

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-03>

## Профессиональная бронхиальная астма (астма на рабочем месте): диагностика, экспертиза связи заболевания с профессией, лечение

С.А. Бабанов<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Л.А. Стрижаков<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
А.Г. Байкова<sup>1</sup>,  
М.Ю. Вострокнутова<sup>1</sup>,  
А.С. Агаркова<sup>1</sup>,  
Н.А. Острякова<sup>1</sup>,  
Т.М. Кирюшина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет  
Минздрава России

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)  
Минздрава России

E-mail: s.a.babanov@mail.ru

*Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) возникает в условиях промышленного и сельскохозяйственного производства при воздействии высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений. В статье представлены основные факторы химической и биологической природы, являющиеся этиологическими факторами ПБА, а также основные профессии, подверженные возникновению данного заболевания. Сформулированы основные принципы диагностики ПБА, принципы лечения, профилактики, экспертизы связи заболевания с профессией и профессиональной пригодности.*

**Ключевые слова:** пульмонология, профессиональная бронхиальная астма, высокомолекулярные и низкомолекулярные соединения, лечение, профилактика, экспертиза связи заболевания с профессией.

**Для цитирования:** Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Байкова А.Г. и др. Профессиональная бронхиальная астма (астма на рабочем месте): диагностика, экспертиза связи заболевания с профессией, лечение. Врач. 2021; 32 (7): 17–24. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-03>

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Профессиональная бронхиальная астма» (утверждены Ассоциацией врачей и специалистов медицины труда, 2017), профессиональная бронхиальная астма (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 токсикоаллергенного действия. При этом ПБА не может быть вызвана другими причинными факторами вне рабочего места.

ПБА — хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой обструкцией и (или) гиперреактивностью бронхов, проявляющееся эпизодами затрудненного дыхания, свистами в груди, кашлем и этиологически

обусловленное веществами, воздействующими на респираторный тракт на рабочем месте [1–4]. Согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2018), это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки (тучные, эозинофилы, Т-лимфоциты, альвеолярные макрофаги) [5].

ПБА известна с начала XVIII века, когда была описана астма аптекарей (ипекакуановая астма), а также астма меховщиков при воздействии урсолола. Так, Б.Б. Коган писал: «...Профессиональная бронхиальная астма отмечается у рабочих некоторых профессий, которые подвергаются воздействию факторов, обладающих свойствами аллергена. В основном речь идет о так называемой урсоловой астме (красильщики, шапочники, портные, продавцы меха) и лиц соприкасающихся с крашеным урсолом мехом. Описаны случаи урсоловой астмы, развившиеся в результате ношения свежеразкрашенных мехов, окраски волос урсоловой краской и т.п. Профессиональная астма наблюдается также у фармацевтов, соприкасающихся с корнем ипекакуаны, у мукомолов и т.д. Наиболее изучена так называемая урсоловая астма — астма меховщиков. Урсол — производное парафенилендиамина — употребляется в меховом производстве в качестве красителя. Впервые описал бронхиальную астму у меховщиков Кригерн (1902)...»<sup>1</sup>.

### ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Этиологические факторы риска (ФР) ПБА, в зависимости от того, какую клиническую форму астмы они могут вызвать, принято подразделять на **сенсibilизирующие вещества или индукторы астмы** (вызывают аллергическую форму ПБА), **вещества раздражающего действия или триггеры астмы** (вызывают неаллергическую форму ПБА) (табл. 1). При смешанной форме ПБА подтверждено этиологическое воздействие аллергенов и раздражителей. В свою очередь, среди индукторов ПБА различают высоко- и низкомолекулярные вещества [4–6]. Высокомолекулярные индукторы ПБА представляют собой протеины или гликопротеины, продукты животного, растительного и микробного происхождения, индуцирующие IgE-опосредованную аллергическую реакцию. Не менее опасны для развития астмы и низкомолекулярные вещества — гаптены, которые, соединяясь с белком-конъюгатом в организме человека, представляют полный аллерген с высокой биологической активностью. Точный механизм данного механизма до конца не изучен. В частности, участие иммуноглобулинов (Ig) E и G удается установить не всегда. Триггеры ПБА представляют собой разнообразные промышленные токсические вещества (газы, пары, дым, аэрозоли токсических веществ сложного состава), которые провоцируют бронхоконстрикцию у лиц с гиперчувствительностью бронхов [7, 8].

В соответствии с патогенезом выделяют следующие типы ПБА [2, 3]:

#### 1. Аллергическая/связанная с гиперчувствительностью ПБА.

Для развития сенсibilизации к этиологическому фактору необходим промежуток времени, и, следовательно, существует латентный период между воздействием ФР и появлением симптомов заболевания. В соответствии с этиологическими факторами выделяют:

- аллергическую ПБА, вызванная высокомолекулярными соединениями. При этом задействованы иммунологические механизмы, включая IgE;

<sup>1</sup>Коган Б.Б. Бронхиальная астма (этиология, патогенез, клиника и лечение). М.: Медгиз, 1959; 354 с.

Таблица 1

Основные ФР развития ПБА

Table 1

Major risk factors for OA

Факторы	Профессия, производство
<i>Высокомолекулярные соединения, вызывающие аллергическую ПБА</i>	
Белки животного происхождения (крупный и мелкий рогатый скот, птицы, насекомые, рыбы)	Работники сельского хозяйства, мясной, молочной рыбной промышленности, ветеринары, работники кондитерского производства, лабораторные работники
Растительные протеины (мучная, зерновая, табачная пыль, пыль кофейных бобов, хлопка, льна)	Работники сельского хозяйства, булочники, текстильщики. Работники пищевой промышленности
Древесная пыль (западный красный кедр, красное дерево, дуб, береза)	Столяры, работники мебельной, деревообрабатывающей промышленности
Краски (антраквинон, кармин, парафенилдиамин)	Красильщики ткани и меха, работники косметической и парфюмерной промышленности, парикмахеры
Канифоль	Работники радиоэлектронной промышленности, паяльщики, электрики
Энзимы (экстракт панкреатина, папаин, трипсин, пектиназа, амилаза, детергенты, выделенные из <i>Bacillus subtilis</i> )	Работники фармацевтической, пищевой и химической промышленности (производство моющих средств)
Латекс, органические каучуки, резина	Медицинские, ветеринарные и технические работники, использующие латексные перчатки и другие изделия из латекса, работники резинового, печатного производства
<i>Низкомолекулярные соединения, вызывающие аллергическую ПБА</i>	
Диизоцианаты (толуен-диизоцианат, дифенил-изоцианат, герсаметилен-диизоцианат, нафтаден-диизоцианат)	Работники производства полиуретанов, кровельщики
Ангидриды (фталевый, малеиновый), тетрахлоорофталевая кислота, дихромат калия, карбид вольфрама	Работники производства красок, пластика, резины, эпоксидных смол, маляры
Металлы (соли хрома, хромовая кислота, двуххромовокислый калий, сульфат никеля, карбид вольфрама, сульфат кобальта, ванадий, соединения платины, марганца)	Работники химических производств, металлообрабатывающей промышленности (в том числе полировщики), электросварщики, работники строительных профессий
Медикаменты (пенициллин спирамицин, тетрациклин, дериваты пиперазина, сульфотиазины, органические фосфаты)	Работники фармацевтической промышленности и сельского хозяйства
Прочие соединения (формальдегид, диметилэтанолламин, этилен оксид, поливинилхлорид)	Работники мебельного производства, производства полимерных материалов, текстильной промышленности, лабораторные работники
<i>Факторы, вызывающие неаллергическую ПБА</i>	
Отбеливатели (хлор)	Производство бумаги, очистные сооружения производство отбеливателей, уборочные работы
Продукты, образующиеся при гальванизации металлов (газы)	Гальваническое производство, работа с металлами

- аллергическая ПБА, вызванная низкомолекулярными соединениями. В этих случаях нет четкого подтверждения участия IgE.

2. **Неаллергическая/индуцированная триггерами ПБА**, которая является результатом раздражения или токсического поражения дыхательных путей. Развитие данного типа ПБА возможно как в виде синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей, который вызывается однократными воздействиями высоких доз триггеров, и развивается в течение 24 ч от момента воздействия, так и в виде ПБА, вызванной низкими дозами триггеров и развивающейся после повторных контактов с низкими дозами этиологического фактора.

К высокомолекулярным соединениям, вызывающим аллергическую ПБА, относятся белки животного происхождения, растительные протеины (мучная, зерновая, табачная пыль, пыль кофейных бобов). У работников хлебопекарной промышленности астму могут вызывать содержащиеся в муке белки злаковых, выявлены случаи сенсибилизации к продук-

там переработки чая, чеснока, сои, а также к семенам клещевины, растительным клеям. Также к высокомолекулярным соединениям относятся древесная пыль, краски (кармин), канифоль, энзимы (экстракт панкреатина, папаин, трипсин, пектиназа, амилаза, детергенты, выделенные из *Bacillus subtilis*), латекс, органические каучуки, резина (см. табл. 1) [2–4, 6].

К развитию аллергической ПБА, обусловленной низкомолекулярными соединениями, приводят изоцианаты – соединения, которые широко используются для производства полиуретана, аэрозольных красок и защитных покрытий, клеев. В качестве этиологического фактора наиболее значимы толуилен-диизоцианат, гексаметилен-диизоцианат, дифенилметил-диизоцианат. Аллергическая ПБА возможна при воздействии низкомолекулярных ангидридов, действию которых подвержены работники, занятые на производстве этих консервантов, а также разнообразных полимеров и пластмасс, клеев, красок и материалов для антикоррозийных покрытий. Металлы (никель, платина, хром) и их соли способны вызы-

вать ринит, конъюнктивит и БА, если поступают в зону дыхания в респираторной форме [2, 3].

К факторам, приводящим к развитию неаллергической ПБА относятся хлор, продукты, образующиеся при гальванизации металлов, **дым от сварки нержавеющей стали, от выплавки алюминия.**

Существенная часть больных ПБА — медицинские работники (астму вызывают латекс, псилиум, дезинфекционные вещества — сульфатиазол, хлорамин, формальдегид, глютаральдегид; в анестезиологии — энфлюран), фармацевты (антибиотики, растительное лекарственное сырье), лаборанты (химические компоненты диагностических наборов, антибиотики, дезинфекционные вещества), работники вивариев (из-за воздействия перхоти, слюны животных и белков мочи животных высокой молекулярной массы) и фармацевтических производств (антибиотики, метилдопа, циметидин, сальбутамол, пиперазин) [9–12]. Одна из причин ПБА у медицинских работников — растительный продукт латекс, особенно его порошковая форма, используемая для припудривания резиновых перчаток. Первое описание перчаточной аллергии опубликовано в 1927 г. По данным А. Neese, за период 1989–1993 гг. число случаев тяжелой аллергии на латекс возросло в 8,4 раза, при этом увеличилась доля тяжелых форм.

Более широкое определение «астмы на рабочем месте» включает в себя все случаи, когда имеется какая-либо причинно-следственная связь между симптомами ПБА и условиями труда. При этом к «астме на рабочем месте», помимо истинной ПБА, относят также «астму, агравированную условиями труда», которая представляет собой ухудшение течения ранее существовавшей астмы, вызванное определенными факторами производственной среды, исключая влияния раздражителей, встречающихся вне рабочего места. Наиболее типичным является ухудшение течения ранее существовавшей астмы при экспозиции низкомолекулярных веществ или раздражителей (промышленных токсических веществ раздражающего действия, не обладающих сенсибилизирующим свойством).

### ПАТОГЕНЕЗ

Сенсибилизирующие вещества с высоким молекулярным весом ( $\geq 5000$  дальтонов [Da]) часто действуют посредством IgE-зависимого механизма. Сенсибилизирующие вещества с низким молекулярным весом ( $< 5000$  Da), к которым относятся высокореактивные вещества типа эфиров изоциановой кислоты, могут действовать посредством IgE-независимых механизмов либо вести себя как гаптены, соединяясь с протеинами организма. Если у рабочего выявляется сенсибилизация, то повторное воздействие сенсибилизирующего вещества (интенсивность которого часто бывает ниже того уровня, который вызвал сенсибилизацию) приводит к воспалительным процессам в дыхательных путях, часто сопровождаемым повышением непроходимости дыхательных путей и неспецифическими бронхиальными реакциями.

К высокомолекулярным соединениям, способным вызывать сенсибилизацию, относятся белки, которые являются полными антигенами [13, 14]. Кроме того, некоторые белки обладают ферментной активностью, облегчающей пенетрацию антигена [15]. В противоположность аллергенным белкам низкомолекулярные соединения, провоцирующие ПБА, обычно являются неполными антигенами (гаптенами) и для запуска иммунного ответа должны соединяться с другими молекулами. Эти вещества характеризуются высокой реактогенностью и могут связываться с определенными участками белковых молекул в дыхательных путях [16].

**IgE1-зависимые механизмы.** Большинство высокомолекулярных соединений, вызывающих ПБА, представляют собой белки или гликопротеины животного либо растительного происхождения, которые действуют через IgE-опосредованные механизмы. Они являются полными антигенами и стимулируют выработку IgE. Тем не менее некоторые низкомолекулярные вещества (например, кислые ангидриды и соли платины) обладают свойствами гаптенов и соединяются с белком-носителем, образуя гаптен-белковый комплекс, который также стимулирует синтез IgE. При вдыхании этих веществ они связываются со специфическим IgE, находящимся на поверхности тучных клеток и базофилов, запуская последовательность клеточных реакций, что ведет к высвобождению и синтезу медиаторов и миграции и активации воспалительных клеток, формирующих воспалительную реакцию в дыхательных путях, характерную для астмы, что приводит к развитию процессов ремоделирования дыхательных путей, провоцирования бронхоконстрикции и гиперреактивности дыхательных путей [14, 17].

**IgE1-независимые механизмы.** Большинство низкомолекулярных соединений, вызывающих ПБА, действуют через механизмы, которые вероятно являются иммунными, но не включают IgE [14]. Специфические IgG и IgG4-антитела, по-видимому, в большей степени связаны с уровнем воздействия, чем с заболеванием как таковым. Возможно, что в этих случаях задействована клеточная гиперчувствительность, или гиперчувствительность замедленного типа [7]. CD4-лимфоциты играют поддерживающую роль в продукции IgE за счет В-лимфоцитов и могут также индуцировать воспаление через секрецию интерлейкина (ИЛ)-5. ИЛ5 является мощным стимулятором и активатором эозинофилов и основным цитокином, участвующим в миграции и активации эозинофилов во время отсроченной астматической реакции [8]. Повышение числа активированных Т-лимфоцитов (которые экспрессируют рецептор для ИЛ2), активированных эозинофилов и тучных клеток обнаружено в бронхобиоптатах больных ПБА, вызванной низкомолекулярными соединениями [18, 19].

При ПБА ряд факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов и трансформирующий фактор роста- $\beta$ , могут стимулировать фиброгенез путем активации фибробластов и депозиции коллагеновых волокон в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПБА часто проявляется внезапно. Для нее характерна зависимость возникновения болезни от интенсивности и длительности экспозиции причинного фактора, возникновение симптомов во время и после воздействия аллергенов и химических веществ на рабочем месте, отсутствие предшествующей респираторной симптоматики, сочетание астмы с другими клиническими проявлениями профессиональной аллергии (со стороны кожи, верхних дыхательных путей) [2–4, 10].

**Ранние признаки.** К ранним признакам ПБА можно отнести хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель. Наличие  $\geq 1$  симптома позволяет предполагать у работника развитие ПБА, особенно в следующих случаях:

- ухудшение симптомов во время выполнения профессиональной деятельности и контакта с промышленными индукторами и триггерами (положительный симптом экспозиции и элиминации, симптом реэкспозиции);

- возможное усиление симптомов при физической нагрузке, вследствие воздействия неспецифических ирритантов физической нагрузки, и холодного воздуха;
- возникновение симптомов после приема ацетилсалициловой кислоты или  $\beta$ -блокаторов;
- аллергические заболевания в анамнезе;
- астмы и (или) атопических заболевания у родственников;
- часто распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки;
- снижение показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимое другими причинами.

Простое наличие симптомов БА является высокочувствительным, но неспецифичным признаком. Вопросы по выявлению симптома элиминации (уменьшение выраженности хрипов и/или затруднения дыхания при отсутствии на работе или в отпускной период), также имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность (уровень доказательности С). Рекомендуется оценка симптомов у больных ПБА с помощью стандартных анкет АСТ, АSQ.

Характерным для ПБА является усиление симптомов заболевания или их появление только на работе, отсутствие симптомов в выходные дни или в отпускной период, регулярное проявление астматических реакций во время рабочей смены, нарастание симптомов к концу рабочей недели, улучшение самочувствия вплоть до полного исчезновения симптомов при элиминации антигена.

Длительность периода между первым контактом с аллергеном и дебютом заболевания может варьировать от 1 года до десятков лет в зависимости от этиологического фактора, условий труда и реактивности организма. Формирование ПБА у малостажированных работников чаще обусловлено генетической предрасположенностью с указанием на атопию в анамнезе или некачественным проведением медицинских осмотров.

**Физикальное обследование.** При обследовании работника с подозрением на ПБА для выявления наиболее ранних признаков следует обращать внимание не только на симптомы, связанные с нарушением бронхиальной проходимости (заложенность в груди, приступообразная экспираторная одышка, свистящее дыхание), но и на состояние верхних дыхательных путей, глаз и кожных покровов. Наличие аллергического ринита, аллергических заболеваний кожи и (или) глаз повышают в 4,8 раза риск развития ПБА в первые годы работы. Часто симптомы со стороны верхних дыхательных путей опережают появление первых признаков астмы, особенно в случае воздействия высокомолекулярных веществ. До развития клинической картины иммунной астмы, как правило, имеет место так называемый «скрытый» или латентный период. Он может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет.

При проведении периодических медицинских осмотров врачу следует обратить внимание на **симптомы, которые могут являться предвестниками ПБА:**

- водянистый насморк или заложенность носа;
- зуд и покраснение глаз, слезотечение;
- першение и саднение в горле, осиплость голоса;
- сухой раздражающий кашель (чаще постоянный), не связанный с переохлаждением или вирусной инфекцией;
- приступообразный кашель во время работы (контакт с антигеном или раздражающими аэрозолями);

- крапивница или другие проявления аллергических реакций со стороны кожных покровов; латентное (бессимптомное) снижение  $ОФВ_1$  и (или) ПСВ, не связанное с простудным фактором или вирусной инфекцией;
- сухие свистящие хрипы в легких без жалоб и сопутствующих признаков заболевания.

Так, по данным Е.В. Петровской [20], ПБА, вызванная контактом с высокомолекулярными веществами, в 57,3% случаев сочетается с аллергическим ринитом, в 16,6% — с аллергическим дерматитом. При контакте с низкомолекулярными соединениями аллергический ринит встречается в 31,3%, аллергический дерматит — в 18,8% случаев. При контакте с токсическими веществами в 28,0% случаев диагностируются поражения верхних дыхательных путей в виде ринофаринголарингита.

При обследовании у некоторых пациентов еще до развития приступа бронхиальной обструкции (во время выполнения работы) отмечаются затруднение дыхания, приступообразный кашель, нерезко выраженное удушье, наличие признаков аллергического ринита, чихание, чувство першения и щекотания в горле. В межприступном периоде — экспираторная одышка с характерным положением, занимаемым больным; при перкуссии выслушивается коробочный звук, подвижность нижних краев легких ограничена; при аускультации легких определяются сухие хрипы на входе и на выдохе, меняющие свою интенсивность и локализацию. Во время приступа дыхательные шумы могут не прослушиваться. Кожные покровы бледные, сухие, вспомогательные мышцы напряжены; отмечаются тахикардия, глухость сердечных тонов; определение границ относительной сердечной тупости затруднено из-за эмфиземы. Приступ удушья заканчивается отхождением вязкой, чаще прозрачной мокроты.

По наличию клинической симптоматики выделяют следующие виды ПБА:

- интермиттирующая (симптомы реже 1 раза в неделю; обострения кратковременные; ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц;  $ОФВ_1$  или ПСВ  $\geq 80\%$  от должных значений, вариабельность ПСВ или  $ОФВ_1 < 20\%$ );
- легкая персистирующая (симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день; обострения могут нарушать активность и сон, ночные симптомы чаще 2 раз в месяц;  $ОФВ_1$  или ПСВ  $\geq 80\%$  от должных значений, вариабельность ПСВ или  $ОФВ_1 \leq 30\%$ );
- персистирующая средней тяжести (симптомы ежедневно; обострения могут нарушать активность и сон, ночные симптомы  $> 1$  раза в неделю, ежедневный прием ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия;  $ОФВ_1$  или ПСВ — 60–80% от должных значений, вариабельность ПСВ или  $ОФВ_1 > 30\%$ );
- тяжелая персистирующая (симптомы — ежедневно; частые обострения, частые ночные симптомы ПБА; ограничение физической активности;  $ОФВ_1$  или ПСВ  $\leq 60\%$  от должных значений, вариабельность ПСВ или  $ОФВ_1 > 30\%$ ).

Для ПБА характерны зависимость от интенсивности и длительности экспозиции причинного фактора:

- возникновение симптомов во время и после воздействия аллергенов на рабочем месте;
- эффект элиминации (периодичность респираторных симптомов с улучшением состояния в выходные дни и отпускной период);

- эффект реэкспозиции (ухудшение субъективного состояния и увеличение выраженности респираторных симптомов после возвращения на рабочее место – контакта с аллергенами);
- обратимый характер бронхиальной обструкции (кашля, одышки и свистящего затрудненного дыхания).

Следует отметить, что не всегда отмечается прямая зависимость между концентрацией профессиональных сенситизаторов в воздухе рабочих помещений и вероятностью развития ПБА, а также тяжестью ее обострений.

На ПБА по клинической картине похож биссиноз (впервые описан Greenbow, 1861) – профессиональное заболевание, возникающее при длительном вдыхании волокнистой растительной пыли (пыль хлопка, льна, пеньки), клинически характеризующееся своеобразным быстро проходящим бронхоспастическим синдромом.

По уровню контроля ПБА делится на контролируруемую, частично-контролируемую и неконтролируемую (табл. 2); по тяжести обострения – на легкую, средней тяжести, тяжелого течения. Тяжесть обострения определяется на основании выраженности клинических симптомов, наличия свистящего дыхания, положения больного, частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), параметров ПСВ, SpO<sub>2</sub> (табл. 3). При ПБА возможно развитие астматического статуса, эмфиземы легких, пневмосклероза, хронического легочного сердца, дыхательной недостаточности и бронхоэктазий.

**ДИАГНОСТИКА**

Диагноз ПБА может связать с профессией только специализированное профпатологическое учреждение (профцентр, НИИ профессиональных заболеваний, кафедра и клиника болезней медицинского вуза). В диагностике учитываются субъективные данные (жалобы больного), данные объективного обследования, данные лабораторных, инструментальных и функциональных исследований от общих до специальных (рентгенография органов грудной клетки, исследование мокроты, исследование функции внешнего дыхания – ФВД). При необходимости проводятся компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) легких, консультации пульмонолога, фтизиатра, аллерголога-иммунолога. Наличие астмы профессионального генеза должно быть заподозрено у всех работников с выявленным ограничением скорости воздушного потока.

Результаты спирометрических тестов при астме могут быть в норме (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80%) вне рабочего места (элиминация симптомов), что не исключает диагноз ПБА и требует дальнейшего обследования для уточнения роли профессиональных ФР в развитии заболевания. При этом наиболее простым и доступным методом являются повторные измерения ПСВ. По мнению большинства исследователей, при диагностике ПБА измерения легочной функции до и после рабочей смены могут иметь высокую специфичность и среднюю степень чувствительности.

После установления диагноза ПБА или выявления гиперреактивности бронхов необходимы дополнительные серийные измерения ПСВ с помощью портативного метода пикфлоуметрии. Пациенты должны вести дневник. Исследования желательны проводить в динамике рабочего времени (≥ 2–3 измерений) на протяжении 2–4 нед с повторным измерением после 3–4-недельного перерыва в работе. При наличии ПБА коэффициент разброса показателей ПСВ в ди-

Таблица 2

**Критерии контроля ПБА (GINA)**

Table 2

**OA control criteria (GINA)**

Признак	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	≥ 2 дней в неделю	> 2 дней в неделю	
Симптомы ночью и при пробуждении	Нет	Любые	≥ 3 признаков частично контролируемой астмы
Ограничение активности	Нет	Любое	
Необходимость в ингаляционных бронходилататорах	≥ 2 раз в неделю	> 2 раз в неделю	
ПСВ или ОФВ <sub>1</sub>	> 80%	< 80%*	
План лечения	Контроль 1–6 мес	Поднять уровень контроля на 1 ступень	Поднять уровень контроля на 1–2 ступени; курс пероральных ГКС

*Примечание.* \* – от должного или лучшего (если нет данных о должном) значения для пациента; ГКС – глюкокортикостероиды.

*Note.* \* from the proper or better (if there are no data about the proper) value for the patient.

Таблица 3

**Критерии тяжести обострения ПБА**

Table 3

**Criteria for the severity of OA exacerbation**

Признак	Легкое	Средней тяжести	Тяжелое	Угроза остановки дыхания
Одышка	Ходьба	Разговор	В покое	–
Разговор	Предложения	Фразы	Слова	–
Свистящее дыхание	Умеренное, обычно на выдохе	Громкое	Громкое	Отсутствие свистов
Положение	Могут лежать	Предпочитают сидеть	Ортопноэ	–
ЧСС	< 100	100–120	> 120	Брадикардия
ЧДД	> 20	> 20	> 30	–
ПСВ	> 80%	60–80%	< 60% (< 100 мл/мин)	–
SpO <sub>2</sub>	> 95%	91–95%	< 90%	–

намике экспозиции и элиминации антигена достигает достоверных значений.

Специфический ингаляционный провокационный тест считается самым информативным в диагностике ПБА, его применение возможно только в условиях специализированного стационара в специализированных (аллергологических) центрах с учетом стандартизованных требований к аллергологическим кабинетам из-за опасности серьезных осложнений. Необходимость в проведении данного теста может возникнуть для идентификации основного причинного фактора среди других экспонированных субстанций, а также в случаях, когда все предыдущие методы обследования дали сомнительный результат.

Если результаты клинического обследования, метахолинового (гистаминового) теста и пикфлоуметрии не совпадают, показано проведение натурального эксперимента — **пробы с реэкспозицией производственных агентов на рабочем месте**. Суть его заключается в том, что после перерыва в работе (выходные дни или отпускной период) больному предлагают приступить к трудовой деятельности с обязательным выполнением привычных операций, во время которых проводится мониторинг ОФВ<sub>1</sub> и (или) ПСВ. Снижение показателей в пределах 20% от базисных величин будет свидетельствовать в пользу профессионального генеза БА.

Ответная реакция на экспозицию производственного антигена может быть неоднозначной. Различают 4 типа ответа:

- 1) ухудшение симптоматики заболевания и показателей ОФВ<sub>1</sub> 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 после 3-дневного отдыха;
- 4) максимальное ухудшение в понедельник с постепенным улучшением (или даже восстановлением) к концу недели — «синдром понедельника».

Степень выраженности бронхообструктивного синдрома оценивается по скоростным и объемным параметрам ФВД. Особенно ценная информация о состоянии бронхов может быть получена при изучении скоростных показателей пневмотахограммы и вязкостного дыхательного сопротивления — комплексного критерия бронхиальной обструкции. Также применяется динамическая пикфлоуметрия во время и после работы.

Одним из надежных способов специфической диагностики ПБА является **провокационная ингаляционная проба** с минимальными концентрациями водных растворов химических аллергенов, исключая неспецифическое воздействие запаха и раздражающих свойств, присущих многим сенситизаторам:

- через *небулайзер*, если вещество растворимо и иммунологические механизмы запускаются при участии IgE. Раствор антигена ингалируется в виде аэрозоля в возрастающих концентрациях. Через 10 мин после каждой ингаляции проводят форсированную спирометрию. Результат считается положительным, если ОФВ<sub>1</sub> снижается не менее чем на 20%. Если результат отрицательный, пациенту дают проингалировать максимальную концентрацию. Важно мониторить ОФВ<sub>1</sub> каждый час в течение 24 ч после ингаляции для выявления отсроченной реакции;

- в *провокационной камере*, если вещество нерастворимо. В этом случае пациент подвергается воздействию нераздражающих концентраций предполагаемого этиологического фактора. Если возможно, следует изменить концентрацию этого вещества. Длительность воздействия варьирует в зависимости от вещества и характеристик пациента. Результаты считаются положительными при снижении ОФВ<sub>1</sub> более чем на 20%. Если тест отрицательный, воздействие повторяют в течение более длительного времени или с более высокими концентрациями вещества.

При невозможности проведения провокационных проб из-за тяжелого состояния больного рекомендуется использовать тест торможения естественной миграции лейкоцитов («полоскательный тест»), принцип которого разработан А.Д. Адо (1980) и основан на изменении миграции лейкоцитов в ротовую полость после полоскания слабым раствором аллергена. Этот тест также рекомендуется при подозрении на лекарственную аллергию.

Для подтверждения профессионального генеза БА необходимо определить в сыворотке уровень общего IgE и аллерген-специфические IgE (кожное тестирование, иммуноферментный анализ — ИФА, РАСТ). При ПБА чаще всего отмечается повышение концентрации общего IgE в 5–7 раз и отсутствие в сыворотке аллерген-специфических IgE на основные группы непрофессиональных аллергенов (бытовые, пыльцевые, грибковые). Также с помощью иммунологических тестов определяют показатель специфического повреждения базофилов, наличие специфических антител в реакции связывания комплемента со специально подобранными дозами гаптенных.

Кожное или серологическое тестирование может продемонстрировать иммунологическую сенсibilизацию в ответ на воздействие определенного вещества.

Иммунологическая оценка больше подходит для веществ, для которых существуют стандартные тесты *in vitro*, или для покалывающих кожу реагентов, таких как соли платины и детергентные ферменты. Использование при тестировании растворов непромышленного производства часто вызывает тяжелые последствия, включая анафилактический шок, поэтому необходимо соблюдать осторожность.

Необходимо определять коэффициент сенсibilизации CD45<sup>+</sup>- лимфоцитов к производственным аллергенам и уровни ИЛ4, ИЛ8 в сыворотке крови. При ПБА в периферической крови обнаруживается абсолютный (или относительный) эозинофильный лейкоцитоз.

При обследовании больных ПБА также могут быть использованы фибробронхоскопия (при возможности проведения исходя из клинического состояния), рентгенография легких, КТ и МРТ легких (в целях дифференциальной диагностики для выявления интерстициальных процессов в легких как причины бронхообструктивного синдрома).

Для юридической обоснованной связи заболевания с профессией пациент с подозрением на профессиональный генез БА кроме направления должен предоставить в специализированное профпатологическое учреждение копию трудовой книжки (профессия, стаж), выписку из амбулаторной карты, карты периодических медицинских осмотров (подтверждают момент возникновения того или иного заболевания), санитарно-гигиеническую характеристику условий труда. Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, составляемая Роспотребнадзором при получении из лечебно-профилактического учреждения извеще-

ния о подозрении на профессиональное заболевание, описывает санитарно-гигиенические условия труда пациента, профессиональный маршрут (все места работы и ее продолжительность на том или ином участке), свойства, присущие данному виду аллергена (гидрофильность пыли или химического агента, раздражающее или sensibilizing действие, наличие превышений предельно допустимых концентраций).

### ЛЕЧЕНИЕ

Даже при ранних стадиях ПБА необходимо отстранение от работы, связанной с воздействием профессиональных аллергенов. Патогенетическая терапия основывается на выявлении ведущего типа аллергической реакции и оказании блокирующего действия на развитие каждой стадии. Особое внимание при этом должно быть обращено на механизмы иммунологических реакций: торможение образования или освобождения биологически активных веществ, угнетение образования антител, взаимодействие с рецепторами клеток, гипосенсибилизацию, стимуляцию образования блокирующих антител. Назначают такие десенсибилизирующие препараты, как супрастин, тавегил, цитерезин, фексофенадин и др. [21–24].

В настоящее время в связи с появлением новых групп лекарственных препаратов, в том числе ингаляционных форм ГКС существенно изменились принципы рациональной фармакотерапии ПБА, разработана и внедрена в клиническую практику ступенчатая терапия астмы (GINA, 2011–2018) с учетом этиологического фактора, данных иммунологического обследования, индивидуальных особенностей пациента.

*Первая ступень* в основном применяется у пациентов с эпизодическими кратковременными приступами (кашель, свистящие хрипы  $\geq 2$  раз в неделю, или более редкие ночные симптомы), что соответствует определению контролируемой БА. В межприступный период жалобы на ночные пробуждения и упомянутые симптомы отсутствуют, а показатели ФВД – в норме. При ухудшении состояния назначаются ингаляционные ГКС, что означает переход на *вторую ступень*. Если терапия, которую получает пациент, оказывается малоэффективной, то нужно перейти на ступень выше (например, если пациент находится на 2-й ступени и лечение не дает должного эффекта, то нужно перейти на 3-ю ступень и т.д.). И наоборот, если в течение 3 мес сохраняется хороший контроль над ПБА, то можно перейти на ступень ниже.

Во время обострения астмы, развития астматического статуса пациенту показано применение препаратов, купирующих приступ бронхиальной обструкции, к которым относятся: ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия – сальбутамол, фенотерол, подаваемые с помощью небулайзера; системные ГКС (парентеральное и пероральное введение); адреналин (эпинефрин). Иногда хороший эффект дает внутривенное введение 2,4% раствора эуфиллина в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида [25]. Важное место в системе терапевтических мероприятий занимают специальное питание с исключением высокоаллергенных продуктов и проведение разгрузочно-диетических дней.

### ПРОФИЛАКТИКА

В профилактике ПБА особую роль играет проведение предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров. Согласно приказу Минздрава России от 28.01.2021 «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», периодические медицинские осмотры проводятся 1 раз в год с обязательным участием профпатолога, терапевта, по показаниям – пульмонолога, аллерголога-иммунолога, оториноларинголога, с периодическим аллергологическим обследованием работающих.

Медицинскими противопоказаниями к работе в контакте с профессиональными аллергенами являются аллергические заболевания, тотальные дистрофические заболевания верхних дыхательных путей, хронические заболевания бронхолегочного аппарата, искривление носовой перегородки, врожденные аномалии органов дыхания, хронические очаги инфекции. Важная роль в профилактике ПБА отводится совершенствованию технологических процессов, снижающих загрязнение воздуха рабочей зоны промышленными аллергенами, использованию исправных коллективных средств защиты (прежде всего, обеспечение эффективной работы проточно-вытяжной вентиляции), регулярно использованию индивидуальных средств защиты (масок, лепестков, респираторов).

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Наличие хотя бы одного приступа удушья, доказательно связанного с воздействием профессиональных аллергенов, является показанием для немедленного прекращения контакта с потенциальными производственными аллергенами. При подтверждении профессионального генеза БА больному направляют на медико-социальную экспертизу (МСЭ). Бюро МСЭ признает больного нетрудоспособным в своей профессии, определяет степень утраты общей трудоспособности (при наличии медицинских оснований – группы инвалидности), необходимость в реабилитационных мероприятиях (реабилитационное, санаторно-курортное лечение, обеспечение лекарственными средствами для лечения ПБА и ее осложнений, обеспечение средствами доставки – небулайзер – и контроля эффективности лекарственных средств – пикфлоуметр, при необходимости кислородотерапии – обеспечение кислородным концентратором), необходимость в профессиональном переобучении. При этом все соответствующие расходы должен покрывать Фонд социального страхования.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Работа не имела спонсорской поддержки.*

### Литература/Reference

1. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 792 с. [Occupational respiratory diseases. National guidelines. Ed. N.F. Izmerov, A.G. Chuchalin. M.: GEOTAR-Media, 2015; 792 p. (in Russ.).]
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010; 368 с. [Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational diseases. M.: GEOTAR-Media; 2010; 368 p. (in Russ.).]

3. Профессиональная патология. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 784 с. [Occupational pathology. National manual. Ed. N.F. Izmerov. M.: GEOTAR-MEDIA, 2011; 784 p. (in Russ.)].

4. Саакадзе В.П., Степанов С.А. Профессиональная бронхиальная астма. Саратов, 1989; с. 17–41 [Saakadze V.P., Stepanov S.A. Occupational asthma. Saratov, 1989; s. 17–41 (in Russ.)].

5. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: <http://www.ginasthma.org>

6. Степанов С.А. К вопросу о природе так называемой «зерновой лихорадки». *Казанский медицинский журнал*. 1968; 8: 8–13 [Stepanov S.A. About the nature of the «grain fever». *Kazan Medical Journal*. 1968; 8: 8–13 (in Russ.)].

7. Maestrelli P., Saetta M., Mapp C. et al. Mechanisms of occupational asthma. *Clin Exp Allergy*. 1997; 27 (suppl. 1): 47–54. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb01826.x

8. Maestrelli P., del Prete G.F., de Carli M. et al. CD8 T cell clones producing interleukin5 and interferongamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Hlth*. 1994; 20: 376–81. DOI: 10.5271/sjweh.1383

9. Макова Е.В. Клинические и иммунологические аспекты профессиональной аллергии к натуральному латексу. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2003; 24 с. [Makova E.V. Klinicheskie i immunologicheskie aspekty professional'noi allergii k natural'nomu lateksu. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Samara, 2003; 24 s. (in Russ.)].

10. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Изд-во Атмосфера, 2008; 224 [Clinical guidelines. Bronchial asthma. Ed. A.G. Chuchalin. M.: Atmosfera, 2008; 224 (in Russ.)].

11. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара: Офорт, 2009; 232 с. [Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational diseases of medical workers. Samara: Ofort, 2009; 232 p. (in Russ.)].

12. Косарев В.В., Бабанов С.А. Справочник врача-пульмонолога. Ростов-на-Дону: Феникс, 2011; 446 с. [Kosarev V.V., Babanov S.A. Spravochnik vrachapulmonologa. Rostov-na-Donu: Feniks, 2011; 446 p. (in Russ.)].

13. Tilles S.A., Jerath Tatum A. Differential diagnosis of occupational asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2003; 23: 167–76. DOI: 10.1016/s0889-8561(02)00089-9

14. Sastre J., Vandesplas O., Park H.S. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J*. 2003; 22: 364–67. DOI: 10.1183/09031936.03.00045103

15. Wan H., Winton H.L., Soeller C. et al. Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest*. 1999; 104: 123–33. DOI: 10.1172/JCI5844

16. Agius R.M., Nee J., Mc Govern B. et al. Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances. *Ann Occup Hyg*. 1991; 35: 129–37. DOI: 10.1093/annhyg/35.2.129

17. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020; 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. Klinicheskaya immunologiya. Krasnoyarsk: Polikor, 2020; 386 s. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/np.438

18. Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 160–8. DOI: 10.1164/ajrccm/145.1.160

19. Frew A.J., Chan H., Lam S. et al. Bronchial inflammation in asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 340–4. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842189

20. Петровская Е.В. Клинико-иммунологические особенности профессиональной бронхиальной астмы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2009; 24 с. [Petrovskaya E.V. Kliniko-immunologicheskie osobennosti professional'noi bronkhial'noi astmy. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Samara, 2009; 24 p. (in Russ.)]

21. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 744–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2

22. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005; 26 (5): 819–28. DOI: 10.1183/09031936.05.00028305

23. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А. и др. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 512 с. [Mukhin N.A., Kosarev V.V., Babanov S.A. et al. Occupational diseases. M.: GEOTAR-Media, 2016; 512 p. (in Russ.)].

24. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания органов дыхания. М.: Инфра-М, 2013; 110 с. [Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational respiratory diseases. M.: Infra-M, 2013; 110 s. (in Russ.)].

25. Агафонова О.В., Грищенко Т.А., Богданова Ю.В. и др. Поликлиническая терапия: Учебник. Под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Щукина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 840 с. [Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V. et al. Poliklinicheskaya terapiya: Uchebnik. Pod red. D.I. Davydkina, Yu.V. Shchukina. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2020; 840 s. (in Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-5545-6-PLT-2020-1-840

## OCCUPATIONAL ASTHMA (WORKPLACE ASTHMA): DIAGNOSIS, EXAMINATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN DISEASE AND OCCUPATION, AS WELL AS TREATMENT

Professor S. Babanov<sup>1</sup>, MD; Professor L. Strizhakov<sup>2</sup>, MD; A. Baikova<sup>1</sup>; M. Vostroknutova<sup>1</sup>; A. Agarkova<sup>1</sup>; N. Ostryakova<sup>1</sup>; T. Kiryushina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia

The paper is devoted to one of the most common occupational diseases, such as occupational asthma (OA) that occurs under industrial and agricultural production conditions when exposed to high- and low-molecular-weight compounds. It presents the main chemical and biological factors that are etiological factors of OA, as well as the main professions that are susceptible to this disease. The paper formulates the basic principles of the diagnosis of OA, the principles of its treatment, prevention, and examination of the association between disease and occupation, and professional suitability.

**Key words:** pulmonology, occupational asthma, high- and low-molecular-weight compounds, treatment, prevention, examination of the association between disease and occupation.

**For citation:** Babanov S., Strizhakov L., Baikova A. et al. Occupational asthma (workplace asthma): diagnosis, examination of the association between disease and occupation, as well as treatment. *Vrach*. 2021; 32 (7): 17–24. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-03>

**Об авторах/About the authors:** Babanov S.A. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>; Strizhakov L.A. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36.

**7-8 октября 2021 г.**

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

**Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы**



[immunoprof.ru](http://immunoprof.ru)

