, а полученные данные диссертационной работы актуальны и важны для развития пульмонологии. На основании результатов проведенного исследования и комплексного статистического анализа были сделаны следующие выводы и даны практические рекомендации.

## ВЫВОДЫ

1. При оценке функции внешнего дыхания при профессиональной бронхиальной астме наиболее информативным и диагностически значимым является снижение таких показателей форсированного выдоха как: форсированная жизненная ёмкость легких – FVC, объем форсированного выдоха в течение первой секунды – FEV1, модифицированный индекс Тиффно – FEV1/FVC, пиковая скорость выдоха – PEF, изменения которых позволяют диагностировать признаки необратимой бронхиальной обструкции и прогнозировать течение профессиональной бронхиальной астмы по фенотипу сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких.

2. Индивидуальный прогноз и течение различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы определяется степенью выраженности иммунологических нарушений. Реакция иммунной системы при аллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы характеризуется повышением уровней общего IgE, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10 и снижением концентрации TNF- $\alpha$ . Нарушения иммунного профиля при неаллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы проявляются в виде повышения уровней общего IgE, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, VEGF. При фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких иммунологические изменения характеризуются повышением уровней общего IgE, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP1, VEGF и снижением концентрации IL-1 $\beta$ . Для иммунологического статуса при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом характерно повышение общего IgE, IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF и снижение концентрации IL-1 $\beta$ .

3. У лиц, работающих в контакте с сенсибилизирующими и раздражающими веществами, генотип GG полиморфного варианта rs2069812 гена IL-5 и генотип CC полиморфного варианта rs1837253 гена TSLP являются маркерами риска развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы. Носительство аллеля T полиморфизма rs1837253 гена TSLP обладает протективными свойствами в отношении развития аллергического фенотипа и фенотипов сочетания профессиональной бронхиальной

астмы с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких и с метаболическим синдромом.

4. Наиболее значимое снижение показателей качества жизни выявлено при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом, особенно в шкалах физического функционирования, общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

5. Использование разработанных математической модели и программы ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы позволяет улучшить качество ранней диагностики и прогнозирование различных фенотипов данного заболевания у лиц, работающих в контакте с сенсибилизирующими и раздражающими веществами.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При проведении периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с сенсибилизирующими и раздражающими веществами, рекомендуется использовать разработанные компьютерные программы для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018) для улучшения качества ранней диагностики профессиональной бронхиальной астмы и прогнозирования течения данного заболевания.

2. При диспансерном наблюдении за лицами, работающими в контакте с сенсибилизирующими и раздражающими веществами, необходимо контролировать динамику показателей функции внешнего дыхания не реже 1 раза в 6 месяцев, что позволит улучшить диагностику обструктивных нарушений при профессиональной бронхиальной астме, оцениваемых по показателям FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, а также прогнозировать течение заболевания при различных его фенотипах.

3. Включить комплексное иммунологическое обследование с определением уровней IgA, IgM, IgG, общего IgE, уровней С-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина, фибронектина, концентраций IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, VEGF в сыворотке крови в программу углубленных периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с сенсибилизирующими и раздражающими веществами, и в программу оказания медицинской помощи больным профессиональной бронхиальной астмой в пульмонологических центрах и центрах профпатологии.

4. При проведении углубленных периодических медицинских осмотров у лиц, работающих в условиях воздействия сенсибилизирующих и раздражающих веществ, и диспансерном наблюдении за больными с различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы для оценки их трудового прогноза необходимо включение в программу обследования молекулярно-генетического исследования с оценкой полиморфизмов генов IL-5 и TSLP.

5. С целью ранней диагностики снижения качества жизни и последующей своевременной коррекции выявленных нарушений у больных различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы целесообразно включить в программу углубленных медицинских осмотров лиц, работающих в условиях воздействия сенсибилизирующих и раздражающих веществ, специализированных опросников (SF – 36) для дальнейшего поиска оптимального трудового маршрута.

6. Применять полученную математическую модель и разработанную программу ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы для оценки риска развития и прогнозирования различных фенотипов данного заболевания.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные при проведении данного исследования, формируют предпосылки для дальнейшей разработки темы. Определение результативности использования разработанных рекомендаций, увеличение объема выборки и проведение динамического и проспективного наблюдения за больными профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания позволит усовершенствовать диагностические и прогностические алгоритмы для данной категории пациентов. Перспективы разработки темы также связаны с дальнейшим изучением полиморфных локусов генов и их ассоциаций с риском развития определенного фенотипа профессиональной бронхиальной астмы. Кроме того, значительный научный интерес представляет использование фенотипспецифического подхода для разработки программ персонализированной терапии и реабилитации больных бронхиальной астмой профессионального генеза.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Бабанов, С.А. Профессиональная бронхиальная астма: стратегия диагностики и вопросы экспертизы / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 4(8). – С. 57-64.
2. Современные подходы к диагностике и экспертизе при профессиональной бронхиальной астме / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова, Н.С. Рьжова // Терапевт. – 2018. – № 1-2. – С. 28-39.
3. Бабанов, С.А. Уровень цитокинов и факторов роста в прогнозировании профессиональных заболеваний легких / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова // Врач. – 2018. – Т. 29. – № 3. – С. 45-49.
4. Периодические медицинские осмотры и профессиональный отбор в промышленной медицине / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова, Р.А. Бараева // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 5(302). – С. 48-53.
5. Стратегия эпидемиологических исследований и оценка риска в медицине труда / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова // Врач. – 2018. – Т. 29. – № 7. – С. 13-19.
6. Бабанов, С.А. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова // Профессиональные заболевания органов дыхания: монография / под редакцией профессора С.А. Бабанова. – Самара: ООО «Офорт». – 2018. – С. 29-60.
7. Бабанов, С. А. Профессиональная бронхиальная астма / С.А. Бабанов, А.Г. Байкова // Профессиональные заболевания органов дыхания: монография / под редакцией профессора С.А. Бабанова. – Самара: ООО «Офорт». – 2018. – С.77-91.
8. Байкова, А.Г. Этиологические факторы профессиональной хронической обструктивной болезни легких // Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: Руководство для врачей / под редакцией профессора С.А. Бабанова, профессора Л.А. Стрижакова. – Самара: ООО «Офорт». – 2018. – С.14-20.
9. Состояние дыхательной системы у работающих в производстве полихлорированных углеводородов: морфологические и функциональные аспекты / В. С. Лотков, С.А. Бабанов, Н.В. Дудинцева, А.Г. Байкова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 79-81. (ВАК).
10. Концепция оценки профессиональных рисков в профилактической медицине и вопросы каузации / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22. – № 1. – С. 98-104. (ВАК, Scopus).
11. Периодические медицинские осмотры работающих во вредных условиях труда: нерешенные вопросы и пути улучшения качества / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова, Р.А. Бараева, Н.В. Дудинцева, М.Ю. Вострокнутова // Материалы III международного научно-практического форума «Здоровье и безопасность на рабочем месте». – Новополюцк-Полуцк, республика Беларусь. – 2019. – С. 18-21.
12. Бабанов, С.А. Периодические медицинские осмотры, как основа трудового долголетия, работающих во вредных условиях труда / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова

// Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний». – Новосибирск. – 2019. – С.27-31.

13. **Бабанов, С.А. Оценка функции внешнего дыхания у пациентов при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы / С. А. Бабанов, А. Г. Байкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59. – № 9. – С. 549. (Scopus).**

14. Байкова, А.Г. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания пациентов с различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы / А.Г. Байкова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Актуальные проблемы гигиены, токсикологии и профпатологии». – Мытищи. – 2019. – С. 21-23.

15. Бабанов, С.А. Состояние дыхательной системы у больных различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы / С.А. Бабанов, А.Г. Байкова // Материалы международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда». – Минск, республика Беларусь. – 2019. – С. 98-99.

16. **Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний легких / Л.А. Стрижаков, С.А. Бабанов, Д.С. Будащ, М.В. Лебедева, А.Г. Байкова, М.Ю. Вострокнутова, С.В. Моисеев // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60. – № 2. – С. 81-88. (Scopus).**

17. Байкова, А. Г. Анализ данных спирометрии у пациентов с различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы / А.Г. Байкова, Д.К. Борисова, А.С. Агаркова // Материалы X юбилейной межрегиональной научно-практической online конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях». – Саратов. – 2020. – С. 31-32.

18. Профессиональная бронхиальная астма с позиций наукометрических индексов / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, А.Г. Байкова, Ф.Э. Мустафина, А.С. Агаркова // Врач. – 2020. – Т. 31. – № 7. – С. 5-10.

19. Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы: особенности нарушений внешнего дыхания / А.Г. Байкова, М.Ю. Вострокнутова, Д.К. Борисова, С.А. Бабанов // Санитарный врач. – 2020. – № 8. – С. 20-26.

20. Байкова, А. Г. Анализ наукометрических показателей мировых исследований в области профессиональной бронхиальной астмы / А.Г. Байкова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева «Аспирантские чтения - 2020. Молодые ученые: научные исследования и инновации». – Самара. – 2020. – С. 208-211.

21. Бабанов, С.А. Оценка результатов спирометрии у пациентов с различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы / С.А. Бабанов, А.Г. Байкова, Д.К. Борисова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием), посвященной 100-летию Факультетских клиник ИГМУ (1920-2020) «Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации». – Том 2. – Иркутск. – 2020. – С. 163-165.

22. Байкова, А.Г. Профессиональная бронхиальная астма: состояние иммунного профиля пациентов при различных фенотипах заболевания / А.Г. Байкова, С.А. Бабанов // Материалы Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда». – Минск, республика Беларусь. – 2021. – С. 84-86.

23. Бабанов, С.А. Профессиональная бронхиальная астма: наукометрическая оценка мировых исследований за 20-летний период / С.А. Бабанов, А.Г. Байкова // Материалы Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда». – Минск, республика Беларусь. – 2021. – С. 118-121.

24. Профессиональные болезни: учебник / С.А. Бабанов, А.Г. Байкова, И.И. Березин [и др.] // под редакцией профессора С.А. Бабанова, профессора Л.А. Стрижакова, члена-корреспондента РАН В.В. Фомина. – Москва: Издательская группа «Гэотар-Медиа». – 2021. – 592 с.

25. Байкова, А.Г. Применение наукометрических показателей базы данных Scopus для анализа мировой публикационной активности в области профессиональной бронхиальной астмы / А.Г. Байкова, С.А. Бабанов // Материалы XI Межрегиональной научно-практической интернет - конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях». – Саратов. – 2021. – С. 29-31.

26. **Профессиональная бронхиальная астма (астма на рабочем месте): диагностика, экспертиза связи заболевания с профессией, лечение / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, А.Г. Байкова, М.Ю. Вострокнутова, А.С. Агаркова, Н.А. Острякова, Т.М. Кирюшина // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 7. – С. 17-24. (ВАК).**

27. **Клинико-иммунологические особенности и прогнозирование при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, А.Г. Байкова, Д.С. Будащ, А.С. Агаркова, М. Ю. Вострокнутова // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т. 61. – № 7. – С. 436-441. (Scopus).**

28. Байкова, А.Г. Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы: особенности состояния иммунного профиля / А.Г. Байкова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения–2021. Молодые ученые – медицине». – Самара. – 2021. – С. 75-76.

29. Байкова, А. Г. Сравнительный анализ иммунологических показателей пациентов при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы / А.Г. Байкова, С.А. Бабанов // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные технологии в медицинском образовании», посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета. – Минск, республика Беларусь. – 2021.– С. 1568-1570.

30. **Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы: функциональные, иммунологические особенности, прогнозирование / С.А. Бабанов, А.Г. Байкова, Л.А. Стрижаков, А.С. Агаркова // Врач. – 2022. – Т. 33. – № 2. – С. 50-55. (ВАК).**

#### **Патенты и рационализаторские предложения:**

1. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ № 2018615713 «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» от 15.05.2018 / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов, Д. С. Будащ.

2. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ № 2018661323 «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» от 05.09.2018 / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов, Д. С. Будащ, М. Ю. Вострокнутова, Д. Г. Богуславский.

3. Удостоверение на рац. предложение № 391 «Оценка качества жизни и психологического статуса при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы» / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов, Д.С. Будащ. – Выдано ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 18.12.2017.

4. Удостоверение на рац. предложение № 392 «Способ снижения трудоёмкости регистрации параметров внешнего дыхания и повышения безопасности проводимой процедуры» / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов, Д. С. Будащ. – Выдано ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 27.12.2017.

5. Удостоверение на рац. предложение № 394 «Программа ранней диагностики, прогнозирования и профилактики профессиональных заболеваний лёгких» / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов, Д. С. Будащ, Р. А. Бараева. – Выдано ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 18.01.2018.