

5. IEEE 1528–2013. IEEE Recommended Practice for Determining the Peak Spatial-Average Specific Absorption Rate (SAR) in the Human Head from Wireless Communications Devices: Measurement Techniques. New York, The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc.; 2013.
6. Savin B.M. The problem of hygienic regulation of electromagnetic radiation of radio frequencies at the present stage. V kn.: *Methodological issues of hygienic regulation of electromagnetic radiation in the radio frequency range*. Moscow: NII GTiPZ AMN SSSR; 1979: 12–42 (in Russian).
7. Shtemler V.M., Kolesnikov S.V. Features of the interaction of electromagnetic fields with bioobjects. V kn.: *Results of science and technology. Human and animal physiology. T. 22. Biological effect of electromagnetic radiation*. Moscow: VINITI; 1978: 9–67 (in Russian).
8. Kudryashov Yu.B., Perov Yu.F., Rubin A.B. *Radiation Biophysics: Radio Frequency and Microwave Electromagnetic Radiation*. Moscow: FIZMATLIT; 2008 (in Russian).
9. Kuznecov A.N. *Biophysics of electromagnetic effects: (Basics of dosimetry)*. Moscow: E' nergoatomizdat; 1994 (in Russian).
10. Nikonova K.V., Savin B.M. Hygienic substantiation of approaches to rationing. In: *Methodological issues of hygienic regulation of electromagnetic radiation in the radio frequency range*. Moscow: NII GTiPZ AMN SSSR; 1979: 43–59 (in Russian).
11. Karpov V.N., Galkin A.A., Davy`dov B.I. Some aspects of dosimetry in the study of the biological effects of non-ionizing electromagnetic radiation. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya medicina*. 1984; 18(2): 7–22 (in Russian).
12. Derni K.X. Human and Animal Models Applied to Electromagnetic Dosimetry: A Review of Analytical and Numerical Methods. *TIIE`R*. 1980; 68(1): 31–9 (in Russian).
13. Tyazhelova V.G., Tyazhelov V.V., Akoev I.G. The problem of determining its equivalent intensity of chronic electromagnetic radiation of humans and laboratory animals. *Izvestiya Akademii nauk SSSR. Seriya biologicheskaya*. 1984; 3: 418–27 (in Russian)
14. Durney C.H., Massoudi H., Iskander M.F. *Radiofrequency Radiation Dosimetry Handbook, 4th Edition (Report TR-85-73)*. Brooks Air Force Base, TX: USAF School of Aerospace Medicine; 1986. Available at: <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a180678.pdf>
15. Davy`dov B.I., Tixonchuk B.C., Antipov V.V. Biological effect, rationing and protection from electromagnetic radiation. Moscow: E' nergoatomizdat; 1984 (in Russian).
16. Tyazhelova V.G. The time factor in determining its equivalent radiation conditions for humans and laboratory animals. *Radiobiologiya*. 1981; 21(5): 791–5 (in Russian).
17. Dumanskij Yu.D., Ivanov D.S., Karachev I.I. The problem of hygienic regulation of the electromagnetic field, taking into account the specific features of the organism and the time of action of the factor. *Gigiena i san*. 1986; 12: 15–7 (in Russian).

Поступила 14.11.2018

УДК 616–057:616.24:616–056.52

Кузьмина Л.П.^{1,2}, Хотулева А.Г.^{1,2}

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Буденного, 31, Москва, Россия, 105275;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, 8/2, Москва, Россия, 119991

Введение. Метаболический синдром (МС) в настоящее время рассматривается как междисциплинарная медицинская проблема, что обусловлено широкой его распространенностью и взаимосвязью с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2 типа. Представляет интерес изучение сочетания МС и бронхолегочных заболеваний в связи с общностью патогенетических механизмов.

Цель — оценить актуальность изучения МС у больных профессиональными заболеваниями (ПЗ) органов дыхания и возможность использования молекулярно-генетических и биохимических показателей для оценки риска развития сочетания профессиональной бронхолегочной патологии и метаболических нарушений.

Материалы и методы. Проанализированы результаты общеклинического обследования 257 пациентов с профессиональной бронхолегочной патологией. У пациентов с профессиональной бронхиальной астмой (ПБА) дополнительно определяли уровень лептина в сыворотке крови и полиморфизмы генов системы регуляции воспалительного процесса (интерлейкины–4, 6, 10, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок (СРБ), рецептор лептина).

Результаты и обсуждение. МС выявлен у 58,7% больных ПБА, у 44,1% лиц с профессиональным хроническим бронхитом, у 48,6% лиц с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и у 38,7% больных пневмокозиозом (ПК). Выявлена ассоциация компонентов МС с показателями функции внешнего дыхания. Подтверждена роль полиморфизмов Gln223Arg гена рецептора лептина и C3872T гена СРБ в развитии лептинорезистентности. Выявлено, что генотип CC (C174G) гена ИЛ–6 повышает риск развития МС в 2,5 раза (OR=2,507, 95% CI=1,045–6,017), наличие трех и более полиморфизмов генов цитокинов повышает необходимость использования системных глюкокортикостероидов для контроля ПБА в 2,4 раза (OR=2,449, 95% CI=1,127–5,324).

Выводы: Мероприятия, направленные на профилактику развития метаболических нарушений у работающих в контакте с промышленным аэрозолем, являются в то же время и мерами по снижению риска развития бронхолегочной патологии и мерами профилактики прогрессирования имеющихся заболеваний. Использование информативных клинико-лабораторных

маркеров позволит оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия с учетом индивидуальных особенностей организма.

Ключевые слова: профессиональные заболевания; бронхолегочная патология; метаболический синдром; ожирение; профилактика; биомаркеры; оценка риска; генетический полиморфизм

Для цитирования: Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г. Метаболический синдром при профессиональных заболеваниях органов дыхания. *Мед. труда и пром. экол.* 2018. 12: 8–13. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-12-8-13>

Для корреспонденции: Хотулева Анастасия Григорьевна, ст. науч. сотр. лаб. медико-биологич. иссл. клиники ФГБНУ «НИИ МТ», преп. каф. мед. труда, авиац., космич. и водолазн. медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: hotuleva_an@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lyudmila P. Kuzmina^{1,2}, Anastasia G. Khotuleva^{1,2}

METABOLIC SYNDROME IN OCCUPATIONAL RESPIRATORY DISEASES

¹Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budennogo Ave., Moscow, Russia, 105275;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/1, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991

Introduction. Metabolic syndrome (MS) is currently considered as an interdisciplinary medical problem, which is due to its wide prevalence and interrelation with the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. It is of interest to study the combination of MS and respiratory diseases due to their common pathogenetic mechanisms.

Objective is to assess an importance of studying MS in patients with occupational respiratory diseases and a possibility of using laboratory parameters as risk markers for developing occupational respiratory diseases and metabolic syndrome combination.

Materials and methods. The results of examination of 257 patients with occupational bronchopulmonary pathology were analyzed. Additional tests in patients with occupational asthma (OA) included levels of serum leptin and polymorphisms of inflammatory process regulation genes (interleukins-4, 6, 10, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein (CRP), leptin receptor).

Study results and discussion. MS was detected in 58.7% of patients with occupational bronchial asthma (OA), in 44.1% of patients with occupational chronic bronchitis, in 48.6% of patients with occupational COPD, and in 38.7% of patients with pneumoconiosis. MS components appeared to be associated with respiratory function parameters. Role of Gln223Arg polymorphisms of leptin receptor gene and C3872T of CRP gene in development of leptin resistance has been confirmed. Findings are that genotype CC (C174G) of IL-6 gene gets 2.5-fold increase of MS development risk (OR=2.507, 95% CI=1.045–6.017), the presence of three or more cytokine gene polymorphisms 2.4 times increases the need to use systemic steroids to control OA (OR=2.449, 95% CI=1.127–5.324).

Conclusion. Measures aimed to prevent the development of metabolic disorders in workers exposed to industrial aerosol are at the same time measures to reduce the risk of developing respiratory diseases and to prevent progression of existing diseases. Using informative laboratory markers can optimize treatment and preventive measures, taking into account the individual characteristics of the organism.

Key words: occupational diseases; lung diseases; metabolic syndrome; obesity; prevention; biomarkers; risk assessment; genetic polymorphism

For citation: Kuzmina L.P., Khotuleva A.G. Metabolic syndrome in occupational respiratory diseases. *Med. truda i prom. ecol.* 2018. 12: 8–13. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-12-8-13>

For correspondence: Anastasia G. Khotuleva, senior researcher of Laboratory of Medical and Biological Research of Clinic, IRIOH; lecturer, Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: hotuleva_an@mail.ru

Sponsorship: The study had no sponsorship.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Распространенность МС, представляющего собой комплекс патогенетически взаимосвязанных обменных нарушений — абдоминальное ожирение, повышение артериального давления, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, по данным ряда крупных эпидемиологических исследований составляет от 20 до 45% [1]. Выделение МС в отдельную патологию имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующей терапии можно добиться уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — наличие МС выступает в качестве основной причины высокого кардиометаболического риска, объединяющего риски сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа, являющихся основными причинами повышенной смертности населения индустриально развитых стран.

Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение, главный компонент МС, как неинфекцион-

ную эпидемию XXI века. По данным ВОЗ, более 1,5 млрд людей в мире страдают избыточным весом, что приводит к более тяжелому течению хронических бронхолегочных заболеваний и является важным фактором риска прогрессирования СД, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии. При этом даже незначительный избыток массы тела запускает метаболические нарушения в организме.

В России более 60% населения имеет избыточную массу тела, а около 26% страдает ожирением [2]. Избыточной массой тела и ожирением обусловлено 44% случаев СД 2 типа, 23% случаев ишемической болезни сердца и от 7 до 41% случаев некоторых видов рака [3]. Риск этих неинфекционных заболеваний повышается с увеличением индекса массы тела (ИМТ). При развитии МС наблюдается 5-кратное увеличение риска СД 2 типа и 2-кратное повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение последующих 5–10 лет. Кроме того, у пациентов с МС в 2–4

раза увеличивается риск инсульта, в 3–4 раза — инфаркта миокарда, в 2 раза повышается риск смерти от этих заболеваний по сравнению с пациентами без МС вне зависимости от анамнеза сердечно-сосудистых событий [4].

Получены данные о том, что ожирение, являющееся главным компонентом МС, можно рассматривать как потенциальный фактор риска развития некоторых профессиональных и производственно-обусловленных патологий: профессиональной астмы, вибрационной болезни, скелетно-мышечных заболеваний, сердечно-сосудистой патологии и др. [5]. Установлено, что ожирение может модифицировать формирование иммунного ответа на воздействие производственных аллергенов [5]. При исследовании развития астмы у некоторых профессиональных групп было показано, что повышенная масса тела является независимым прогностическим фактором риска развития ПБА среди парикмахеров [6].

Кроме традиционных компонентов МС в его составе изучается патология бронхолегочной системы, которая представлена синдромом обструктивного апноэ сна, гиповентиляционным синдромом, гиперреактивностью бронхов, пневмонией, легочной гипертензией [7]. Абдоминальное отложение жира влияет на функцию дыхательной системы посредством механических факторов и нарушения обменных процессов вследствие ожирения [8]. В литературе достаточно широко освещен вопрос о нарушении функции внешнего дыхания при абдоминальном ожирении [9,10] даже при отсутствии бронхолегочных заболеваний.

В последнее время все больше внимания уделяется взаимодействию метаболических нарушений и бронхолегочных заболеваний, так как МС и СД с одной стороны, нарушению бронхиальной проходимости и снижение легочной функции с другой могут взаимно потенцировать друг друга [11,12]. Проблема коморбидной патологии является актуальной в связи с широкой ее распространенностью, в среднем среди пациентов составляет 78,6% [13]. Коморбидность утяжеляет состояние больного, ухудшает прогноз, приводит к полипрагмазии, увеличивает сроки госпитализации и расходы на лечение, способствует инвалидизации, препятствует проведению реабилитационных мероприятий [14,15]. При этом, несмотря на постоянное совершенствование технологических процессов, у работников современных отраслей промышленности сохраняется высокий риск развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний органов дыхания, что требует оптимизации патогенетически обоснованной системы профилактических мероприятий.

Цель исследования — оценить актуальность изучения МС у больных ПЗ органов дыхания и возможность использования молекулярно-генетических и биохимических показателей для оценки риска развития сочетания профессиональной бронхолегочной патологии и метаболических нарушений.

Материалы и методы. Проанализированы результаты общеклинического обследования 257 пациентов клиники

ФГБНУ «НИИ МТ» (124 женщины и 133 мужчины) в возрасте 55,7±9,3 года (от 32 до 69 лет) с установленным диагнозом ПЗ органов дыхания, среди которых были выделены группы больных с ПБА, с профессиональным хроническим бронхитом (ХБ), с ХОБЛ и с пневмококиозом (ПК).

Обследованные больные ПБА представлены различными профессиональными группами, среди которых присутствовали работники строительной отрасли (24,5%), в основном маляры-штукатуры, сварщики (14,8%), работники металлургической промышленности (14,2%), медицинские и фармацевтические работники (11,6%) и другие. Профессиональный состав обследованных с профессиональными ХБ и ХОБЛ в основном представлен работниками литейных цехов (39,4%), горнорабочими (29,6%) и сварщиками (18,3%). Группа больных ПК представлена работниками литейных цехов (45,2%), горнорабочими (22,6%) и работниками стекольного производства (22,6%).

Биохимические показатели состояния углеводного (глюкоза) и липидного (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП (липопротеины высокой плотности), ЛПНП (липопротеины низкой плотности)) обменов определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Группе пациентов с ПБА проведены дополнительные лабораторные исследования. Уровень инсулина определялся в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Monobind (США); проводился подсчет индекса НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: Индекс НОМА-IR = (Инсулин натошак x глюкоза натошак) / 22,5.

В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определялись уровень СРБ как маркера системного воспаления (наборы ООО «ХЕМА», Россия) и уровень лептина (наборы Diagnostics Biochem, Канада) для оценки секреторной активности жировой ткани.

Для выявления факторов индивидуального риска развития и тяжелого течения коморбидности ПБА и МС проведено исследование полиморфизмов генов системы регуляции воспалительного процесса, которые могут определять генетическую предрасположенность как к развитию ПБА, так и МС (табл. 1). Для исследования полиморфизмов генов ИЛ-6 и СРБ использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации, для полиморфизмов генов ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО-α — метод ПЦР «в режиме реального времени» с флуоресцентной детекцией накопления продуктов амплификации, применялись наборы реагентов ООО НПФ «Литех».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 13.2. Применялись параметрические и непараметрические методы. Анализ различий между группами по качественным

Таблица 1

**Проведенные молекулярно-генетические исследования
Molecular genetic studies performed**

Ген	Полиморфизм	Влияние на ПБА	Влияние на МС
Интерлейкин 4 (ИЛ-4)	C589T	Регуляция иммунного и воспалительного ответа	
Интерлейкин 6 (ИЛ-6)	C174G		
Интерлейкин 10 (ИЛ-10)	G1082A		
Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α)	G308A		
СРБ	C3872T	Регуляция воспалительного процесса	
Рецептор лептина (LEPR)	Gln223Arg	Провоспалительное действие	Ожирение, гиперинсулинемия



Рисунок. Структура метаболического синдрома по клиническим формам у обследованных больных
Figure. Structure of metabolic syndrome by clinical types in the patients examined

Примечания: АО — абдоминальное ожирение, АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипидемия, НУО — нарушения углеводного обмена.

признакам проводился с использованием критерия хи-квадрат, связь между фактором риска и исходом оценивалась по показателю отношения шансов (OR), рассчитанному с 95%-ным доверительным интервалом (CI).

Результаты и обсуждение. МС, определяемый по критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005 г.), выявлен у 58,7% больных ПБА, у 44,1% лиц с профессиональным ХБ, у 48,6% лиц с профессиональной ХОБЛ и у 38,7% больных ПК. При этом достоверно чаще (в 81,6% случаев) МС встречается в группе больных ПБА строительных профессий, что может быть обусловлено спецификой воздействующих факторов и свидетельствует о высоком риске развития коморбидности ПБА и МС в данной профессиональной группе. В исследовании Байдиной С.В. и соавторов [16] показано, что профессиональное воздействие ароматических углеводородов увеличивает риск развития МС — этиологический вклад бензола и толуола в развитие МС составляет 4,62%. Таким образом, воздействие бензола и толуола может способствовать развитию МС и у работающих в строительстве (маляры, штукатурки и др.) в связи с их контактом с растворителями.

При исследовании структуры МС у обследованных лиц выявлена высокая частота четырехкомпонентного МС, ассоциированного с более тяжелым течением бронхолегочной патологии: при ПБА — в 40,7% случаев, при профессиональных ХБ и ХОБЛ — в 33,3%, при ПК — в 16,7% (рис.).

При анализе корреляционных взаимосвязей компонентов МС с функциональными показателями при ПБА показано, что наиболее выраженную ассоциацию со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) имеет повышение уровня глюкозы ($r = -0,428, p < 0,001$), также корреляционные взаимосвязи выявлены и с уровнем гиперхолес-

теринемии (коэффициент корреляции ОФВ1 с уровнем холестерина $r = -0,217, p < 0,01$), что подтверждает ассоциацию метаболических нарушений углеводного и липидного обмена с более тяжелым течением ПБА. При этом обращает на себя внимание то, что корреляция ОФВ1 с уровнем глюкозы наиболее выражена при сочетании ПБА с МС, а корреляция ОФВ1 с уровнем холестерина — при ПБА без МС.

При профессиональном ХБ наиболее сильные корреляции с показателями функции внешнего дыхания, характеризующими степень нарушений бронхиальной проходимости, имеет показатель ИМТ (корреляция с ОФВ1 $r = -0,464, p < 0,05$), а при ПК — уровень гликемии (корреляция с ОФВ1 $r = -0,374, p < 0,05$).

При сочетании ПБА и МС тяжелое течение ПБА диагностируется в 2,25 раза чаще (OR=2,254, 95% CI=1,028–4,941). Также в группе с ПБА и МС в 2,6 раза выше риск развития дыхательной недостаточности 2–3 степени (OR=2,640, 95% CI=1,348–5,171). Это подтверждает данные о том, что наличие МС усугубляет течение БА, при этом в связи с наличием общих патогенетических механизмов МС можно рассматривать и как фактор риска развития профессиональной бронхолегочной патологии, и как коморбидную патологию, отягощающую течение уже имеющегося заболевания легких.

Учитывая наличие ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена с более тяжелым течением профессиональной бронхолегочной патологии, в медицине труда представляется актуальным использование современных маркеров метаболической активности жировой ткани, имеющих значение как в формировании метаболических нарушений, так и в развитии и прогрессировании заболеваний легких.

Одним из гормонов жировой ткани, обладающих провоспалительным действием, является лептин. При ПБА выявлена гиперлептинемия [17], что может иметь клиническое значение, так как лептин может участвовать в патогенезе ПБА как благодаря его прямому действию на эпителий бронхов, что приводит к гиперреактивности бронхов, так и способности потенцировать воспаление дыхательных путей в связи с его провоспалительным действием.

Анализ полученных результатов исследования лептина у больных ПБА показал, что уровень лептина коррелирует с индексом ИР вне зависимости от ИМТ (табл. 2), в связи с чем повышение уровня лептина является информативным показателем ИР, одного из основных патогенетических механизмов МС. При этом выявлено, что повышение уровня лептина предшествует развитию ИР. В ряде исследований показано, что гиперлептинемия может индуцировать ИР [18], в связи с чем можно заключить, что высокий уровень лептина является фактором риска развития и предиктором ИР. Также обнаружена ассоциация повышения уровня лептина с более тяжелым течением ПБА независимо от нали-

Таблица 2

Корреляция маркеров метаболического синдрома с НОМА-ИР у больных ПБА в зависимости от наличия ожирения
Correlation of metabolic syndrome markers with HOMA-IR in occupational bronchial asthma patients in dependence on obesity

Группа	Коэффициент корреляции с ИМТ	Коэффициент корреляции с лептином
Все больные ПБА	0,472*	0,623*
с нормальной массой тела	0,007	0,548**
с избыточной массой тела	0,030	0,343**
с ожирением	0,194	0,407***

Примечания: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,05$.

чия МС, в связи с чем лептин может использоваться для оценки провоспалительной активности жировой ткани с целью прогноза риска развития СД 2 типа и более тяжелого течения ПБА.

При этом развитие лептинорезистентности и гиперлептинемии может быть генетически детерминировано. Полиморфизм гена рецептора лептина приводит к лептинорезистентности, что является фактором риска развития ожирения [19]. На примере обследования пациентов с ПБА показано, что наличие генотипа Gln/Gln гена рецептора лептина повышает риск развития ожирения у женщин в 2,9 раза (OR=2,932, 95% CI=1,031–8,334).

Показано, что генотип TT (C3872T) SRB ассоциирован с более высоким уровнем лептина: у женщин с генотипом TT SRB достоверно выше уровень лептина — 64,4 (51,8; 132,1) нг/мл, чем у женщин с генотипами CC и CT — 39,0 (24,1; 88,0) нг/мл, что согласуется с исследованиями, подтверждающими наличие молекулярных механизмов взаимосвязи SRB и лептина [20] и подчеркивает информативность исследования лептина в качестве воспалительного маркера.

Нарушение про- и противовоспалительного статуса тесно связано не только с поддержанием местного воспалительного процесса в стенке бронхов, но и с изменениями общей иммунологической реактивности, развитием метаболических нарушений (ожирение, МС, СД 2 типа) и другими клиническими проявлениями, в связи с чем генетический полиморфизм системы регуляции воспалительного процесса может иметь значение в развитии коморбидности профессиональной бронхолегочной патологии и МС.

Генетическое тестирование в досимптоматический период дает возможность оптимизировать оценку риска развития заболевания и разработать меры профилактики с учетом индивидуальных особенностей организма. При этом, учитывая феномен плейотропии генов, т. е. способность одного гена влиять на несколько фенотипических признаков, определенный маркер может исследоваться для оценки риска развития широкого круга патологий.

Решающая роль в развитии воспалительной реакции бронхов принадлежит цитокиновой системе. Показано, что аллель С гена ИЛ–6 является фактором риска развития коморбидности ПБА и МС [17]. Так, генотип CC гена ИЛ–6 (полиморфизм C174G) повышает риск развития МС в 2,5 раза (OR=2,507, 95% CI=1,045–6,017), СД 2 типа — в 2,9 раза (OR=2,867, 95% CI=1,191–6,9), при этом также показана ассоциация данного полиморфизма с более тяжелым течением ПБА.

Выявлена ассоциация наличия аллели Т полиморфизма C589T гена интерлейкина–4 с активизацией аллергического ответа при развитии ПБА, в связи с чем исследование данного полиморфного варианта наиболее информативно у работающих в контакте с веществами сенсибилизирующего действия. Также показано наличие ассоциации этого полиморфизма с гипергликемией и гиперхолестеринемией, что подтверждает данные об участии ИЛ–4 в патогенезе нарушений углеводного и липидного обменов [21,22].

При исследовании полиморфизмов G1082A гена интерлейкина–10 и G308A гена фактора некроза опухоли-альфа выявлено наличие ассоциации этих полиморфизмов с более тяжелым течением ПБА, но не с компонентами МС, в связи с чем данные маркеры можно использовать для прогнозирования тяжести течения ПБА, но не для оценки риска развития коморбидности ПБА и МС.

При исследовании ассоциации сочетания нескольких полиморфизмов генов про- и противовоспалительных ци-

токинов с клиническими особенностями ПБА показано, что наличие трех и более полиморфизмов генов цитокинов повышает необходимость использования системных глюкокортикостероидов (СГКС) для контроля ПБА в 2,4 раза (OR=2,449, 95% CI=1,127–5,324), что может быть связано с формированием фенотипа провоспалительной направленности у данной группы больных в связи с нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов. При этом применение СГКС является фактором риска развития метаболических нарушений [23,24].

Выявленные информативные генетические маркеры провоспалительного фенотипа можно использовать для оценки риска развития и прогноза течения сочетания ПБА и МС с целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма. Разработка и внедрение в практическое здравоохранение мероприятий по прогнозированию, выявлению ранних признаков метаболических нарушений позволит качественным образом изменить его неблагоприятные последствия.

Решение задачи по сокращению уровня смертности населения трудоспособного возраста включает в себя сокращение уровня смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы за счет создания комплексной системы профилактики факторов риска, ранней диагностики с применением передовых технологий, внедрения образовательных программ, направленных на предупреждение развития указанных заболеваний.

В рекомендациях ВОЗ и European Network по профилактике на рабочем месте отмечается необходимость проведения мероприятий, направленных на коррекцию поведенческих факторов риска (в том числе ожирения), предложены подходы к их планированию и реализации. Имеются доказательства того, что рабочие лучше придерживаются комплекса профилактических мероприятий на служебном месте, когда он направлен и на профессиональные, и на непрофессиональные факторы риска нарушений здоровья [25,26].

При этом использование информативных клинико-лабораторных показателей может позволить объективизировать выделение групп высокого риска развития метаболических нарушений среди работающих на основе оценки генетической предрасположенности. При последующем обследовании лиц групп высокого риска в комплекс динамического обследования необходимо включать клинико-лабораторные показатели для выявления ранних признаков метаболических нарушений с целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий с учетом метаболического статуса организма.

Выводы:

1. Учитывая связь избыточной массы тела и метаболических нарушений с восприимчивостью к воздействию вредных производственных факторов, профилактика профессиональной, производственно-обусловленной патологии и МС должна включать создание комплексной системы профилактики, ранней диагностики с применением передовых технологий, внедрения образовательных программ.

2. Мероприятия, направленные на профилактику развития метаболических нарушений у работающих в контакте с промышленным аэрозолям, являются мерами по снижению риска развития бронхолегочной патологии и профилактики прогрессирования уже имеющихся заболеваний, что определяет актуальность разработки комплексных программ профилактики на рабочих местах.

3. Включение в комплекс профилактических мероприятий определения информативных клинико-лабораторных

маркеров позволит оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия с учетом индивидуальных особенностей организма.

4. Оценка генетических факторов риска позволит разрабатывать персонализированный план профилактических мероприятий с проведением углубленного обследования лиц из группы высокого риска с целью раннего выявления заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES

пп. 1,4–7,9,10,14,18–26)

2. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения. *Русский медицинский журнал*. 2015; 26: 1534–7.

3. Морбидное ожирение. Под ред. акад. РАН И.И. Дедова. М.: МИА; 2014.

8. Бойков В. А., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Староойтова Е.А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (1): 86–92.

11. Чернявская Г. М. Сочетанная патология в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2003; 3: 23–5.

12. Яковлева О.Я., Жамба А.О., Мазур Ю.В. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии. *Рациональная фармакотерапия*. 2008; 1 (06): 64–7.

13. Верткин А.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Леч. врач*. 2013; 6: 66–9.

15. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Метаболический синдром и бронхиальная астма. М.: «Спутник+»; 2011.

16. Байдина А.С., Алексеев В.Б., Носов А.Е., Шириккина Е.А. Оценка риска развития метаболического синдрома как предиктора кардиоваскулярной патологии у работников предприятия нефтедобычи. *Анализ риска здоровью*. 2013; 4: 70–6.

17. Хотулева А.Г., Кузьмина Л.П. Биомаркеры системного воспаления в патогенезе синдрома профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома. *Мед. труда и пром. экол*. 2016; 7: 39–43.

REFERENCES

1. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2014; 43 (1): 1–23.

2. Kry'sanova V.S., Zhuravleva M.V., Serebrova S.Yu. The social and economic significance of overweight and obesity in the Russian Federation. The main approaches to the treatment of obesity. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2015; 26: 1534–7 (in Russian).

3. Morbid obesity. ed. Acad. RAS I.I. Dedov. Moscow: MIA; 2014 (in Russian).

4. Kaur J.A comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*. 2014. doi. org/10.1155/2014/943162.

5. Schulte P.A., Wagner G.R., Ostry A., Blanciforti L.A., Cutlip R.G., Krajnak K.M. et al. Work, obesity, and occupational safety and health. *Am. J. Public. Health*. 2007; 97 (3): 428–36.

6. Rémen T., Acouetey D.S., Paris C., Hannhart B., Poussel M., Chenuel B. et al. Diet, occupational exposure and early asthma incidence among bakers, pastry makers and hairdressers. *BMC Public Health*. 2012; 12: 387.

7. Murugan A.T., Sharma G. Obesity and respiratory diseases. *Chron. Respir. Dis*. 2008; 5 (4): 233–42.

8. Bojkov V.A., Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Starooytova E.A. The state of respiratory function in obese patients. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2013; 12 (1): 86–92 (in Russian).

9. Leone N., Courbon D., Thomas F., Bean K., Jégo B., Leynaert B. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179 (6): 509–16.

10. Salome C.M., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 108 (1): 206–11.

11. Chernyavskaya G.M. Combined pathology in the clinic of internal diseases. *Klinicheskaya medicina*. 2003; 3: 23–5 (in Russian).

12. Yakovleva O.Ya., Zhamba A.O., Mazur Yu.V. Comorbidity of bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Racional'naya farmakoterapiya*. 2008; 1 (06): 64–7 (in Russian).

13. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Lech. vrach*. 2013; 6: 66–9 (in Russian).

14. Boyd C.M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance. *JAMA*. 2005; 294 (6): 716–24.

15. Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. Metabolic Syndrome and Bronchial Asthma. Moscow: «Sputnik+»; 2011 (in Russian).

16. Bajdina A.S., Alekseev V.B., Nosov A.E., Shirinkina E.A. Evaluation of the risk of developing metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular pathology among employees of an oil production enterprise. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; 4: 70–6 (in Russian).

17. Khotuleva A.G., Kuzmina L.P. Inflammatory biomarkers in the pathogenesis of nosological syntropy of occupational asthma and metabolic syndrome. *Med. truda i prom. ekol*. 2016; 7: 39–43 (in Russian).

18. Zoico E., Di Francesco V., Mazzali G., Vettor R., Fantin F., Bissoli L. et al. Adipocytokines, fat distribution, and insulin resistance in elderly men and women. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2008; 56 (9): 1768–9.

19. Harris R.B. Leptin — much more than a satiety signal. *Annu. Rev. Nutr*. 2000; 20: 45–75.

20. Hribal M.L., Fiorentino T.V., Sesti G. Role of C Reactive Protein (CRP) in Leptin Resistance. *Curr. Pharm. Des*. 2014; 20 (4): 609–15.

21. Kang K., Reilly S.M., Karabacak V., Gangl M.R., Fitzgerald K., Hatano B. et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell. Metab*. 2008; 7: 485–95.

22. Tsao C.H., Shiau M.Y., Chuang P.H., Chang Y.H., Hwang J. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis. *Journal of Lipid Research*. 2014; 55: 385–97.

23. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J., Monane M., Mogun H., Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch. Intern. Med*. 1994; 154: 97–101.

24. Delaunay F., Khan A., Cintra A., Davani B., Ling Z.C., Andersson A. et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J. Clin. Invest*. 1997; 100: 2094–8.

25. Sorensen G., Barbeau E., Stoddard A., Hunt M., Kaphingst K., Wallace L. Promoting behavior change among working-class, multiethnic workers: results of the healthy directions — small business study. *Am. J. Public. Health*. 2005; 95: 1389–95.

26. Sorensen G., Barbeau E.M. Integrating occupational health, safety and worksite health promotion: opportunities for research and practice. *Med. Lav*. 2006; 97: 240–57.

Поступила 12.11.2018