

ГЛАВА 1. ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

О.С. Васильева, Л.А. Шпагина

CHAPTER 1. OCCUPATIONAL ASTHMA

Ol'ga S. Vasil'eva, Lyubov A. Shpagina

Профессиональная бронхиальная астма (ПБА), или т. н. астма на рабочем месте, является важнейшей проблемой в индустриально развитых странах. Уровень заболеваемости БА среди взрослого населения составляет ~ 360 млн чел., и ~ 25% ежегодных случаев связаны с профессиональной деятельностью [1–3]. Среди причин смертности от БА ~ 7% приходится на формы заболевания, связанные с условиями труда [4]. Работники, подвергающиеся постоянному воздействию профессиональных факторов, как правило, имеют неконтролируемую БА и вынуждены часто отсутствовать на рабочем месте, что существенно снижает производительность труда, принося социально-экономические потери [4–6]. Пациенты ПБА чаще других больных БА теряют временную и постоянную трудоспособность, используют перерывы в работе, страдают депрессией и имеют низкое качество жизни [7].

Каждый случай ПБА создает серьезные медико-социальные проблемы как для работника, так и для работодателя. Диагноз ПБА в работоспособном возрасте нередко приводит к прекращению карьерного роста и материальным затруднениям, что негативно сказывается на психосоматическом состоянии больного [5–7]. Статистика показателей заболеваемости и оценка социально-экономического бремени ПБА разнятся в зависимости от страны. Отсутствие единого стандарта не позволяет сравнивать частоту вновь выявленных случаев и определять распространенность заболевания в отдельных производственных отраслях. По заключению большинства экспертов, ПБА требует значительных финансовых затрат [8–10]. В связи с этим необходимы своевременное выявление предшественников заболевания и превентивные гигиенические и медико-социальные меры, позволяющие обеспечить переквалификацию больного и сохранить ему трудоспособность.

На протяжении длительного периода изучения ПБА предлагалось множество различных дефиниций. Классическим признано следующее определение: ПБА – это заболевание, характеризующееся гиперчувствительностью дыхательных путей и преходящим ограничением проходимости воздушного потока с развитием воспаления в ответ на экспозицию специфического агента (или в комбинации

с другими факторами), присутствующего на рабочем месте в виде пыли, газов, аэрозолей или веществ токсико-аллергенного действия. При этом подчеркнута, что заболевание не может быть вызвано другими причинными факторами вне рабочего места [7–10].

Как и БА, не связанная с работой, ПБА является гетерогенным заболеванием. Характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей с повторяющимися эпизодами затрудненного дыхания, свистящими хрипами в легких, удушьем, давящими болями в груди. Симптомы могут варьироваться по времени и интенсивности, сопровождаясь преходящей обратимой обструкцией. ПБА имеет несколько клинических и патогенетических вариантов (рис. 1). Основными ее фенотипами являются: аллергическая (от воздействия высоко- или низкомолекулярных аллергенов) и ирритантная БА. В последние годы, по согласованию международных экспертов, выделяют астму, агgravированную условиями труда (АА). К данной форме отнесены случаи, когда экспозиция производственных аллергенов может спровоцировать симптомы ранее существовавшей БА, прежде находящейся в состоянии устойчивой ремиссии. Под воздействием поллютантов на рабочем месте ухудшается течение неконтролируемой БА и возникает угроза развития астматического статуса [11–13]. Нормативно-правовая база РФ в области охраны здоровья трудящихся исключает прием больных БА на работу с неблагоприятными производственными условиями. Таким образом, АА фактически представляет собой врачебную ошибку. В одних случаях эта ошибка может быть объективно связана со сложностью клинического случая и недостаточностью данных об условиях труда на конкретном рабочем месте. В других ситуация больной намеренно скрывает свой статус, желая устроиться на работу. Определение вариантов ПБА также предложено в консенсусе Американского колледжа пульмонологов: «ПБА – заболевание, приобретенное впервые на рабочем месте. Возможен вариант БА, развитие которой относится к периоду детства или отдаленного прошлого, находящейся в состоянии устойчивой ремиссии и обострившейся под воздействием производственных факторов. Про-



Рис. 1. Клинические варианты бронхиальной астмы, вызванной условиями труда (по Baur X. et al., 2012 [1])
Примечание: БА – бронхиальная астма; RADS – синдром реактивной дисфункции дыхательных путей.

воцирующими факторами могут быть как высокомолекулярные вещества (> 10 КДа), вызывающие аллергическую БА, так и низкомолекулярные агенты, которые чаще приводят к ирритативной или неиммунной БА».

Ирритативная ПБА, или астма без латентного периода, имеет несколько фенотипов. Быстрое развитие в течение нескольких часов после одиночной экспозиции высокой концентрации раздражающего вещества – типичный вариант синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей (*reactive airway dysfunction syndrome* – RADS). К другим фенотипам относятся RADS от низких доз раздражающих веществ, ирритативная БА медленного развития или ирритативная БА с латентным периодом [14–15].

Эпидемиологические аспекты

Частота случаев ПБА и агенты, присутствующие в воздухе рабочей зоны, варьируют в сообщениях авторов из разных стран. Перекрестные исследования рабочих контингентов, подвергавшихся экспозиции аллергенов, свидетельствуют о большой вариативности первичных случаев ПБА. Неодинаковые показатели могут зависеть от различных географических условий и трудовой активности населения, а также от гетерогенности диагностических критериев и статистической обработки собранного материала [2, 3, 4, 6, 11, 12].

Общее число летальных случаев от ПБА в 2021 г. достигло ~ 34 000. В связи с тяжелой формой заболевания получили инвалидность 1 910 чел. Согласно данным канадских исследователей, из общего числа работников, заболевших БА и требующих в связи с этим материальной компенсации, ПБА была диагностирована у 39%. У большинства из них (67%) зарегистрирована ирритативная форма заболевания, вызванная чаще всего контактом с красками, растворителями, оксидом кальция, кислотами, аммонием, глутаральдегидом и паяльным дымом. Исследования, проведенные в последние годы в ряде индустриально развитых стран, продемонстрировали

возрастающий риск развития ПБА у работников клининговых компаний. Согласно анализу 3 634 случаев ПБА в штате Мичиган (США) за последние 30 лет, обусловленная экспозицией моющих средств заболеваемость выросла с 5 до 20% [6, 12, 13]. Обследование 394 пациентов с диагнозом ПБА в г. Сан-Паулу (Бразилия), показало сравнительную частоту заболевания среди работающих женщин, вызванного воздействием чистящих и моющих средств (38,5%), дыма от расплавленных пластических материалов (18,5%) и обработки металлических изделий (18,9%), а также контактом с изоцианатами (24,8%) [13, 16]. Согласно имеющимся данным, экспозиции на рабочем месте, приводящей к развитию БА, в большинстве случаев подвергаются художники-оформители, чистильщики, мойщики, плотники, мастера салонов красоты, медицинский персонал, работники пищевой промышленности. К факторам рабочей среды, связанным с высокой заболеваемостью и потерей трудоспособности, относятся изоцианаты, соли платины, паяльный дым, ангидриды кислот, латекс (5–50%).

Несомненно, большая роль в развитии болезни принадлежит таким факторам, как атопия, генетическая предрасположенность к легочным заболеваниям, табакокурение. По данным метаанализа 9 эпидемиологических исследований, добавочная доля популяционного риска БА, связанной с профессиональными аллергенами, составляет 16 (10–22%). Т. е. при гипотетическом исключении воздействия профессиональных этиологических факторов число случаев БА в популяции уменьшится на 16% [17]. В структуре профессиональной патологии в РФ обусловленная условиями труда БА составляет 10,36% при уровне заболеваемости 1,09 : 10 000 работающих [18].

Иммунная БА от воздействия аллергенов с высокой молекулярной массой является наиболее распространенной формой ПБА. Случаи заболевания с высокой частотой регистрируются среди лиц, работающих в контакте с органической пылью (растительной, животного происхождения), лабораторными животными, протеолитическими ферментами

и детергентами, зерновой, мучной и комбикормовой пылью. Так, по данным отечественных и зарубежных авторов, среди лиц, занятых обработкой зерна и зернопродуктов, ПБА встречается с частотой 7,5–12,8 случаев на 100 работающих, у животноводов и птицеводов – 4,5–13,8 случаев, у сельскохозяйственных работников, применяющих пестициды и удобрения, – 1,9–3,2 случаев на 100 работающих [19–22]. Распространенность ПБА при работе с волокнистой пылью в текстильной промышленности встречается у 1,0–4,6 чел., в производстве моющих средств – у 2,7–12,0 чел., среди пекарей, кондитеров и булочников – у 3,2–5,9 чел. на 100 работающих. В последние десятилетия значительно выросло число медицинских работников с БА, вызванной аллергенами латекса, которые содержатся в перчатках и других предметах из натурального каучука, – от 1,5 до 6,0 случаев на 100 чел. [23–30]. Не менее опасны для развития ПБА и химические вещества с низкой молекулярной массой – гаптены, которые, соединяясь с белком-конъюгантом в организме человека, представляют собой полный аллерген с высокой биологической активностью.

Частота случаев ПБА от воздействия низкомолекулярных веществ недостаточно изучена. Тем не менее ряд исследователей сообщают о цифрах 1,8; 3,9; 8,4 случаев заболевания на 100 работников, подверженных экспозиции формальдегида, изоцианатов, эпоксидных смол, полиуретанов, фенолов и др. В частности, изоцианаты вызывают развитие БА у 2–10% лиц, работающих с такими веществами, красный кедр и некоторые другие породы древесины – в 10% случаев [28–30]. Другие субстанции, например, глутаральдегид, моющие средства, персульфаты, являются причиной возникновения астматических реакций у 1,6–9,7% медработников и работников сферы бытовых услуг. Случаи развития острого RADS от экспозиции высоких доз раздражающих веществ регистрируются у 1,5–9,6% лиц, работающих в госпиталях [19, 20].

Частота случаев АА в структуре ПБА достигает 13–58%, по данным разных авторов. Исследования, проводимые среди больных БА, выявили 14% лиц, у которых достоверно снижались показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) во время работы по сравнению с базовыми значениями (до работы). На основании этого были сделаны заключения, что 21,5% от всех случаев БА агgravированы условиями труда [3, 13, 14, 26, 27].

В последние годы все чаще регистрируют случаи ПБА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), вызванные однородными производственными агентами. Это изоцианаты, алюминий, кадмий, металлы-аллергены, аммоний, зерновая пыль и различные виды волокнистой пыли, эндотоксины. Несмотря на то, что БА и ХОБЛ – заболевания с разными патофизиологическими механизмами, возможно одновременное присутствие постоянного и обратимого компонента бронхообструкции

у одного и того же работника. По данным зарубежных исследователей, атрибутивный риск развития ПБА и ХОБЛ почти одинаков и составляет ~ 15% [21, 23, 24].

Существуют и другие формы заболеваний дыхательных путей, которые рассматриваются отдельными авторами как варианты ПБА: эозинофильный бронхит, астмоподобные синдромы при работе с комбинированными аэрозолями (токсический синдром от органической пыли, алюминиевая БА), профессиональные риниты [12, 13, 19, 27, 31, 32].

Причинные факторы

На рабочих местах присутствуют ~ 600 агентов, вызывающих БА. Из них 400 индуцируют механизм, зависимый от иммуноглобулина (Ig) E [4, 6]. Симптомы ранее существовавшей БА могут ухудшаться при контакте с профессиональными агентами – сенсибилизаторами или ирритантами, а также в условиях воздействия неблагоприятного микроклимата, например низких температур и аэрополлютантов на рабочем месте.

Агенты, способные вызвать развитие или обострение ПБА, подразделяются на 2 основные группы: 1-я группа – вещества с высокой молекулярной массой; 2-я группа – агенты с низкой молекулярной массой [13, 14, 21, 22]. Сенсибилизирующие вещества с высокой (> 5 000 Да) молекулярной массой являются протеинами или гликопротеинами биологического происхождения. Вещества с низкой (< 5 000 Да) молекулярной массой представлены естественными или синтетическими химическими соединениями.

К 1-й группе относятся продукты животного, растительного и микробного происхождения, которые способны вызвать IgE-опосредованную аллергическую реакцию. К аллергенам животного происхождения относятся продукты жизнедеятельности млекопитающих (сельских, домашних и лабораторных животных), птиц, членистоногих (насекомых, клещей), рыб и рептилий. Широко известными аллергенами растительного происхождения являются зерно и мука (пшеница, рожь), бобовые (соя, кофе, перенница), цветы, специи, травы, овощи, фрукты, а также натуральный каучуковый латекс (*Hevea brasiliensis*), красный кедр (пикватиковая кислота), акация (растительный клей) [12, 13, 19, 31–36]. К этой же группе причисляют споры и мицелий грибов, бактерии и другие микробиологические агенты, которые могут обсеменять продукты питания или корм, увлажнители воздуха, кондиционеры. Особой категорией высокоаллергенных веществ микробиологического происхождения являются ферменты (протеазы, амилаза и др.), которые все шире используются при изготовлении промышленных и бытовых товаров (детергентов, очистительных средств, комбикормов, фармацевтических средств и т. д.) [23, 24, 37–40].

Во 2-ю группу входят агенты с низкой молекулярной массой, вызывающие развитие ПБА. Известно,

что сенсibilизация низкомолекулярными веществами происходит в результате связывания гаптеннов с белками хозяина и последующими иммунологическими реакциями. Однако точный механизм этого процесса до сих пор не изучен до конца: в частности, не всегда удается установить участие IgE-антител в развитии БА. Вещества с низкой молекулярной массой являются высокореактивными электрофильными соединениями, которые способны связываться с гидроксильными, тиоловыми и аминогруппами белков дыхательных путей. В европейских мультицентровых

исследованиях (2017–2022) на рабочих местах 635 чел. выявлены сенситизаторы высокой и низкой молекулярной массы, которые в > 70% случаев явились причинной развития БА, установленной диагностически. Такими сенситизаторами оказались мука, изоцианаты, персульфаты, металлы-аллергены, латекс, древесная пыль, четвертичный аммоний и акрилаты [20, 21, 31, 41]. Наиболее распространенные агенты, вызывающие ПБА, представлены в табл. 1.

Перечень химических веществ, способных вызвать ПБА, постоянно увеличивается с внедрением

Таблица 1. Специфические агенты, вызывающие аллергию и профессиональную бронхиальную астму

Агенты	Профессии группы риска
Злаковые культуры (зерно), мука, почвенно-зерновая пыль, удобрения, ядохимикаты	Работники зерноскладов, элеваторов, мелькомбинатов, хлебопекарен, механизаторы, землекопы, работники комбикормовых предприятий, растениеводы
Белки животных (пух, перо, перхоть, шерсть, экскременты, эпидермис), комбикорма, индол, скатол, аммиак	Коневоды, животноводы, птицеводы, лица, работающие с лабораторными животными, ветеринары
Энзимы (α -амилаза), ферменты, детергенты, белково-витаминные концентраты, грибы рода <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> и др.	Булочники-кондитеры, пекари, фармацевты, работники производства моющих средств, микробиологическая промышленность
Клеи, красители, лак	Изготовители фурнитуры мебели, полов, маляры, красильщики, художники
Латекс, антибиотики, метилдопа, сальбутамол, циметидин, сульфатиозол, изделия из поливинилхлорида	Медработники, фармацевты, работники резиновой и медицинской промышленности
Морепродукты, рыбо-костная мука, моллюски	Рыбаки, переработчики и изготовители морепродуктов
Изоцианаты, формальдегид, полиуретаны, акрилаты, эпоксидная смола, хлорацетамид	Работники художественных промыслов, обработчики искусственной кожи красителями, паркетчики, полотеры и др.
Древесная пыль, древесные опилки, пликатиновая кислота, мхи и лишайники	Пилорамщики, деревообработчики, лесники, мебельщики, строители
Ангидриды кислот	Работники производства и потребления изделий из поливинилхлорида, упаковщики пищевой и другой продукции, работающие с эпоксидными смолами
Хлорамин-Т и другие хлорсодержащие органические вещества	Санитары, уборщики, мойщики, дезинфекторы
Волокнистая пыль (хлопок, лен, пенька), синтетические волокна, красители	Текстильная промышленность, работники художественного промысла
Персульфат	Парикмахеры
Соли платины, ванадия, никеля, хрома, кобальта, бериллия	Работники, занятые в металлургии и металлообработке
Эпоксидная смола, канифоль, полиуретаны, фенолы, аэрозоли металлов, фтористые соединения	Электромонтажники, электросварщики, сборщики радиодеталей, паяльщики
Кислоты: уксусная, серная, соляная	Работники художественного промысла, маляры, химики, лаборанты, паяльщики
Аммоний	Работники химической промышленности, производства синтетических материалов, парикмахеры
Хлор	Обработчики металлов, работники бассейнов, дезинфекторы, отбеливатели
Хлорпикрин	Служащие войск химической защиты, контактирующие с горчичным газом
Оксид кальция	Чистильщики одежды, мойщики посуды, санузлов
Дизельное топливо (бензапирен)	Водители большегрузного транспорта, работники автомастерских
Этиленоксид	Работники резиновой промышленности, производств полимерных соединений
Диоксид серы	Пожарные, кочегары, печники, шашлычники

новых технологий. Эта категория веществ представлена не только синтетическими соединениями, но также металлами и некоторыми природными агентами, представленными ниже [32, 33, 38].

Изоцианаты наиболее распространены в различных отраслях, используются для производства полиуретана, пластичных, гибких или жестких соединений, широко применяются в производстве изоляции, сидений, фурнитуры, подошв, ковровых основ, оболочки кабеля, изготовлении верхней одежды, клеев, в составе полиролей, красителей и прочей продукции [42]. Изоцианаты – доказанный (и хорошо изученный) этиологический фактор раздражающей ПБА, но возможно и развитие аллергической (гаптеновой) БА. Наибольший риск ПБА, вызванной изоцианатами, рассчитан для занятых в производстве и ремонте автомобилей и составляет 2,6% [43].

Ангидриды кислот, такие как фталиевый и триметиловый ангидрид, применяются при производстве эпоксидных смол, некоторых акрилатов и реактивных красок. Входят в состав поливинилхлорида, который широко используется в строительной, пищевой промышленности, в бытовых целях. Нами получены данные, что предварительное нагревание поливинилхлорида до 150–200 °С в целях его использования как оберточного материала для пищевых продуктов сопровождается выделением в зону дыхания работника фталатов и хлорсодержащих веществ, которые способны вызвать развитие ПБА как иммунного, так и неиммунного генеза.

Персульфаты, применяемые для осветления волос, являются частой причиной развития БА у парикмахеров.

Природные химические вещества, содержащиеся в деревьях, например в западном красном кедре (пикатиновая кислота), смоле сосны (канифоль), акации (растительный клей), которые широко используются в электротехнической промышленности при паяльных работах [44–46].

Некоторые металлические агенты: соли платины (используются при обработке драгоценных металлов), а также кобальт, хром и никель.

Агенты токсико-раздражающего действия (газы, пары кислот, дым токсических продуктов). Чаще они выполняют роль триггеров БА, провоцируя бронхоконстрикцию у лиц с гиперчувствительностью дыхательных путей. В очень высоких концентрациях летучие и газообразные соединения способны вызвать RADS [19, 20, 31].

Ряд неблагоприятных производственных факторов способствует реализации химическими веществами их аллергенных свойств и формированию БА. К таким факторам относятся: физическое перенапряжение и неблагоприятный микроклимат (охлаждающий или, наоборот, нагревающий), химические вещества – адьюванты иммунных реакций, инфекции. Так, при тяжелой физической нагрузке, повышенной температуре и влажности воздуха нарастает минутный объем дыхания, что увеличивает

дозу аллергена и вероятность развития БА. В условиях холода снижается активность защитных систем респираторного тракта, что повышает вероятность повреждения эпителия частицами аэрозоля. Известно также, что вдыхание холодного воздуха провоцирует гиперреактивность бронхов. Инфекционные агенты, в частности вирусы, повреждают эпителиальный барьер и обеспечивают возможность контакта аллергена с иммунной системой [47].

Согласно последним данным экспериментальных исследований, наночастицы промышленных аэрозолей (т. е. частицы, один из размеров которых < 100 нм) являются значимым фактором развития ПБА. Непосредственной этиологической роли наночастиц в настоящее время не установлено, но ясно показан адьювантный эффект при сенсибилизации «классическими» аллергенами. На животной модели овальбуминовой БА сенсибилизация на фоне ингаляции наночастицами углерода характеризовалась большими концентрациями IgE, интерлейкинов (IL)-4 и -13 – ключевых молекул аллергического воспаления. Воздействие одновременно аллергенов клещей домашней пыли и наночастиц оксида церия приводило к увеличению концентрации IgE в крови и доли эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [48, 49].

Факторы риска раздражающей астмы (синдром реактивной дисфункции дыхательных путей)

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показывают, что RADS и раздражающая БА составляют от 5 до 18% всех зарегистрированных случаев БА, связанной с условиями труда [14, 26, 55]. В развитии раздражающей БА не доказана роль атопии и табакокурения.

По результатам длительных наблюдений Европейский комитет респираторного здоровья пришел к заключению, что RADS является риском развития иммунной БА. Проведенными перекрестными исследованиями было установлено, что больными БА чаще здоровых лиц указывают в анамнезе на случай экспозиции высоких доз раздражающего вещества. К примеру, через 5–6 лет после вдыхания дыма с большим содержанием частиц золы (в результате взрыва Торгового центра в Нью-Йорке) у спасателей, имевших в первые месяцы RADS, диагностировали БА [14].

Другими исследованиями показано, что риск развития БА возрастает после экспозиции высоких концентраций хлора, озона, диоксида серы в процессе обработки металла и переработки целлюлозы. Однако в последние годы все чаще встречаются сообщения о развитии раздражающей БА в результате повторных и даже хронических экспозиций небольших доз раздражающего вещества. В литературе встречаются термины «низкодозный RADS», «невнезапная раздражающая БА» или раздражающая БА с латентным периодом в результате контакта с невысокими дозами раздражающих агентов [71–76].

В связи с этим появилось предположение, что для развития респираторного заболевания основную роль играет длительность воздействия раздражающего вещества. Зависимость гиперреактивности бронхов (ГРБ) от концентрации вдыхаемого агента была доказана только отдельными авторами на примере лабораторных работников, имевших контакт с парами уксусной кислоты и рабочих целлюлозно-бумажного комбината, подвергавшихся воздействию паров хлора. Замечено также, что среди пожарников симптомы острой БА, по типу ирритативной БА или RADS, выявляются преимущественно у лиц, находившихся более продолжительное время в зоне воздействия токсических агентов [77].

Патогенез профессиональной бронхиальной астмы

В результате воздействия производственных аллергенов возможно развитие Т-2 ассоциированного и Т-2 неассоциированного хронического воспаления дыхательных путей. В первом случае основными клетками-организаторами иммунного ответа являются Т-хелперы 2 типа (Th-2) и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), в бронхиальном секрете и крови больных обнаруживают повышенные концентрации их цитокинов и увеличение количества эозинофилов. Эозинофилы и тучные клетки – одни из основных клеток-эффекторов при Т-2 БА. Данный патогенетический вариант заболевания развивается вследствие сенсibilизации высоко- и низкомолекулярными аллергенами. БА, индуцированная ирритантами, вероятно, представляет собой вариант не-Т2 БА [50].

Первым этапом патогенеза и Т2, и не-Т2 БА является повреждение эпителия дыхательных путей аэрополлютантами, после чего становится возможным прямой контакт аллергена с иммунной системой дыхательных путей. Дендритные клетки презентуют антиген Т-хелперам, происходит поляризация иммунного ответа по Т2 или не-Т2 типу. Ключевыми цитокинами на данном этапе являются интерлейкин-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) [51].

Иммунная IgE-зависимая профессиональная бронхиальная астма

Риск развития ПБА зависит от дозы экспонированного вещества, необходимой для вовлечения IgE-зависимого механизма. Это относится не только к высокомолекулярным агентам, но и к таким низкомолекулярным, как платиновая соль и ангидриды кислот. Наибольшая подверженность к заболеванию отмечена после первого года контакта с агентом, особенно при появлении симптомов риноконъюнктивита. Существует предположение о взаимодействии ирритантов и сенситизаторов. В частности, курение усиливает аллергенное действие платиновой соли и тетрахлорфталевого ангидрида. Экспозиция озона может потенцировать

развитие бронхиальной гиперреактивности к ангидридам кислот [14, 19–21].

Большинство высокомолекулярных веществ, которые вызывают ПБА, являются белками животного или растительного происхождения, а также гликопротеинами, действующими с вовлечением IgE-зависимого механизма. Эти белки представляют собой полные аллергены, которые стимулируют продукцию IgE [52–53].

Патогенез IgE-зависимой ПБА не отличается от атопической БА непрофессионального генеза. После антиген-презентации и активации Т-хелперов 2-го типа (Th2) начинается активная секреция IL-3, -4, -5 и -13, «переключение» В-клеток на синтез специфического IgE. Далее молекулы IgE связываются со специфическими высокоаффинными Fc-рецепторами 1-го типа (FcεRI) на мембране базофилов и тучных клеток. Соединение аллергена с IgE на поверхности тучной клетки приводит к ее активации, дегрануляции и выбросу медиаторов воспаления – гистамина, гепарина, вызывающих расширение сосудов, спазм гладкомышечных клеток дыхательных путей, лизосомальных ферментов, протеаз, обеспечивающих повреждение клеток и тканей, повышение сосудистой проницаемости, а также регуляторных молекул. Также эффекторными клетками Т2-воспаления являются эозинофилы. Их дегрануляция приводит к выбросу молекул, повреждающих стенку бронха, таких как эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, нейротоксин, липофосфолипаза (фермент, высвобождающий арахидоновую кислоту из мембран), эотаксин (хемокин, привлекающий в очаг воспаления новые эозинофилы).

Ряд медиаторов воспаления синтезируется тучными клетками и эозинофилами только при активации, следовательно, их выброс отсрочен во времени. Наиболее значимые молекулы этой группы – метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), вызывающие спазм гладкой мускулатуры дистальных отделов бронхиального дерева, гиперкоагуляцию.

При экспозиции веществ с низкой молекулярной массой IgE-антитела могут как выявляться, так и отсутствовать. В литературе описаны разные механизмы, лежащие в основе развития ПБА от низкой молекулярной массы с вовлечением иммунного ответа, в частности: высвобождение гистамина из базофилов с помощью тирозинкиназависимого механизма; конъюгация гаптенa с человеческим сывороточным альбумином [54–55].

Иммунная IgE-независимая профессиональная бронхиальная астма

Клеточные реакции играют не менее важную роль при воздействии веществ с низкой молекулярной массой. Несмотря на то, что иммунный ответ на химические агенты обусловлен в основном Т-хелперами 2-го типа (Th2), другие клетки также

имеют большое значение в его регуляции. К ним относятся CD4- и CD8-положительные Т-клетки, различные цитокины, как, например, IL-1, -4, -5, -6 и -15, которые были найдены в биопсийном материале, БАЛ, индуцированной мокроте пациентов с ПБА, вызванной изоцианатами. Нейтрофилы также могут быть вовлечены в механизм развития БА от изоцианатов. Об этом свидетельствуют повышенный уровень миелопероксидазы и IL-8 после экспозиции толуендиизоцианата. Смешанная Th1/Th2-продукция цитокинов была выявлена у лиц с БА от контакта с красным кедром [56–58]. Более того, специфический ингаляционный провокационный тест (СБПТ) вызвал смешанный Th1/Th2-ответ, при котором клетки CD8+ были основными источниками продукции интерферона (IFN)- γ . Очевидна способность низкомолекулярных веществ, в частности изоцианатов, стимулировать иммунный ответ путем активации рецепторов моноцитов и повышения уровня хемокинов. Последние, в свою очередь, регулируют миграцию моноцитов / макрофагов (фактор ингибции миграции макрофагов, а также моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 [MCP-1]). Повторная антигенная стимуляция мононуклеаров индуцирует синтез фактора некроза опухоли (TNF)- α и MCP-1, но не IL-4 или IL-5 [59–60].

Существует гипотеза о том, что иммунная ПБА развивается, а в дальнейшем поддерживается благодаря персистенции активированных Т-клеток памяти, сенситизированных против профессиональных аэроаллергенов. При непрофессиональной БА большинство Т-клеток представлены CD4+, в то время как у пациентов с ПБА преобладают CD8+ [14]. Следует отметить, что некоторые низкомолекулярные субстанции могут функционировать как гаптен-протеиновые комплексы после объединения с белками-носителями и также стимулировать выработку IgE.

В противоположность аллергенным белкам, низкомолекулярные субстанции, способные вызвать БА, являются неполными антигенами (гаптенами). Для индукции иммунного ответа им необходимо соединиться с другими молекулами. Эти агенты известны своей высокой реактивностью и способностью к конъюгации со специфическими белками в дыхательных путях. Большинство низкомолекулярных субстанций действуют наподобие аллергенов и вызывают иммунную БА без вовлечения IgE. Характерно появление специфических антител – IgG и IgG4, которые характеризуют, в первую очередь, не само заболевание, а уровень экспозиции вещества. При этом чаще развиваются замедленные аллергические реакции клеточного типа с участием CD4-лимфоцитов. Последние могут продуцировать IgE посредством В-лимфоцитов, а также вызывать воспалительный процесс, секретировав IL-5. Последний является потенциальным стимулятором и активатором эозинофилов в течение двойного аллергического ответа. В бронхиальных биоптатах

пациентов с ПБА от низкомолекулярных веществ обнаруживается возросшее число активированных Т-лимфоцитов (которые экспрессируют рецепторы для IL-2), активированных эозинофилов и тучных клеток [61–64].

Патогенез ирритативной профессиональной бронхиальной астмы

Механизм действия ирритантов может быть связан с повреждением эпителия дыхательных и/или с активацией нейроиммунных механизмов. Ирритант активирует транзиторные рецепторные потенциальные каналы чувствительных нейронов неадренергической нехолинергической системы. Аfferентный импульс поступает в центральную нервную систему, далее рефлекс замыкается на уровне ствола головного мозга, и эfferентный импульс поступает к клетке-мишени по холинергическому волокну и вызывает бронхоспазм. Одновременно с формированием и распространением аfferентного импульса происходит антидромный выброс провоспалительных нейропептидов: субстанции Р или нейрокинина; белка, связанного с геном кальцитонина (CGRP) из чувствительного нейрона. Данные вещества взаимодействуют с рецепторами на гладкомышечных клетках, эпителии бронхов, слизистых желез, вызывая бронхоконстрикцию, отек слизистой, гиперсекрецию. За счет взаимодействия с рецепторами макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток нейропептиды способствуют развитию воспалительной реакции [65].

Субстанции с низкой молекулярной массой могут оказывать неиммунное провоспалительное действие. Если они связывают глутатион, то соответственно вызывают его внутриклеточный дефицит, который проявляется снижением антиоксидантной защиты. Например, при воздействии изоцианатов наблюдается повышение концентрации пероксида. Таким образом, происходит повреждение клеток слизистой бронхов при экспозиции токсических аэрозолей.

Низкомолекулярные субстанции могут вызвать развитие БА прямым фармакологическим эффектом. К примеру, изоцианаты блокируют β_2 -адренергические рецепторы, а высокие концентрации пликатиновой кислоты могут активировать комплемент. Ангидриды кислот и изоцианаты помимо стимуляции сенсорных нервов могут ингибировать нейтральную эндопептидазу, которая в норме инактивирует субстанцию Р и другие нейропептиды. Таким образом, поражаются различные клетки дыхательных путей, что клинически проявляется кашлем, спазмом гладкой мускулатуры и гиперпродукцией слизи [45, 66–67]. Варианты механизмов формирования ПБА представлены в табл. 2.

В ряде исследований показано, что курение сигарет может повысить риск IgE-индуцированной сенситизации к некоторым агентам высокой и низкой молекулярной массы, однако очевидная связь курения с развитием ПБА не установлена. Роль дру-

Таблица 2. Механизмы развития различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы

Характеристика	Иммунная ПБА		Неиммунная ПБА
	IgE-зависимая	IgE-независимая	RADS
Клиническая: срок появления первых симптомов от начала работы	Латентный период	Непродолжительный	Короткий (< 24 ч)
Тип ответной реакции на провокацию	Немедленный, двойной	Замедленный, двойной, атипичный	Не установлен
Распространенность, %	< 5	> 5	Не установлена
Предрасполагающие факторы	Атопия, курение	Не имеют значения	Не имеют значения
Гистопатология: десквамация эпителия	++	++	+++
Субэпителиальный фиброз	++	++	+++
Утолщение базальной мембраны	++	++	++
Эозинофилы	+++	++	+/-
Лимфоциты	++	++	+/-

Примечание: ПБА – профессиональная бронхиальная астма; IgE – иммуноглобулин E; RADS – синдром реактивной дисфункции дыхательных путей.

гих факторов окружающей среды (например, нереспираторных путей экспозиции агентов) и совместное воздействие эндотоксинов с поллютантами в развитии ПБА остаются недоказанными [14, 53, 59]. Неясна и роль перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), являющейся фактором риска для медицинских работников. Опубликованы наблюдения за отдельными группами больных, у которых частота вновь возникшей БА после COVID-19 оказалась выше, чем в общей популяции. Тем не менее дизайн проведенных исследований не позволяет сделать достоверные выводы, и проблема требует дальнейшего изучения. В настоящее время остается открытым вопрос о рассмотрении первичного случая БА после перенесенного COVID-19 как профессионального заболевания или как постковидного синдрома [68].

Генетические факторы

Атопия – доказанный фактор риска развития IgE-зависимой БА, в т. ч. ПБА, но только в отношении агентов с высокой молекулярной массой. Предварительная сенситизация аллергенами в быту, которые впоследствии могут встретиться на рабочем месте (к примеру, собаки и кошки в лабораторных условиях), является более опасным фактором риска, чем атопия [60]. Проспективные когортные исследования показали, что наличие неспецифической ГРБ и ринита до начала контакта с агентами высокой молекулярной массы создает серьезные предпосылки для запуска IgE-индуцированной сенситизации к этим веществам. С другой стороны, очевидно, что развитие профессионального ринита значительно увеличивает риск формирования ПБА. Однако доля лиц с профессиональным ринитом, который неизбежно приведет к развитию ПБА, до настоящего времени остается неизвестной. Например, среди лиц, работающих с лабораторными животными, назальные симптомы аллергии, предшествующие проявлению

ПБА, зарегистрированы только в 11,4% случаев за период, охватывающий 30–42 мес. [61–63].

Не до конца ясна роль выявленной группы молекул HLA класса II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP аллелей), которая вовлечена в процесс представления антигена Т-лимфоцитам: с одной стороны, они повышают чувствительность к профессиональным агентам (высокой и низкой молекулярной массы), а с другой – защищают от развития ПБА. Существует предположение, что ассоциация генов с дифференцированными Th2-клетками (т. е. полиморфизм рецептора IL-4 α-цепи, IL-13 и CD-4 [C159T] генов) могут играть значимую роль в развитии ПБА. Маркер DRB1*13 указывает на имеющийся риск БА, вызванной бобами сои, а наличие нарастающих фенотипических DR1 и DR4 выявляется у лиц, сенситизированных латексом [14, 15, 29]. Гены, вовлеченные в защиту от оксидативного стресса, такие как гены глутатион-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы (NAT), выполняют разные роли: как с повышением риска возникновения БА от контакта с изоцианатами (недействительный генотип GSTM1 и вялый N-ацетилованный фенотип), так и с защитой от развития заболевания (аллели GSTP1*Val/Val).

Нами установлен генетический фактор риска развития БА у работников мясокомбината под воздействием моно- и дифталатов, содержащихся в упаковке мясopодуKтов из поливинилхлорида и попадающих в зону дыхания в виде паров в результате расплавления пленки. У рабочих, больных БА, был обнаружен полиморфизм в генном коде энзима глутатион-S-трансферазы с генотипами GSTM1 и GSTT1 [61–63]. Эти данные согласуются с результатами других исследований, показавших активное участие генов глутатион-S-трансферазы и NAT в формировании ПБА, вызванной ингаляцией низкомолекулярных веществ [64, 66].

Таким образом, разнообразные факторы окружающей среды, взаимодействуя с генетическими

детерминантами, влияют на индивидуальную подверженность ПБА.

Патогенез острой реактивной дисфункции дыхательных путей

Характер ответной реакции легких на воздействие ирритантов зависит от ряда факторов: от интенсивности экспозиции, физического состояния вещества (давление газов, паров, растворимость), химического состава и свойств. Кроме того, многие ирританты имеют едкий неприятный запах. Биологический эффект ирритантов зависит от места их депозиции — в верхних дыхательных путях или в нижних. Растворимые частицы с аэродинамическим размером > 5 мкм оседают преимущественно в верхних отделах респираторного тракта. Водонерастворимые субстанции размерами 0,5–5 мкм могут достигать дистальных отделов дыхательных путей и альвеол, не вызывая особой чувствительности и раздражения.

Развитие RADS (иначе — острой ирритативной БА) ассоциировано с экспозицией высокой концентрации раздражающих газов, дыма, паров химических веществ и даже пылевых частиц. Часто это происходит в результате выброса летучих веществ, находящихся под давлением, при недостаточной вентиляции в закрытых помещениях, где находятся раздражающие агенты, а также во время пожаров, когда продукты горения попадают в дыхательные пути [67, 69–70]. Отмечены присутствие лимфоцитов в большом количестве и депозиция коллагена в стенках бронхов. По некоторым наблюдениям, исход острой БА, вызванной ирритантами, во многом напоминает характер воспаления у пациентов с иммунной БА после отстранения от контакта с аллергенами. В биоптатах присутствуют эозинофилы и нейтрофилы. Тем не менее у пациентов с ирритативной БА более выражен субэпителиальный фиброз [19–20, 31].

Патогенез и факторы риска астмы, аггравированной условиями труда

Патофизиология АА во многом зависит от типа триггеров, вызывающих обострение заболевания. Если триггерами являются аллергены, то механизм развития приступа удушья и воспаления дыхательных путей не отличается от такового при иммунной ПБА. В случаях провокации заболевания ирритантами патофизиологические механизмы АА аналогичны ирритативной БА. Ведущую роль при АА играет повреждение эпителия дыхательных путей, интенсивность которого коррелирует с нарушением функции дыхания. В эксперименте на животных было показано, что в развитии ирритативной БА от экспозиции хлора решающее значение имеет оксидативный стресс. Последующее введение антиоксидантов способствовало активности репаративных процессов. На модели животных было показано, что степень повреждения эпителия бронхов зависит от дозы раздражающего агента. Триггерами АА, как правило, являются химические агенты, пары

дыма, газы, краски, лаки и моющие средства. Реже астматические приступы бывают спровоцированы физическими нагрузками, низкой или высокой температурой воздуха, эмоциональным стрессом [22, 26, 36, 59, 60].

Клинические варианты профессиональной бронхиальной астмы

Наряду с представленными вариантами ПБА выделяют различные ее синдромы. К ним относятся эозинофильный бронхит, алюминиевая БА, астмоподобный синдром от органической пыли (рис. 2).

Эозинофильный бронхит характеризуется хроническим кашлем, наличием эозинофилов в мокроте, жидкости БАЛ и отсутствием ГРБ. Провокационные ингаляционные тесты с предполагаемыми агентами вызывают значительное увеличение числа эозинофилов в периферической крови и мокроте, но не влияют на реактивность дыхательных путей и не вызывают бронхообструкцию [73].

Алюминиевая БА представляет собой симптомокомплекс респираторных расстройств, возникающих у рабочих во время плавки алюминия. В развитие симптомов вовлечены различные механизмы, включающие эффект раздражения дыхательных путей экспозицией токсических аэрозолей, и иммунную реакцию, направленную против больших доз металлов-аллергенов [74].

Астмаподобные заболевания охватывают группу синдромов, остро возникающих после вдыхания органической пыли (зерно, хлопок, табак, джут и другие волокнистые пыли), а также пыли птицеводческих и животноводческих помещений. Дебют заболевания характеризуется быстрым падением ПСВ и объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), транзиторным повышением ГРБ и нейтрофильным воспалением дыхательных путей. Многие авторы связывают развитие подобных состояний с воздействием бактериальных эндотоксинов, присутствующих на растениях, в зерне, комбикормах и соответственно в воздухе помещений. Клинические формы этих состояний давно известны как в нашей стране, так и за рубежом под следующими названиями: зерновая лихорадка, астмаподобный синдром от органической пыли, лихорадка молотильщиков, бициноз, табакоз, багассоз. Перечисленные синдромы отличаются от классической формы БА следующими особенностями:

- наличием системных реакций интоксикации организма;
- снижением тяжести симптомов к концу рабочей недели (развитие толерантности);
- ухудшение самочувствия в первый день недели после выходных («симптом понедельника»);
- отсутствием четкой связи снижения ПСВ с экспозицией производственных агентов;
- ГРБ не является постоянной, а следовательно, не может считаться решающим критерием наличия заболевания [8, 10, 40, 46, 75, 77–79].

Астматические реакции

Астматические реакции, как и у больных непрофессиональной БА, протекают по немедленному, двойному и позднему типам гиперчувствительности. Ранний аллергический ответ регистрируется уже в течение нескольких минут экспозиции агента, достигая максимума через полчаса. Разрешение его происходит по истечении 1–2 ч. Поздний ответ гиперчувствительности имеет место через 4–6 ч от контакта с аллергенами с максимальным проявлением через 8 ч и разрешением после 24 ч экспозиции. Двойной аллергический ответ включает первоначально раннюю астматическую реакцию с некоторым угасанием симптомов в течение ряда часов, а затем появление позднего ответа с возобновлением реакции гиперчувствительности [57–59, 69–70].

Симптомы

Клинические признаки ПБА мало отличаются от симптоматики БА другого генеза. Симптомы БА, вызванной веществами высокой молекулярной массы, более выражены в первые 1–4 года контакта с сенситизаторами, как и синдром экспозиции и элиминации отчетливо заметен у ~70% в ранний период работы с профессиональными агентами. Для указанного синдрома характерно проявление гиперчувствительности дыхательных путей на рабочем месте и снижение сенситизации на протяжении 24–48-часового перерыва контакта с причинным агентом. Симптомы БА возобновляются при возвращении на работу. До 90% пациентов с ПБА чувствуют себя абсолютно здоровыми в отпускном периоде.

Нередко манифестации БА предшествуют симптомы ринита, конъюнктивита, аллергического дерматита, которые беспокоят в течение года или больше. Латентный период формирования сенситизации может длиться несколько лет, но в среднем, по наблюдениям исследователей, составляет 2,5 года от начала контакта с аллергенами. По степени тяжести ПБА, как и БА другого генеза, делят на интермиттирующую, легкую персистирующую, средней тяжести и тяжелую, согласно Глобальной инициативе по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma*) 2023 г. и Федеральным клиническим рекомендациям 2021 г. [80, 81].

Интермиттирующая БА характеризуется редкими эпизодическими приступами удушья (< 1 раза в неделю) или респираторными симптомами в виде резкого раздражающего кашля, затрудненного дыхания, чувства заложенности в груди, связанными с предварительной экспозицией производственных агентов. Прекращение контакта с аллергенами или прием бронходилататоров позволяют быстро купировать перечисленные симптомы.

Легкая персистирующая БА отличается более упорными астматическими проявлениями (> 1 раза в неделю), которые, как правило, имеют четкую связь с работой в контакте с аллергенами. Возмож-

ны и ночные симптомы БА. Четко выражен синдром экспозиции и элиминации производственных агентов. На этой стадии ПБА также легко поддается терапии, и возможна устойчивая ремиссия при смене характера работы.

При БА средней тяжести стираются специфические черты профессионального заболевания из-за перехода воспалительного процесса в хроническую форму. Учащаются приступы удушья, отсутствует их четкая временная связь с условиями труда. Степень выраженности симптомов БА зависит уже не только от контакта с этиологическим агентом, но и от воздействия целого ряда непрофессиональных триггеров.

Тяжелая БА характеризуется теми же клиническими признаками, что и БА любого другого генеза. На этой стадии пациент нетрудоспособен, и установить первостепенную роль профессиональных факторов в развитии заболевания бывает крайне сложно [14, 25, 29, 82–83].

В случае RADS симптомы БА выражены ярче, проявляются мгновенно и держатся от нескольких дней до 12 нед. Особенности течения ПБА представлены на рис. 3.

Несмотря на многочисленные исследования, клинические особенности фенотипов ПБА нуждаются в дальнейшем изучении. Описанные в литературе симптомы вариантов БА на рабочем месте порой не совпадают по характеристике, что требует уточнения. Согласно недавним наблюдениям, латентный период, характерный только для иммунной ПБА, возможен и при БА, вызванной воздействием ирикантов [16, 41, 76]. Длительность его окончательно не установлена. БА, вызванная мультфакторным воздействием поллютантов на рабочем месте (высокомолекулярных и низкомолекулярных), на 76% чаще проявляется фиксированной бронхообструкцией. При контакте с низкомолекулярными субстанциями на 32% возрастает риск обострений заболевания [85]. Установлено, что риск обострения ПБА возрастает с повышением уровня производственных поллютантов на рабочем месте. При этом нельзя исключать роль инфекционного фактора среди причин обострения и тяжести течения БА. По ряду наблюдений, удельный вес вирусно-бактериальных инфекций в развитии воспалительного процесса при ПБА достигает 25% [87–89].

Диагностика профессиональной бронхиальной астмы и ее фенотипов

Диагноз ПБА достаточно сложно установить. В первую очередь необходимо подтвердить наличие собственно БА, а затем с помощью объективных диагностических тестов определить ее причинно-следственную связь с условиями труда. Необходимо тщательно изучить анамнез и профанамнез заболевания, провести анализ профмаршрута больного, оценить санитарно-гигиенические условия его труда. Диагностика БА на рабочем месте проходит 3 основных этапа.

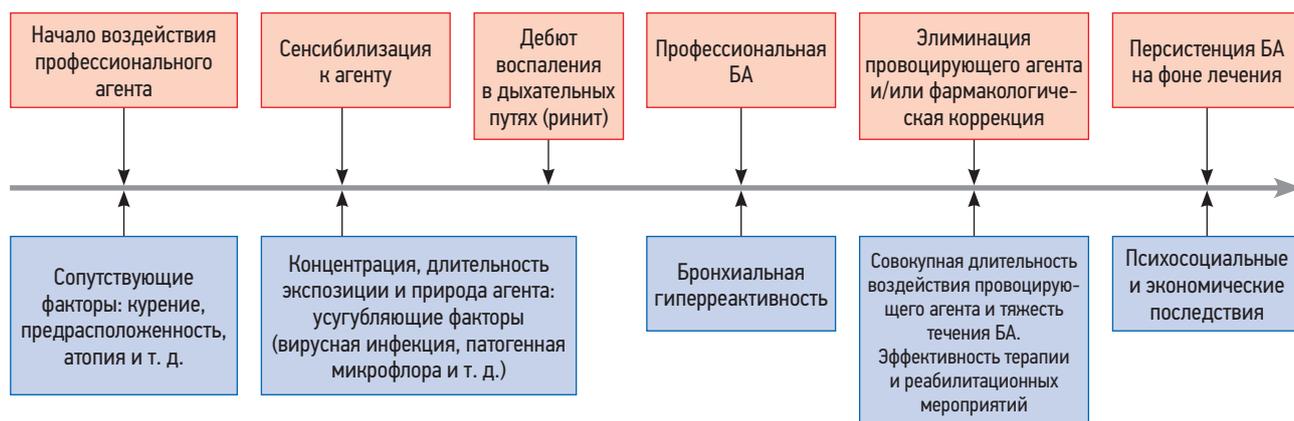


Рис. 2. Особенности течения профессиональной астмы (адапт. из Can Respir J. 2007. October. Vol. 14 (7). P. 407–413)

1-й этап – установление диагноза БА по критериям клинических рекомендаций Российского респираторного общества и международных сообществ [81]. При этом следует учитывать, что БА является гетерогенным заболеванием и не во всех случаях распознается легко. Существует вариант БА, совместной с ХОБЛ, который чаще встречается у лиц, работающих в условиях мультифакторного воздействия пыли, токсических газов и аллергенов. Подспорьем в диагностике ПБА являются специализированные опросники.

«Золотым стандартом» диагностики ПБА являются следующие методы:

- анкетный скрининг;
- иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* с предполагаемыми агентами;
- мониторинг ПСВ и ОФВ₁ в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды [1, 3, 15, 24, 78, 81, 90].

Связь симптомов БА с работой можно предполагать в тех случаях, когда имеется хотя бы один из следующих критериев:

- усиление симптомов заболевания или их проявление только на работе;
- купирование симптомов в выходные дни или в отпускной период;
- регулярное проявление астматических реакций после рабочей смены;
- нарастание симптомов к концу рабочей недели;
- улучшение самочувствия вплоть до полного исчезновения симптомов при смене характера выполняемой работы (прекращение контакта с причинными агентами).

Все работники с БА должны быть интервьюированы по специальным опросникам в отношении динамики симптомов в течение рабочей недели, выходных или отпускных дней. Дальнейшие исследования проводят только для респондентов с положительными результатами. Опросники необходимы для эпидемиологического обследования и должны быть активно внедрены в практику проведения предварительных и периодических медицинских осмотров. Ответы на вопросы о возможной связи респиратор-

ных симптомов с пребыванием на рабочем месте и их динамики после перерыва контакта с профессиональными факторами могут быть полезны в постановке диагноза [13, 57, 64, 81].

При анкетировании работники с подозрением на ПБА порой не могут правильно оценить, с чем связаны симптомы их заболевания, и не идентифицируют вредные агенты, присутствующие на рабочем месте. Наблюдения авторов показывают, что не более $\frac{1}{3}$ пациентов с ПБА были предварительно осведомлены об условиях труда. Те, кто ранее знали о возможных последствиях контакта с аллергенами, регулярно посещали врачей и проходили обследования. Большинство других заболевших обращались за медицинской помощью, когда симптомы БА становились невыносимыми [13]. Аналогичные результаты были получены при массовых медицинских осмотрах среди представителей «вредных профессий»: 25% лиц с подозрением на ПБА не могли определить, когда у них появились первые признаки заболевания; 45% работников считали симптомы БА нормальным явлением; 40% участников осмотра игнорировали первые проявления профессионального заболевания; только 30% полагали, что их состояние связано с экспозицией производственных агентов [42]. По результатам другого исследования, даже те, кто понимали, что их самочувствие ухудшается к концу смены и симптомы БА прогрессируют на протяжении рабочей недели, продолжали оставаться на своем рабочем месте [43]. Несмотря на существенные снижения продуктивности труда и ухудшение здоровья, работники не сообщают о своем заболевании и не оформляют больничные листы нетрудоспособности, опасаясь потерять место [50]. Эта ситуация влияет не только на запаздывающую диагностику, лечение и профилактику осложнений, но и статистику заболеваемости ПБА [16, 36].

Для установления диагноза ПБА необходимо изучение особенностей ее развития и дальнейшего течения. Следует обращать внимание не только на симптомы, связанные с бронхиальной проходимостью, но и на состояние верхних дыхательных путей, глаз и кожных покровов. Риск ПБА наиболее

высок в первые годы работы с веществами высокой молекулярной массы, преимущественно животного происхождения, а также с агентами низкой молекулярной массы, например с ангидридами кислот, изоцианатами и другими химическими веществами. Наличие в анамнезе атопии является абсолютным фактором риска развития ПБА только при контакте с агентами высокой молекулярной массы. Наличие аллергического ринита повышает риск развития ПБА в 4,8 раза в первые годы работы. Часто симптомы со стороны верхних дыхательных путей опережают появление первых признаков БА, особенно в случае воздействия высокомолекулярных агентов.

До развития клинической картины иммунной БА, как правило, имеет место так называемый скрытый, или латентный, период. Он может длиться от нескольких недель до нескольких лет. Но это не означает, что ранее появившиеся симптомы БА не должны быть учтены как возможный сигнал, указывающий на формирование профессионального заболевания [45–46, 52–54].

2-й этап – оценка санитарно-гигиенических условий труда как причины развития БА. Необходимо установить связь экспозиции производственных факторов с ограничением проходимости дыхательных путей – основного признака ПБА независимо от ее фенотипа. Крайне важно выявить причинно-следственную связь между отсутствием симптомов БА и периодом элиминации аллергенов и появлением (или возобновлением) их при экспозиции. Иногда пациенты четко указывают время развития симптомов после контакта с производственными факторами. В других случаях симптомы могут проявиться вечером после работы или в течение ночи. Порой это осложняет установление связи появившихся жалоб с условиями труда. Здесь могут быть полезны данные о положительной динамике симптомов в выходные дни и период отпуска.

Однако синдром экспозиции и элиминации производственного агента не всегда четко выражен. При хронизации процесса и утяжелении БА симптомы персистируют и вне зависимости от причинного фактора. При работе с такими агентами, как зерно, мучная пыль, красный кедр, изоцианаты, и некоторыми химическими веществами симптомы раздражения дыхательных путей и ГРБ могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев после прекращения контакта. Сложнее распознать профессиональный генез БА при воздействии комплекса факторов, среди которых есть вещества с неизвестными свойствами. В этих случаях необходимо тщательно изучить профессиональный анамнез, клиническую картину заболевания и динамику симптомов в сопоставлении с характером выполняемых работ [66, 70, 81, 84, 88–91].

Результаты осмотра больного интермиттирующей, а в ряде случаев – и легкой персистирующей БА вне воздействия вредных факторов могут не отличаться от таковых у здоровых лиц. Поэтому необ-

ходимы динамические обследования в период экспозиции и элиминации производственных аллергенов, а именно: в ближайшие часы после работы, в конце рабочей недели и после выходных дней. В период обострения ПБА можно выявить рентгенологические признаки гиперинфляции и низкое стояние диафрагмы во время дыхательных экскурсий. При длительном хроническом воспалении стенки бронхов утолщены, может присутствовать скопление слизистых пробок в виде летучих инфильтратов [37–40, 92].

3-й этап – выявление специфического агента, т. е. причинного фактора развития БА. Это основная и наиболее трудная задача в установлении диагноза. Необходимо провести специфическую диагностику на рабочем месте до того, как будут приняты инженерные или санитарно-гигиенические меры по улучшению условий труда и ограничению воздействия профессиональных агентов. Успех в окончательной диагностике ПБА зависит от возможностей необходимых методик исследования, учета ложноположительных и ложноотрицательных ответов, проведенного анализа причинно-следственных связей.

Исследование функции внешнего дыхания и пикфлоуметрия

Бронхиальные провокационные тесты позволяют подтвердить подозрения на наличие БА, обусловленной факторами, присутствующими на рабочем месте. Однако подтверждение связи заболевания с условиями труда не означает выявление конкретного агента, вызвавшего развитие БА. Когда причинный фактор риска общеизвестен и довольно часто регистрируются случаи ПБА, диагностический процесс значительно упрощается. Тем не менее необходимы наблюдения за работником в течение как минимум 2 нед. с измерением показателей функции внешнего дыхания (ФВД) до и после ингаляции бронходилататоров и бронхоконстрикторов. Следует учитывать тот факт, что в периоды высокой запыленности или загазованности воздуха даже у здоровых лиц легочные объемы могут кратковременно уменьшаться, что не позволяет отличить таких работников от больных ПБА. В связи с этим целесообразны неоднократные измерения ОФВ₁ до начала работы и в разные часы контакта с аллергенами [2, 4, 10, 81, 82, 90].

Провокационные тесты с метахолином или гистамином

Такие тесты зарекомендовали себя как высокочувствительные в определении ГРБ, вызванной производственными факторами. При отсутствии других методов обследования, в частности аллергологических, провокационный тест, выполненный в динамике экспозиции и элиминации причинных агентов (в период работы и после отпуска), может служить альтернативой в решении вопроса о связи БА с профессией. Тест считается положительным, если в ответ на ингаляцию определенной дозы метахолина (1–8 мкг/мл) регистрируется падение ОФВ₁ на $\geq 20\%$. Отрицательный результат не может

полностью исключить наличие ПБА, если больной в течение нескольких дней не имел контакта с производственным агентом. Если негативная реакция на метахолин отмечена в рабочее время, связать БА с условиями труда не предоставляется возможным [79, 81–82].

После установления диагноза БА или выявления ГРБ необходимы дополнительные серийные измерения ПСВ с помощью пикфлоуметрии. Гиперчувствительность дыхательных путей, как правило, регистрируется при максимальной экспозиции аллергена, в то время как в период его элиминации нивелируется. Исследования желательнее проводить в динамике рабочего времени (не менее 2–3 измерений) на протяжении 2–4 нед. с повторной оценкой после 3–4-недельного перерыва в работе. При наличии ПБА коэффициент разброса показателей ПСВ в динамике экспозиции и элиминации аллергенов достигает достоверных значений ($\geq 20\%$). На рис. 3 представлена динамика показателей ПСВ в периоды рабочих и выходных дней (экспозиция и элиминация аллергенов) больного ПБА. Разница величин статистически достоверна ($p < 0,01$).

Если результаты клинического обследования, метахолинового (гистаминового) теста и пикфлоуметрии не совпадают, показано проведение натурального эксперимента – пробы с реэкспозицией производственных агентов на рабочем месте. Суть в том, что после перерыва в работе (выходных дней или отпуска) больному предлагают приступить к трудовой деятельности с обязательным выполнением привычных операций, во время которых проводится мониторинг ОФВ₁ и/или ПСВ. Снижение показателей в пределах 20% от базисных величин будет свидетельствовать в пользу профессионального генеза БА [3, 4, 7, 15]. Ответная реакция на экспозицию производственного аллергена может быть неоднозначной. Различают 4 типа ответа:

- 1) ухудшение симптоматики заболевания и показателей ОФВ₁ и ПСВ в течение рабочего дня с полным восстановлением к следующему утру;
- 2) прогрессирующее ухудшение в течение недели с выздоровлением в выходные дни;
- 3) ухудшение от недели к неделе с восстановлением только лишь по истечении 3-дневного отдыха;
- 4) максимальное ухудшение в понедельник с постепенным улучшением (или даже восстановлением) к концу недели – «синдром понедельника» [9, 10, 19].

Специфический бронхопровокационный тест

СБПТ считается наиболее информативным в диагностике ПБА [3], однако в большинстве случаев он не используется. Необходимость в его проведении может возникнуть в следующих ситуациях:

- при подозрении на участие неизвестного ранее агента в развитии БА;
- при идентификации основного причинного фактора среди других экспонированных субстанций;
- при наличии резко выраженной астматической реакции по возвращении на работу после перерыва;
- в случаях, когда все предыдущие методы обследования дали сомнительный результат.

Выполнение СБПТ показано только в условиях специализированных клиник, поскольку существует риск серьезных осложнений (астматического приступа, анафилактического шока и др.) Испытание проходит в специальной кабине или, что допустимо, в отдельной комнате, оборудованной с соблюдением требований к диагностическим аллергокабинетам. Исходно проводят контрольный тест с каким-либо неаллергенным аэрозолем (порошком лактозы и т. д.). Задача состоит в том, чтобы исключить неспецифическую гиперреактивность бронхов. Доза ингалированного агента должна соответствовать

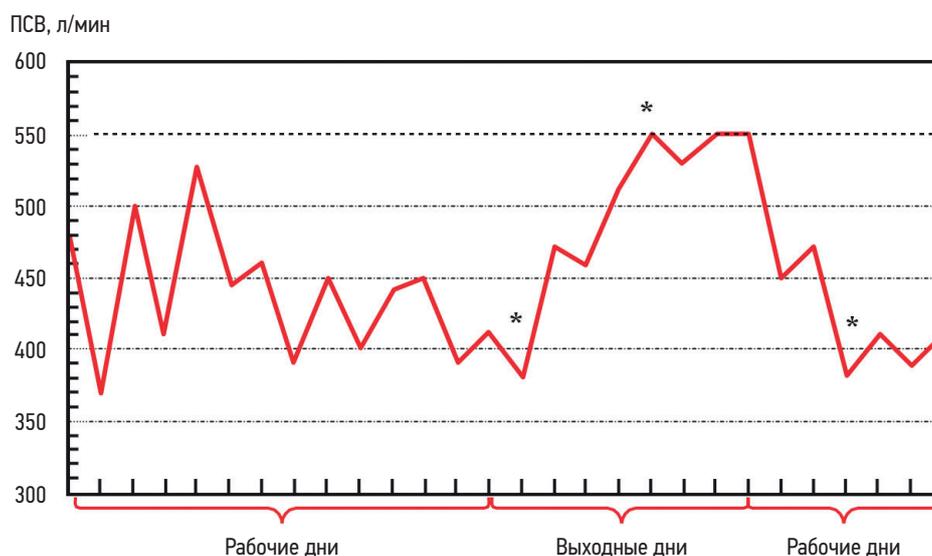


Рис. 3. Выявление гиперреактивности бронхов при воздействии производственных факторов
Примечание: ПСВ – пиковая скорость выдоха; $p < 0,01$.

той, что присутствует на рабочем месте, или быть меньше. Если агент растворимый, его можно ингалировать с помощью небулайзера в возрастающей дозе до появления реакции. СБПТ противопоказан лицам с острым инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в предыдущие 3 мес., с неконтролируемой артериальной гипертензией, декомпенсированным сердечно-сосудистом заболеванием, обострением БА, а также беременным.

Тест считается положительным в случае снижения $ОФВ_1$ на $\geq 20\%$ или увеличения доли эозинофилов в мокроте на 1%. Определение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) пока относят к дополнительным методам оценки. Повышение FeNO на 13 ppb через 24 ч после ингаляции производственного аллергена позволяет диагностировать ПБА с чувствительностью 90% и специфичностью 50% [3, 46, 52, 81, 83].

Методы оценки воспаления дыхательных путей

Неинвазивные методы определения FeNO и подсчет количества эозинофилов, нейтрофилов в индуцированной мокроте все чаще находят применение в диагностике воспаления дыхательных путей при ПБА. Очевидно, что ПБА ассоциируется с увеличением уровня эозинофилов в период контакта с аллергенами и снижением его в перерывах от работы. Установить связь повышения FeNO с условиями труда, по мнению отдельных авторов, сложно, так как на показатели может влиять ряд факторов [14]. По нашим данным, измерение FeNO информативно в том случае, когда оно проводится в динамике экспозиции и элиминации производственных агентов с высокой молекулярной массой, в частности при ПБА, вызванной аллергеном латекса [57–58]. Однако, как утверждают другие исследователи, нормальный уровень FeNO, так же как и отсутствие эозинофилии в мокроте, не исключают наличия ПБА [1, 7, 81].

Иммунодиагностика

Сенсибилизацию производственными агентами подтверждают кожное аллерготестирование (прик-тест) и определение специфического IgE в сыворотке крови. Эти методы наиболее приемлемы в диагностике ПБА, вызванной агентами с высокой молекулярной массой [69, 84, 88–91]. Тем не менее положительные тесты не во всех случаях указывают на профессиональный генез заболевания, особенно при отсутствии клинических симптомов. Относительная чувствительность и специфичность кожных прик-тестов и серологических исследований специфического IgE различается в зависимости от аллергена. На чувствительность и специфичность специфического сывороточного IgE влияют характеристики антител и наличие гаптен-конъюгатов. Выявленные специфические антитела подтверждает сенсибилизацию, но не диагноз ПБА, а также не обязательно обуславливают ее развитие. Как прик-тесты, так

и серологические исследования чувствительны при обнаружении специфических IgE и ПБА, вызванной агентами высокой молекулярной массы, но менее чувствительны при ПБА, связанной с воздействием веществ с низкой молекулярной массой. Несмотря на то, что специфичность данных тестов в целом довольно высока, они не специфичны для диагностики собственно БА.

Используемые аллерготесты должны соответствовать критериям специфичности и чувствительности, так как различные субстанции могут давать ложноположительный или ложноотрицательный ответ. Иногда экстракты предполагаемых аллергенов готовятся в лабораториях в связи с отсутствием их в перечне стандартизованных коммерческих аллергенов. В этих случаях негативный ответ требует подтверждения другими клинико-функциональными методами, в частности определением $ОФВ_1$ и ПСВ.

Большинство веществ с низкой молекулярной массой — ирританты, поэтому прик-тесты с данными субстанциями мало информативны. Однако в тех случаях, когда необходимо выяснить участие IgE-зависимого механизма, показано проведение кожного аллерготестирования с предполагаемым агентом (например, зерном, изоцианатами, ангидридами фталевой кислоты, экстрактом красного кедра). В распознавании агентов с низкой молекулярной массой приоритет принадлежит изучению клеточного иммунитета, а именно обнаружению активных CD8+ Т-хелперов II типа и экспрессии CD4+ в БАЛ и биоптатах, а также эозинофилии в периферической крови после провокационного теста [19, 32, 66, 72].

Интересно отметить, что диагностические методы «золотого стандарта» не лишены недостатков в том, что касается их чувствительности и специфичности. Эта проблема активно обсуждается в публикациях последних лет. Критические замечания ведущих зарубежных ученых обоснованы тщательным анализом информативности диагностических приемов [1, 3, 78, 82, 92] (табл. 3). Как указывают авторы, сложно установить связь симптомов заболевания с работой, прежде всего ввиду отсутствия валидации опросников. В связи с этим диагноз ПБА часто упускается. Порой пациенты не замечают, что симптомы обусловлены условиями труда, так как приступы удушья возникают в любое время суток под воздействием других общеизвестных ирритантов: сигаретного дыма, выхлопных газов, холода, резких запахов, физической нагрузки и др. [93].

Наиболее трудным в постановке клинического диагноза ПБА является то, что у некоторых больных симптомы незначительно выражены на рабочем месте и по большей части проявляются в вечерние или ранние утренние часы. Иначе, ПБА необязательно проявляется *на работе*, при этом представляя собой заболевание *от работы*. Поэтому отдельные авторы предлагают изменить вопросы, обычно задаваемые пациенту, таким образом, чтобы сделать акцент на периодах улучшения самочувствия, например:

Таблица 3. Противоречия в информативности диагностических тестов

Диагностические методы	Недостатки и вопросы	Предложения по улучшению
Опросник	Не валидизирован опросник для эпидемиологических или клинических целей. Ключевые вопросы, такие как «Ваши симптомы ухудшаются на работе?», «Как Вы себя чувствуете в конце рабочей недели?», не валидизированы	Валидизировать опросники, привести их чувствительность к надлежащему уровню
Иммунологическое обследование	Существующие экстракты для прик-тестов и определения специфических IgE и IgG неудовлетворительны в плане чувствительности и специфичности	Стандартизировать антигены. Применять новые тесты, к примеру: определение МСР-1
Оценка ФВД	Может ли ПК20 быть негативной во время экспозиции пыли на работе у больного БА? Каким образом оценить качество проведения пикфлоуметрии и ее интерпретации?	Объективизировать изменения ПК20 в периоды работы и вне ее. Сопоставить результаты комбинированного измерения ОФВ ₁ и ПСВ в одно время на работе
Специфическая ингаляционная провокация	Что принимать за лучший ответ?	Усовершенствовать методологию проведения и оценку теста
Оценка степени воспаления дыхательных путей	Каковы чувствительность и специфичность тестов?	Квалифицированный контроль диагностических центров с определением информативности тестов на большом массиве исследований

Примечание: Ig – иммуноглобулин; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПК20 – провокационная концентрация, приводящая к 20%-ному снижению ОФВ₁; ФВД — функция внешнего дыхания.

«Свободнее ли ваше дыхание во время отдыха или праздничных дней?».

Дополнением к часто отсутствующей очевидной временной связи между воздействием агентов и симптомами БА является то, что ПБА хорошо отвечает на адекватное медикаментозное лечение, особенно на начальных этапах. Другая сложность в постановке диагноза заключается в том, в силу существующей диагностики гиперчувствительности (с помощью кожного тестирования или серологическими реакциями) к основным вдыхаемым аллергенам иногда упускают из виду возможность аллергии к агентам, присутствующим на рабочем месте [46, 52–53, 60, 94].

Дифференциальная диагностика фенотипов профессиональной бронхиальной астмы

По результатам анкетного скрининга, тщательного изучения санитарно-гигиенической характеристики, анализа данных клинико-функционального и иммунологического обследования проводится дифференциальная диагностика вариантов ПБА: иммунной, производственно-обусловленной, АА, неиммунной (ирритативной) [1, 3, 6, 95].

Ранее существующая БА, симптомы которой возобновились после длительной ремиссии (в течение ≥ 2 лет до устройства на работу) или усилились под воздействием производственных агентов, что послужило основанием для приема базисной противовоспалительной терапии (или увеличения дозы лекарств), определяется как АА [93]. По результатам отдельных исследований, ее клиническая картина не отличается таковой при БА общего генеза. Некоторые авторы замечают, что больные АА обычно старше, чем другие пациенты с БА. Курильщики чаще встречаются среди больных АА. Выявить специфический фактор, вызвавший АА, не удастся: прик-тесты и иммунные

с предполагаемым аллергеном чаще отрицательные. Вариабельность ПСВ в период контакта с производственными агентами и вне его менее выражена, чем у больных ПБА. В то же время дифференцировать АА от ПБА бывает сложно из-за идентичной гиперчувствительности к одним и тем же профессиональным факторам. По наблюдениям зарубежных авторов, лица с АА чаще не имеют эозинофильного фенотипа. Эозинофильное воспаление заметно возрастает у больных ПБА после экспозиции причинного фактора заболевания, что не зарегистрировано у работников с АА [78, 94]. **Диагноз АА** может быть установлен при 3 положительных критериях:

- 1) наличии БА, установленной при медицинском обследовании;
- 2) начале заболевания до устройства на работу;
- 3) указании на резкое обострение астматических приступов во время работы, потребовавшее срочного медицинского вмешательства.

Для диагностики **классического варианта иммунной ПБА** должны присутствовать ≥ 3 следующих критериев:

- 1) появление астматических приступов впервые с агентами, способными вызвать развитие БА, при работе с последними в течение ≥ 2 лет;
- 2) изменение ОФВ₁ и ПСВ, связанное с периодом экспозиции и элиминации производственных аэрозолей;
- 3) наличие ГРБ, зависимой от контакта с профессиональными факторами, выявленной в результате серийных измерений ПСВ в разные периоды работы и отдыха;
- 4) положительные кожные реакции и/или выявление специфических IgE к предполагаемому агенту;
- 5) положительный ответ на пробу с реэкспозицией производственных аэрозолей на рабочем месте [56–58, 64, 78].

Появление первых симптомов БА в течение 24 ч после однократного вдыхания на рабочем месте высоких доз раздражающего вещества или токсических газов, паров, дыма с персистенцией респираторных расстройств и ГРБ до 3 мес. свидетельствует о наличии синдрома RADS. Низкие дозы раздражающего / токсического вещества, воздействующие на протяжении нескольких месяцев или даже лет, могут привести к хронической ирритативной БА [55]. Интересно, что термин RADS до 1985 г. не был известен, пока *S.M. Brooks et al.* не описали 10 подобных случаев [19]. В нашей стране понятие RADS не используется и в настоящее время. В связи с этим острый синдром от воздействия высоких концентраций токсических аэрозолей редко распознается и еще реже устанавливается его связь с производственными факторами.

Согласно методическим рекомендациям Европейского респираторного общества, критериями **диагностики RADS** являются:

- отсутствие предшествующих заболеваний органов дыхания;
- экспозиция газа, паров, дыма, присутствующих на рабочем месте в высоких концентрациях;
- развитие симптомов в течение 24 ч после ингаляции аэрозолей и персистенция симптомов на протяжении ≥ 3 мес.;
- респираторные симптомы, по характеру подобные БА, – раздражающий кашель, свисты в груди, затрудненное дыхание, одышка;
- наличие системных гриппоподобных симптомов, таких как лихорадка с повышением температуры тела до фебрильных цифр, миалгия, артралгия, астения, возможные рвота и боли в области желудочно-кишечного тракта;
- сохранение нормальных показателей легочной функции или незначительное снижение $ОФВ_1$;
- отсутствие значимой ответной реакции на ингаляцию бронходилататоров и метахолин;
- отсутствие клинических признаков какой-либо другой легочной патологии.

Пациентов рекомендовано отстранить от дальнейшей экспозиции аэрозолей. При своевременном перерыве контакта с ирритантами, как правило, наступает полное выздоровление, что позволяет больному вернуться на прежнее рабочее место. Продолжение контакта с токсическими аэрозолями в высокой концентрации может привести к переходу заболевания из легкой формы в среднетяжелую и тяжелую с серьезными осложнениями: отеком легкого, развитием хронической дыхательной недостаточности [4, 11, 14, 16,70].

Если после перенесения острого синдрома контакт с агентом не прекращен и работник находится под продолжительным воздействием хотя бы малых доз ирританта, развивается хроническая ПБА или ХОБЛ тяжелого течения. Для ирритативной БА, вызванной низкими концентрациями химических веществ, характерны персистирующие симптомы

раздражения слизистой дыхательных путей с последующим формированием астматических реакций. Однако, в отличие от типичных симптомов БА, они не купируются бронхорасширяющими препаратами (β_2 -агонистами или холинолитиками). Этот фенотип ПБА в настоящее время вызывает особое внимание, так как арсенал химических агентов – причинных факторов заболевания – неуклонно пополняется [1, 4, 19, 20, 77].

Экспертиза связи заболевания с профессией

По состоянию на 2023 г. порядок экспертизы, позволяющей выявить связь заболевания (в т. ч. БА) с профессией, регулируют следующие нормативные акты:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры». Этот приказ нормирует неблагоприятные производственные факторы и виды работ, требующие обязательного проведения предварительных и периодических медицинских осмотров. Для каждого фактора или вида работ определена программа медицинских осмотров (обязательный объем обследования и дополнительные мероприятия, проводимые по показаниям), дополнительные медицинские противопоказания. Установлен перечень общих медицинских противопоказаний к работе в неблагоприятных условиях;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»;
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.11.2012 № 911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях»;
- Постановлением Правительства РФ от 05.07.2022 № 1206 «О порядке расследования и учета случаев профессиональных заболеваний работников»;
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.05.2001 № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации»;
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.01.2019 № 36н «Об утверждении Порядка проведения экспертизы связи заболевания с профессией и формы медицинского заключения

о наличии или об отсутствии профессионального заболевания»;

- Федеральный закон от 28.12.2013 № 426-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «О специальной оценке условий труда».

Предварительный диагноз ПБА может установить врач — пульмонолог, терапевт или профпатолог (при проведении медицинских осмотров). При этом в течение 3 суток заполняют «Извещение об установлении предварительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления)», которое отправляют в территориальный центр Роспотребнадзора и работодателю. Специалисты Роспотребнадзора составляют санитарно-гигиеническую характеристику условий труда работника и направляют ее в лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ), сообщившее о данном случае. После этого в течение месяца больной должен быть направлен в региональный центр профессиональной патологии. Экспертиза связи заболевания с профессией проводится только в условиях стационара: в региональном центре профпатологии, клинике или отделе профессиональных заболеваний медицинских научных организаций клинического профиля.

В центр профпатологии должны быть представлены: санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, копия трудовой книжки, выписка из амбулаторной карты по месту прикрепления больного. После составления профмаршрута, подробного обследования, сопоставления условий труда и состояния здоровья пациента врачебная комиссия принимает решение о наличии или об отсутствии причинно-следственной связи заболевания с профессиональной деятельностью.

После установления диагноза профессионального заболевания в течение 3 дней составляют «Извещение об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене», направляют в Роспотребнадзор, работодателю, страховщику и в ЛПУ, направившее больного. Работодатель организует расследование обстоятельств и причин случая профессионального заболевания, по результатам составляют акт. Одновременно проводится медико-социальная экспертиза, где устанавливают процент утраты трудоспособности пациента, связанный с профессиональным заболеванием. Далее документация о случае профессионального заболевания направляется в Социальный фонд России.

В соответствии с диагнозом и индивидуальными особенностями течения заболевания центр профессиональной патологии формулирует трудовые рекомендации, разрабатывает план лечения и реабилитации. В дальнейшем наблюдение и лечение пациента (в т. ч. диспансерное у профпатолога) проводят в амбулаторно-поликлиническом учреждении по месту жительства и в центре профессиональной патологии.

Тактика ведения больного и экспертиза трудоспособности

Основой лечения ПБА является своевременное отстранение пациента от воздействия производственных факторов, вызвавших заболевание. Причинный агент должен быть удален с рабочего места, что, как правило, не удается сделать. Другим приемлемым решением становится удаление больного из зоны воздействия пыли и аллергенов путем перемещения его в пределах одного и того же предприятия. С учетом того, что даже низкие дозы аллергена могут вызвать воспаление в бронхиальном дереве и обструкцию, устранение их воздействия должно быть полным и окончательным.

Недопустимо позволять пациенту работать в том же помещении, где у него развилась ПБА, или поблизости от источника предполагаемого агента. Установка вентиляции или использование респираторов мало эффективны для уже заболевших работников. Такие меры рекомендованы только для предупреждения новых случаев ПБА. Персистенция экспозиции причинного агента, по наблюдениям целого ряда отечественных и зарубежных исследователей, — основная причина ухудшения течения БА и развития осложнений, приводящих к инвалидизации [2, 4–6, 9–14, 37–40, 96]. Если контакт с причинным агентом прекращен на стадии интермиттирующей и даже легкой персистирующей БА с давностью заболевания не более 1,5–2 лет, то в 60% случаев удается добиться длительной лекарственно независимой ремиссии. Снижение концентрации аллергенов и токсических агентов на рабочем месте может привести к уменьшению или купированию симптомов БА и ГРБ, но далеко не всегда способствует стойкой ремиссии заболевания.

Лица с ирритативной ПБА, временно выполнявшие другие производственные операции, могут продолжать работать на прежнем месте после обратного развития симптомов при условии соблюдения правил личной безопасности и предупреждения повторной ингаляции токсических аэрозолей в высоких концентрациях. Прекращение экспозиции производственных агентов предусматривает, в первую очередь, нормализацию ФВД. По многочисленным наблюдениям, улучшения вентиляционной функции удается добиться на ≤ 50%. Полностью остановить воспалительный процесс в бронхах возможно только у 25% больных. Прогноз ПБА после отстранения от работы зависит от ряда условий: стадии заболевания, сроков от его начала заболевания, прекращения контакта с аллергенами, эффективности терапии. ПБА может привести к ранней инвалидности, если вовремя не отстранить больного от воздействия вредных агентов и не проводить лечение базисными препаратами [10, 28, 29, 71].

Значение предварительных и периодических осмотров

Врачи, участвующие в профосмотрах, должны учитывать, что лица с атопией и аллергическими ре-

акциями в анамнезе имеют высокий риск развития БА на рабочем месте в условиях воздействия пыли, раздражающих и токсических аэрозолей. В связи с этим таким работникам следует либо рекомендовать другой вид профессиональной деятельности на том же предприятии, либо покинуть его совсем.

Наличие сенсибилизации к производственным аллергенам может быть выявлено уже на этапе предварительного медицинского осмотра. В этих случаях работника направляют на дополнительное (к обязательному перечню обследований, регламентируемых приказом Минздрава) аллерго- и иммунообследование в специализированные медучреждения для проведения прик-теста с профессиональными аллергенами и определения уровня специфического IgE.

Проведение кожных аллерготестов со стандартизованными аллергенами во время предварительного осмотра является подходящим методом скрининга для определения возможной сенсибилизации при работе с веществами высокой молекулярной массы.

Использование анкет-опросников в процессе периодического осмотра позволяет выявить лиц с гиперчувствительностью к профессиональным агентам и высоким риском развития ПБА. В этом случае необходимо направить таких работников на дополнительные обследования и решить вопрос о допуске к продолжению деятельности в прежних производственных условиях.

Несомненно высокой прогностической значимостью обладает спирографическое обследование с проведением бронходилатирующих и бронхоконстрикторных (провокационных) тестов для раннего выявления обструктивных нарушений ФВД и наличия ГРБ. Полученные результаты позволяют своевременно предупредить развитие ПБА и решить экспертные вопросы о смене характера выполняемой деятельности, а в случаях устройства на работу — не рекомендовать выполнение обязанностей, связанных с риском ПБА [78, 97].

Лечение и профилактика

Устранить (или уменьшить) процессы воспаления в респираторной системе возможно на ранней стадии заболевания с помощью ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). В частности, их раннее назначение позволяет защитить дыхательные пути от дальнейшего развития аллергического воспаления даже при продолжении контакта с вредными факторами. Тем не менее добиться купирования симптомов ПБА и длительной ремиссии заболевания с помощью иГКС возможно только при исключении или ограничении экспозиции вредных аэрозолей [78, 93–95]. Фармакотерапия ПБА проводится по тем же принципам, что и «общей» БА. Применяется ступенчатый подход с регулярной оценкой достигнутых результатов и пересмотром объема терапии [81].

При аллергической ПБА, вызванной высоко- или низкомолекулярными аллергенами, ожидается

достаточно хороший ответ на иГКС. При тяжелой аллергической ПБА, то есть при неэффективности терапии 4–5-й ступеней (иГКС в высоких дозах, 2-й бронхолитик для контроля заболевания или потребность в системных ГКС), могут быть рассмотрены средства для таргетной терапии. В настоящее время зарегистрированы несколько таких препаратов:

- моноклональные антитела к IgE (омализумаб);
- моноклональные антитела к рецептору IL-5 (бенрализумаб);
- моноклональные антитела к интерлейкину 5 (меполизумаб, реслизумаб);
- моноклональные антитела к рецептору (общему) IL-4 и -13 (дупилумаб).

Опубликованы серии случаев, свидетельствующие об эффективности применения омализумаба в лечении ПБА [98]. До назначения биологической терапии необходимо провести дифференциальный диагноз тяжелой и «трудной для лечения» БА, исключить другие причины неэффективности лечения. Особенно важно оценить приверженность больного к лечению, правильность использования ингалятора и оценить коморбидные заболевания.

При ирритантной БА целесообразно как можно раньше обсудить вопрос назначения 2-го бронхолитика с целью контроля симптомов. Применение фиксированных комбинаций лекарств позволяет повысить эффективность лечения и комплаенс больных. В последнее время были зарегистрированы препараты для «тройной» терапии — иГКС, длительнодействующий β_2 -агонист и М-холиноблокатор в 1 ингаляционном устройстве: флутиказона фуруат + вилантерол + умеклидиний, мометазона фуруат + индакатерол + гликопирроний. Показаниями для назначения таких средств при ПБА являются:

- неэффективность иГКС в средней или высокой дозе в сочетании с β_2 -агонистом;
- ПБА, индуцированная ирритантом, средней или тяжелой степени [81].

Полная элиминация аллергенов, токсических и раздражающих веществ является единственным эффективным подходом к снижению бремени ПБА. В связи с наличием связи между дозой и эффектом представляется весьма вероятным облегчение симптомов ПБА у заболевших работников и предупреждение заболевания у здоровых лиц. К примеру, замена латексных перчаток на виниловые или другие, не содержащие в своем составе натурального каучука, приводит, по нашим наблюдениям, к улучшению симптоматики аллергии и БА. Это дает возможность медицинским работникам (врачам — хирургам, гинекологам, стоматологам, патологоанатомам, а также среднему медперсоналу) продолжать работу по специальности. Однако уровень доказательств этих способов защиты на сегодняшний день невысок [57–58, 99–101].

Среди профилактических мер по снижению заболеваемости ПБА и другими профессиональными легочными заболеваниями ведущими являются

инженерно-технический и санитарно-гигиенический контроль снижения уровня запыленности и загрязненности рабочей зоны дыхания. Специальная оценка условий труда позволяет выявлять профессии, связанные с риском развития ПБА, и своевременно принимать меры защиты. Ежегодный мониторинг состояния ФВД рабочих способствует раннему выявлению бронхообструкции и гиперчувствительности дыхательных путей к производственным факторам. По отчетным данным Национального института профессионального здоровья (США), использование индивидуальных средств защиты, а именно респираторов, приводит: к снижению попадания в дыхательные пути до 90% эндотоксинов, аллергенов и частиц пыли размерами < 5 микрон; ослаблению нейтрофильного воспаления и бронхоспазма (по результатам измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе); снижению уровня IL-4, -6, -8 [102].

Прогноз при профессиональной бронхиальной астме

Врач, курирующий больного с установленным диагнозом ПБА, должен учитывать возможные экзо- и эндогенные факторы риска, влияющие на дальнейшее течение и исход заболевания.

К экзогенным факторам риска относятся:

- длительный профессиональный стаж в контакте с аллергенами и/или раздражителями, предшествующий развитию симптомов заболевания;
- индекс массы тела > 35 кг/м²;
- присутствие в зоне дыхания агентов с высокой молекулярной массой; продолжение работы в прежних профессионально-производственных условиях после установления диагноза;
- отсутствие эффективной вентиляции на рабочем месте;
- отсутствие адекватных средств индивидуальной защиты органов дыхания или отказ от их использования;
- курение (активное или пассивное);
- отсутствие комплаенса при взаимодействии больного с врачом и работодателем.

К эндогенным факторам риска, влияющим на ухудшение течения ПБА, относятся:

- низкие объемные показатели ФВД и высокая степень ГРБ при проведении СБПТ;
- наличие астматического статуса при контакте с производственными агентами;
- генетическая предрасположенность к заболеванию — дефицит фермента α_1 -ингибитора протеаз (наличие генов гипосекреторных мутаций), снижение защитной функции антиоксидантной системы организма (глутатионтрансферазы);
- наличие атопии и аллергических реакций со стороны верхних дыхательных путей;
- сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые нарушения, системные заболевания, онкология).

По данным исследователей, факторами повышенного риска персистенции симптомов ПБА являются:

- длительная экспозиция причинного агента до установления диагноза;
- давность течения болезни до отстранения от контакта с поллютантами;
- тяжелое течение заболевания до определения его связи с условиями труда [101–106].

При своевременном отстранении от работы симптомы купируются уже в первые 1–2 года перерыва контакта с профессиональными вредностями. В первую очередь повышаются показатели спирометрии и снижается ГРБ. Параллельно уменьшается число клеток воспалительного ряда в слизистой бронхов и прекращается образование субэпителиального фиброза.

Отдаленные последствия ирритативной БА могут быть различными в зависимости от сроков прекращения воздействия раздражителей. Раннее отстранение от повторных экспозиций токсических веществ приводит либо к полному выздоровлению, либо к сохранению симптомов раздражения дыхательных путей и неспецифической ГРБ на протяжении года. Повторные неоднократные случаи экспозиции токсических аэрозолей способствуют развитию иммунной БА или ХОБЛ [93–95, 97].

Литература

1. Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012; 39(3): 529–545. doi: 10.1183/09031936.00096111.
2. Hoy R, Burdon J, Chen L. et al. A position paper from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the National Asthma Council Australia. *Respirology*. 2020 Nov; 25(11):1183–1192. doi: 10.1111/resp.13951.
3. Lau A, Tarlo SM. Update on the management of occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11(2):188–200. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.188.
4. Del Roio L.C., Mizutani R.F., Pinto R.C. et al. Work-related asthma. *J Bras Pneumol*. 2021; 47(4): e20200577 <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200577>.
5. Becklake M.R., Malo J.L., Chan-Yeung M.Y. (eds.). *Epidemiological approaches in occupational asthma*. In: *Asthma in the workplace*. 3rd ed. New York, London: Taylor & Francis Group; 2006. 37–38.
6. Philippova A., Aringazina R., Kurmanalina G., Beketov V. Epidemiology, clinical and physiological manifestations of dust lung disease in major industrial centers. *Emerging Themes in Epidemiology* (2022) 19:3. <https://doi.org/10.1186/s12982-022-00111-0>
7. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J-L. et al. Definition and classification of asthma. *Asthma in the Workplace*. New York, Marcel Dekker, 1999: 1–8.
8. Pepys J. Occupational asthma, review of present clinical and immunologic status. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 179–185.

9. Parkes W.R. Occupational asthma (including Bys-sinosis). *Occupational Lung Disorders*. 2nd ed. London, Butterworth. 1982. 415-453.
10. Parkes W.R. Occupational lung disorders. London, Butterworths, 1982. 415-453.
11. Ray A, Das J, Wenzel SE. Determining asthma endotypes and outcomes: Complementing existing clinical practice with modern machine learning. *Cell Rep Med*. 2022; 3(12): 100857. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100857.
12. Tiotiu AI, Novakova S, Labor M et al. Progress in Occupational Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(12): 4553. doi: 10.3390/ijerph17124553.
13. Roio LCD, Mizutani RF, Pinto RC et al. Work-related asthma. *J Bras Pneumol*. 2021; 47(4): e20200577. doi: 10.36416/1806-3756/e20200577.
14. Lemiere C., Vandeplass O. Asthma in the work-place. Murray & Nadel's textbook of Respir.Medicine. 6th ed. Canada, 2014. 1295-1310.
15. Mapp C.E, Saetta M., Maestrelli P., Fabbri L. Occupational asthma. In: Mapp CE (ed). *European respiratory monographs*, Vol. 4: Occupational lung disorders (monograph 11). Sheffield: European Respiratory Society. 1999. 255-285.
16. Rahman RS, Ebrahim HR, Jarallah A et al. Causes, diagnosis and treatment of occupational asthma. *Int J Community Med Public Health*. 2021; 8(11).
17. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(11): 1312-1334. doi: 10.1164/rccm.201904-0717ST.
18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022.
19. Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88(3): 376-384.
20. Conrad E, Lo W, de Boisblanc BP, Shellito JE. Reactive airways dysfunction syndrome after exposure to dinitrogen tetroxide. *South Med J*. 1998; 91(4): 338-41. doi: 10.1097/00007611-199804000-00004.
21. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J*. 1994; 7(2): 346-71. doi: 10.1183/09031936.94.07020346.
22. Lucas D, Robin C, Vongmany N et al. Main causal agents of occupational asthma in France, reported to the National Network for Occupational Disease Vigilance and Prevention (RNV3P) 2001-2018. *Ann Work Expo Health*. 2023; 67(3): 297-302. doi: 10.1093/annweh/wxac079.
23. Malo J.L, Cartier A. Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin. *Thorax*. 1988, (43):371-377.
24. Lysdal S.H., Mosbech H., Johansen J.D. Asthma and respiratory symptoms among hairdressers in Denmark: results from a register based questionnaire study. *Am. J. Ind.* 2014; 57: 1368-1376. doi: 10.1002/ajim.22390.
25. Taylor A.J. Non-malignant diseases. *Asthma Epidemiology of Work-Related Diseases*. London, BMJ Publishing Group, 1995. 117-143.
26. Petsonk EL. Work-related asthma and implications for the general public. *Environ Health Perspect*. 2002; 110 (Suppl 4): 569-72. doi: 10.1289/ehp.02110s4569.
27. Kogevinas M., Zock J.P., Jarvis D. et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370(9584): 336-341. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61164-7.
28. Fernández-Nieto M, Quirce S, Sastre J. Occupational asthma in industry. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006; 34(5): 212-23. doi: 10.1157/13094029.
29. Vlahovich K.P. A 2019 update on occupational lung diseases: a narrative review. *Pulm Ther* 2021; 7: 75-87. doi: 10.1007/s41030-020-00143-4.
30. Sallie B., McDonald J.C. Inhalation accidents reported to the SWORD surveillance project 1990-1993. *Ann. Occup. Hyg*. 1996, 40: 211-240. doi: 10.1016/0003-4878(95)00067-4.
31. Tarlo S.M., Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest*. 1989; 96: 297-300.
32. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. М., 1978. 13-18.
33. Ожиганова В.Н. Современные методы диагностики профессиональной бронхиальной астмы химической этимологии. В кн.: *Профессиональные заболевания органов дыхания / под ред. А.М. Монаенковой*. М., 1984. 162-167.
34. Jeebhay MF, Baatjies R. Occupational inhalant allergy in food handling occupations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022; 22(2): 64-72. doi: 10.1097/ACI.0000000000000804.
35. Baatjies R, Chamba P, Jeebhay MF. Wood dust and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023; 23(2): 76-84. doi: 10.1097/ACI.0000000000000882.
36. Walters GI, Barber CM. Barriers to identifying occupational asthma among primary healthcare professionals: a qualitative study. *BMJ Open Res* 2021; 8: e000938. doi:10.1136/bmjresp-2021-000938.
37. Краснюк Е.П., Россинская Л.Н. Профессиональные заболевания бронхолегочного аппарата у работников сельского хозяйства. В кн.: *Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства*. Киев, 1983. 196-207.
38. Монаенкова А.М., Ожиганова В.Н. Бронхиальная астма. В кн.: *Руководство по профессиональным заболеваниям / под ред. Н.Ф. Измерова*. М., 1983. Т. 2. 319-329.
39. Эглите М.Э. Бронхиальная астма и астматический бронхит. В кн.: *Аллергические заболевания у птицеводов*. Рига: Зинатне, 1990. 67-86.
40. Спирин В.Г., Величковский Б.Т., Васильева О.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: *Гигиена труда и профессиональные заболева-*

ния органов дыхания у работников животноводства и кормопроизводства. Саратов, 2002. 111-124.

41. Dalboge A, Albert Kolstad H, Ulrik CS et al. The relationship between potential occupational sensitizing exposures and asthma: an overview of systematic reviews. *Ann Work Expo Health*. 2023; 67(2): 163-181. doi: 10.1093/annweh/wxac074.

42. Venables K.M. Epidemiology and prevention of occupational asthma. *Br. J. Ind. Med.* 1987; 44: 73-75.

43. Huuskonen P, Porras SP, Scholten B et al. Occupational exposure and health impact assessment of diisocyanates in Finland. *Toxics*. 2023; 11(3): 229. doi: 10.3390/toxics11030229.

44. Seguin P., Allard A., Cartier A., Malo J.L. Prevalence of occupational asthma in spray painters exposed to several types of isocyanates, including polymethylene polyphenylisocyanates. *J. Occup. Med.* 1987; 29: 340-344.

45. Burge P.S., Edge G., Hawkins R, White V. et al. Occupational asthma in a factory making flux-cored solder containing colophony. *Thorax*. 1981; 36: 828-834.

46. Baur X. Allergien in Backgewerbe. *Allergologie*. 1993; 16: 245.

47. Jartti T, Bonnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(1): 61-74. doi: 10.1007/s00281-020-00781-5.

48. Meldrum K, Robertson SB, Römer I et al. Cerium dioxide nanoparticles exacerbate house dust mite induced type II airway inflammation. *Part Fibre Toxicol.* 2018; 15(1): 24. doi: 10.1186/s12989-018-0261-5.

49. Kroker M, Sydlik U, Autengruber A et al. Preventing carbon nanoparticle-induced lung inflammation reduces antigen-specific sensitization and subsequent allergic reactions in a mouse model. *Part Fibre Toxicol.* 2015; 12: 20. doi: 10.1186/s12989-015-0093-5.

50. Busse WW, Castro M, Casale TB. Asthma management in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(1): 21-33. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.015.

51. Whetstone CE, Ranjbar M, Omer H et al. The role of airway epithelial cell alarmins in asthma. *Cells*. 2022; 11(7): 1105. doi: 10.3390/cells11071105.

52. Smith TA, Lumley KP, Hui EH. Allergy to flour and fungal amylase in bakery workers. *Occup Med (Lond)*. 1997; 47(1): 21-24. doi: 10.1093/occmed/47.1.21.

53. Brisman SJ, Järholm BG. Occurrence of self-reported asthma among Swedish bakers. *Scand J Work Environ Health*. 1995; 21(6): 487-493. doi: 10.5271/sjweh.65.

54. Donham K., Haglund P., Petersen Y. et al. Environmental and health studies of farm workers in Swedish swine confinement buildings. *Br. J. Ind. Med.* 1989; 46: 3-37.

55. Kipen HM, Blume R, Hutt D. Asthma experience in an occupational and environmental medicine clinic. Low-dose reactive airways dysfunction syndrome. *J Occup Med.* 1994; 36(10): 1133-1137. doi: 10.1097/00043764-199410000-00017.

56. Vandenplas O., Delwiche J.P. et al. Occupational asthma to latex and amoxicillin. *Allergy*. 1997; 52: 1147-1149.

57. Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З. Латексная аллергия. *Пульмонология*. 2002; 2: 93-100.

58. Chuchalin A., Vasilyeva O., Kazakova G., Batyn S. Asthma caused by natural rubber latex. *Eur. Resp. J. Abstracts*. 2000; 16(31 suppl.): 522.

59. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(3): 519-528. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.061.

60. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22(2): 364-373. doi: 10.1183/09031936.03.00045103.

61. Postma D.S., Boezen H.M.: Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004, 126(2 Suppl): 96S-104S; discussion: 159S-161S.

62. Jones MG, Nielsen J, Welch J et al. Association of HLA-DQ5 and HLA-DR1 with sensitization to organic acid anhydrides. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(5): 812-816. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.1956.x.

63. Newman Taylor AJ, Cullinan P, Lympny PA et al. Interaction of HLA phenotype and exposure intensity in sensitization to complex platinum salts. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(2): 435-438. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9807065.

64. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коляскина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования бронхиальной астмы мясоупаковщиков. *Пульмонология*. 2012; 3: 39-45.

65. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med.* 2014; 370(7): 640-649. doi: 10.1056/NEJMra1301758.

66. Matheson JM, Johnson VJ, Vallyathan V, Luster MI. Exposure and immunological determinants in a murine model for toluene diisocyanate (TDI) asthma. *Toxicol Sci.* 2005; 84(1): 88-98. doi: 10.1093/toxsci/kfi050

67. Wisnewski AV, Herrick CA, Liu Q et al. Human gamma/delta T-cell proliferation and IFN-gamma production induced by hexamethylene diisocyanate. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112(3): 538-546. doi: 10.1016/s0091-6749(03)01865-7.

68. Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J Clin Med.* 2021; 10(13): 2945. doi: 10.3390/jcm10132945.

69. Gautrin D, Infante-Rivard C, Dao TV et al. Specific IgE-dependent sensitization, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(6): 1841-1847. doi: 10.1164/ajrccm.155.6.9196084.

70. Burge S.P., Moore V.C., Robertson A.S. Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *Occup Med (Lond)* 2012, 62(2): 129-133. doi: 10.1093/occmed/kqr211.

71. Chan-Yeung M., Lam S., Kennedy S.M., Frew A.J. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. *Am J Respir Crit*

Care Med 1994; 149(6): 1676-1680. doi: 10.1164/ajrcm.149.6.8004329.

72. Maestrelli P, Del Prete GF, De Carli M et al. CD8 T-cell clones producing interleukin-5 and interferon-gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health*. 1994; 20(5): 376-381. doi: 10.5271/sjweh.1383.

73. Quirce S, Fernández-Nieto M, de Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(1): 143. doi: 10.1067/mai.2001.116120.

74. Barnard CG, McBride DI, Firth HM, Herbison GP. Assessing individual employee risk factors for occupational asthma in primary aluminium smelting. *Occup Environ Med*. 2004; 61(7): 604-608. doi: 10.1136/oem.2003.009159.

75. Merchant J.A., Bernstein I.L., Pickering A. Cotton and other textile dusts Asthma in the Workplace. New York: Marcel Dekker, 1999. 595-616.

76. Ronsmans S, Le Moual N, Dumas O. Update on irritant-induced occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023; 23(2): 63-69. doi: 10.1097/ACI.0000000000000884.

77. Kern DG. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144(5): 1058-1064. doi: 10.1164/ajrccm/144.5.1058.

78. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008; 134(3 Suppl): 1S-41S. doi: 10.1378/chest.08-0201.

79. Lemiere C, Forget A, Dufour MH et al. Characteristics and medical resource use of asthmatic subjects with and without work-related asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(6): 1354-1359. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.043.

80. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2022. <https://ginasthma.org/gina-reports>.

81. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32(3): 393-447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.

82. Bright P, Burge PS. Occupational lung disease. 8. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax*. 1996; 51(8): 857-863. doi: 10.1136/thx.51.8.857.

83. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J*. 1997; 10(11): 2612-2629. doi: 10.1183/09031936.97.10112612.

84. Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М., Лазаршвили Н.А., Софронова Е.В. Новые технологии ДНК-диагностики генетического биохимического полиморфизма. Актуальные проблемы медицины труда. Сборник трудов института / под ред. Акад. РАМН Н.Ф. Измерова. М., 2006. 504-517.

85. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents as-

sociated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy*. 2019; 74(2): 261-272. doi: 10.1111/all.13542.

86. Lantto J, Suojalehto H, Karvala K et al. Clinical characteristics of irritant-induced occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10(6): 1554-1561.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.021.

87. Ricciardolo FLM, Carriero V, Bertolini F. Which therapy for non-type(T)2/T2-low asthma. *J Pers Med*. 2021; 12(1): 10. doi: 10.3390/jpm12010010.

88. Le Moual N, Carsin AE, Siroux V et al. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J*. 2014; 43(2): 374-386. doi: 10.1183/09031936.00034913

89. Lemière C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(6 Pt 1): 852-853. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70286-0.

90. Nemery B. Occupational asthma for the clinician. *Breathe*. 2004; 1(1): 25-32. doi: 10.1183/18106838.0101.25.

91. Bernstein DI, Cartier A, Côté J et al. Diisocyanate antigen-stimulated monocyte chemoattractant protein-1 synthesis has greater test efficiency than specific antibodies for identification of diisocyanate asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(4): 445-450. doi: 10.1164/rccm.2109018.

92. Liss G.M., Tarlo S.M., Doherty J. et al. Physician diagnosed asthma, respiratory symptoms, and associations with workplace tasks among radiographers in Ontario, Canada. *Occup Environ Med* 2003; 60(4): 254-261. doi: 10.1136/oem.60.4.254.

93. Chatkin J.M., Tarlo S.M., Liss G. et al. The outcome of asthma related to workplace irritant exposures: a comparison of irritant-induced asthma and irritant aggravation of asthma. *Chest* 1999; 116(6): 1780-1785. doi: 10.1378/chest.116.6.1780.

94. Lemiere C., Boulet LP., Chaboillez S et al. Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ? *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(3): 704-710. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.024.

95. Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E et al. Prognosis of occupational asthma. *Eur Respir J*. 1994; 7(4): 761-767. doi: 10.1183/09031936.94.07040761.

96. MacKinnon M, To T, Ramsey C et al. Improving detection of work-related asthma: a review of gaps in awareness, reporting and knowledge translation. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020; 16: 73. doi: 10.1186/s13223-020-00470-w.

97. de Groen G.J., Pal T.M., Beach J., et al. Workplace intervention for treatment of occupational asthma (review). *The Cochrane Collaboration*. 2011; 5. http://work.cochrane.org/sites/work.cochrane.org/files/public/uploads/corner_5_-_asthma_-_de_groene_et_al.pdf.

98. Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. *Allergy*. 2013; 68(6): 813-815. doi: 10.1111/all.12149.

99. Nicholson PJ, Cullinan P, Burge S. British Occupational Health Research Foundation. Concise guidance: diagnosis, management and prevention of occupational asthma. *Clin Med (Lond)*. 2012; 12(2): 156-159. doi: 10.7861/clinmedicine.12-2-156.

100. Vandenplas O, Dressel H, Nowak D, Jamart J. ERS task force on the management of work-related asthma. What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur Respir Rev*. 2012; 21(124): 97-104. doi: 10.1183/09059180.00004911.

101. Baur X, Aasen TB, Burge PS et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev*. 2012; 21(124): 125-139. doi: 10.1183/09059180.00004711.

102. Essay research paper. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), USA, 2014. www.youtube.com/NIOSH.

103. Bessot J.-C., Pauli G., Vandenplas O. L'Asthme professionnel. *Prevention collective et individuelle*. Paris: Margaux Orange, 2012. 565-580.

104. Gary M.L., Tarlo S.M., Labreque M., Malo J.L. Prevention and surveillance. *Asthma in the workplace*. 4th ed. CRS Press, 2013. 150-152.

105. Mason P, Liviero F, Paccagnella ER et al. Impact of occupational asthma on health and employment status:

a long-term follow-up study. *Occup Environ Med*. 2023; 80(2): 70-76. doi: 10.1136/oemed-2022-108504.

106. Lantto J, Suojalehto H, Lindström I. Long-term outcome of occupational asthma from irritants and low-molecular-weight sensitizers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11(4): 1224-1232.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.12.007.

Информация об авторах

Васильева Ольга Сергеевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 434-14-22; e-mail: ovasil@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>)

Шпагина Любовь Анатольевна — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (738) 279-01-65; e-mail: lashpagina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)