

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

*П. А. Бакумов, Е. Н. Ковальская, Е. А. Зернюкова,
Е. И. Кочетова, Е. Г. Алексеев*

**Кафедра профессиональных болезней
с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФУВ ВолгГМУ**

Бронхиальная астма (БА) – респираторное заболевание, характеризующееся непроходимостью дыхательных путей, частично или полностью обратимой, в результате лечения или самопроизвольно; воспалением дыхательных путей; и аллергической реакцией дыхательных путей на различные раздражители (НАЕР, 1991). Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) – это заболевание, возникающее под воздействием неблагоприятных факторов производственной среды. Зафиксировано несколько сотен веществ, вызывающих ПБА. Случаи уже существующей БА или аллергической реакции дыхательных путей, симптомы которых прогрессируют под воздействием раздражающих веществ или физических факторов на производстве, обычно классифицируются под названием профессионально усугубленная БА. Существует мнение, что БА стала наиболее распространенным производственным заболеванием легких в развитых странах, хотя результаты оценки фактических масштабов заболевания могут быть различными. Однако ясно, что во многих странах БА, возникающая в результате воздействия производственных аллергенов, значительно увеличивает экономические затраты в связи с временной или постоянной утратой трудоспособности работающих. Большую часть случаев заболеваний ПБА и экономических затрат, связанных с компенсациями пострадавшим, можно предупредить путем определения аллергенов, с которыми больному приходится иметь контакт в процессе трудовой деятельности, снижения их уровня или полного их устранения в производственной среде.

ПБА следует рассматривать как заболевание, этиологически обусловленное веществами, воздействующими на респираторный тракт на рабочем месте, например медицинского работника или провизора. В основе терапии ПБА лежит определение аллергена, что важно, во-первых, с позиции его элиминации (смена профессии), а также и по соображениям юридического и финансового порядка при переводе больного на другую работу или при определении группы инвалидности.

Постановка диагноза ПБА может быть затруднительным, поскольку сложно порой отделить профессиональные факторы от других. С другой стороны, сам факт того, что производственный фактор утяжеляет течение БА или вызывает ее появление, не означает наличие именно ПБА. Немаловажно, что во многих случаях развитие ПБА может быть предотвращено у коллег пациента. В некоторых случаях, на ранних стадиях ПБА частично или даже полностью может быть обратимой при достаточном контроле вызывающих факторов (или их устранении).

Для диагностики, тактики и профилактики ПБА можно руководствоваться 4 ключевыми вопросами, приведенными ниже.

Четыре ключевых вопроса при постановке диагноза ПБА:

- Есть ли у данного пациента БА?
- Является ли астма профессиональной?
- Каковы причинные и триггерные вещества?
- Какие изменения условия работы могут пациенту продолжить работать (или вернуться к работе) и/или защитят его коллег?

Эпидемиологические исследования, проведенные в настоящее время, свидетельствуют о том, что удельный вес ПБА среди всех случаев БА составляет от 2 до 15 %. Частота первичных случаев ПБА в различных отраслях промышленности и сельского хозяйства колеблется от 2,3 до 26,5 %.

Значительная вариабельность частоты болезни зависит от характера действующего профессионального фактора, его природы и свойств, уровня запыленности, а также от индивидуальных свойств организма: состояния его защитных систем, генетической предрасположенности, табакокурения, перенесенных воспалительных заболеваний органов дыхания. Так, если у контактирующих с животными распространенность профессиональных аллергических заболеваний легких составляет 6 %, то у рабочих, подверженных действию протеолитических ферментов, она может достигать 45 %. У курящих работников в два раза чаще, чем у некурящих,

регистрировали астму при контакте с солями платины, в процессе обработки древесины, меха и кожи.

В последние годы в индустриальных странах определилась четкая тенденция к увеличению частоты ПБА в связи с возрастающим комплексным и комбинированным воздействием на работающих различных промышленных факторов, включающих вещества сенсибилизирующего и раздражающего действия. Указанные обстоятельства диктуют необходимость совершенствования исследований по эпидемиологической оценке ПБА.

Факторы, вызывающие профессиональную бронхиальную астму

В настоящее время существует большое количество производственных агентов, способных вызвать ПБА. Их поступление в воздушную среду объясняется несовершенством технологических процессов, недостаточной степенью герметизации, недостаточной очисткой и утилизацией отходов.

Согласно современной точке зрения, все производственные факторы, имеющие отношение к ПБА, подразделяют на индукторы и триггеры.

К индукторам относят те агенты производственной среды, которые способны вызвать воспаление в бронхиальном дереве и связанную с ним неспецифическую гиперреактивность.

В противоположность им триггеры не имеют отношения к формированию воспаления в воздухоносных путях, но способны провоцировать их обструкцию у пациентов с уже

имеющейся неспецифической гиперреактивностью бронхов, влияя таким образом на частоту обострений ПБА. Триггерами могут быть как аллергены, так и факторы неаллергенной природы (физические нагрузки, перепады давления, неблагоприятный микроклимат), встречающиеся как в производственной обстановке, так и вне таковой. В некоторых случаях индукторы могут выступать в роли триггеров.

Информация об этиологических факторах ПБА содержится в многочисленных тематических обзорах. В этих публикациях подчеркивается, что ПБА могут вызывать более 300 производственных агентов, причем количество их постоянно увеличивается в связи с появлением новых технологий.

В утвержденном в 2004 г. документе «Классификация промышленных аллергенов» представлена характеристика 189 промышленных аллергенов двух классов опасности – высокоопасных и умеренно опасных, из которых допустимые уровни установлены с учетом порога сенсибилизирующего действия, и этот список, безусловно, будет пополняться в дальнейшем.

В соответствии с существующей точкой зрения, все этиологические факторы классифицируют по молекулярной массе (см. табл.). К высокомолекулярным сенсибилизирующим веществам относят протеины или гликопротеины биологического происхождения, которые способны вызывать IgE-опосредованную аллергическую реакцию. Они могут быть представлены аллергенами растительного, животного и микробного происхождения.

Основные причинные факторы ПБА

| Факторы | Работники, профессиональная деятельность которых связана с риском ПБА |
|---|--|
| <i>Органические вещества с высокой молекулярной массой</i> | |
| Белки животного происхождения (домашних животных, птиц, мышей, рыбный корм и др.) | Работники сельского хозяйства, ветеринары, лабораторные работники |
| Растительные протеины (мучная, зерновая, табачная пыль, пыль кофейных бобов, хлопка, льна и др.) | Работники сельского хозяйства, булочники, текстильщики, работники пищевой промышленности |
| Древесная пыль (западного красного кедра, красного дерева, дуба, березы и др.) | Столяры, работники мебельной, деревообрабатывающей промышленности |
| Краски (антраквинон, кармин, парафенилдиамин и др.) | Красильщики ткани и меха, работники косметической и парфюмерной промышленности, парикмахеры |
| Канифоль | Работники радиоэлектронной промышленности, паяльщики, электрики |
| Энзимы (экстракт панкреатина, папаин, трипсин, пектиназа, детергенты, выделенные из <i>Bacillus subtilis</i> и др.) | Работники фармацевтической и пищевой и химической (производство моющих средств) промышленности |

Окончание табл.

| Факторы | Работники, профессиональная деятельность которых связана с риском ПБА |
|--|--|
| Латекс, синтетические каучуки и др. | Медицинские, ветеринарные и технические работники использующие латексные перчатки и другие изделия из латекса, работники резинового производства |
| <i>Вещества с низкой молекулярной массой</i> | |
| Изоцианаты (толуен-диизоцианат, дифенил-изоцианат, герсаметилен-диизоцианат, нафтален-диизоцианат) | Работники производства полиуретанов, кровельщики и др. |
| Ангидриды (фталевый, малеиновый и др.) | Работники производства красок, пластика, резины, эпоксидных смол, маляры и др. |
| Металлы (соли хрома, хромовая кислота, двуххромовокислый калий, сульфат никеля, ванадий, соединения платины, кобальта, марганца и др.) | Работники химических производств, металлообрабатывающей промышленности, электросварщики, работники строительных профессий и др. |
| Медикаменты (дериваты пиперазина, сульфотиазины и др.) | Работники фармацевтической промышленности и сельского хозяйства |
| Прочие соединения (формальдегид, диметилэтанолламин, этилен оксид, пиретрины, поливинилхлорид и др.) | Работники мебельного производства, полимерных материалов, текстильной промышленности, лабораторные работники и др. |

Помимо указанных этиологических факторов, важное значение для развития ПБА имеют предрасполагающие факторы, поскольку они увеличивают вероятность заболевания и оказывают влияние на последующее течение болезни. К числу индивидуальных факторов риска относят, в частности, атопический статус, который расценивают как генетическую предрасположенность к продукции специфических IgE или врожденную неполноценность в системе аденилатциклазы (цАМФ).

Проведенные в последние годы исследования позволили выявить конкретные генетические признаки, которые свидетельствуют о высоком индивидуальном риске развития ПБА. Такими генетическими маркерами следует считать полиморфизм в генном коде энзима глутатион S-трансферазы, указывающего на риск развития ПБА от бобов сои, нарастающие фенотипические *DR1* и *DR4* у пациентов, sensibilizированных латексом.

Степень риска развития ПБА зависит также от курения, частоты респираторных инфекций, экологических раздражителей.

Классификации

Анализ научной литературы свидетельствует о том, что в последние годы активно обсуждается вопрос о существовании двух типов ПБА: ПБА, для которой характерен латентный период, необходимый для развития

сенсibilизации к причинному производственному агенту, и ПБА, возникающей остро, после однократной ингаляции раздражающих летучих или газообразных веществ в очень высоких концентрациях. Первое детальное описание и название этому типу ПБА – RADS (*Reactive Dysfunction Syndrome*), или синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, было дано в 1985 г. С. М. Брукс и соавт. К числу основных диагностических критериев данного синдрома эти авторы относили клиническую симптоматику, характерную для БА и формирующуюся обратимую неспецифическую гиперреактивность бронхов, слизистой дыхательных путей с выделением большого количества медиаторов воспаления, ранним присоединением инфекции и изменениями в функциональном состоянии вегетативной нервной системы, которая контролирует тонус гладкой мускулатуры, бронхиальную секрецию и проницаемость сосудов. Логично считать, что формирующаяся в этих случаях у ряда больных БА вторична, так как возникает вследствие первичного токсико-химического поражения органов дыхания профессиональной этиологии. Соответствуют этому представлению также отсутствие у больных с синдромом реактивной дисфункции дыхательных путей повышенного содержания IgE, а также результаты морфологического описания изменений

дыхательных путей, не всегда выявляющие эозинофильную инфильтрацию слизистой бронхов, типичную для БА.

В связи с отсутствием убедительных данных для трактовки рассматриваемого синдрома как варианта ПБА этот диагноз не нашел отражения в существующем в настоящее время списке профессиональных болезней.

Также, с нашей точки зрения, нет оснований для выделения в качестве клинических вариантов ПБА так называемой алюминиевой астмы, эозинофильного бронхита и ряда астмаподобных заболеваний, остро возникающих после вдыхания органической пыли. Исследования в этом направлении нуждаются в продолжении с целью выяснения сути этих состояний и возможной их принадлежности к ПБА.

Согласно отечественной классификации ПБА, адаптированной к МКБ-10 (Международная классификация болезней) и официально утвержденной в 2004 г., предполагается выделение трех основных форм ПБА: аллергической формы, неаллергической формы и ПБА, при которой сочетаются различные механизмы.

Помимо этого, каждая из перечисленных форм классифицируется по степеням тяжести (интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести и тяжелая) и уровню контроля (контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая), в соответствии с критериями, изложенными в руководствах и монографиях по БА, вышедших в последние годы.

Особенности патогенеза отдельных форм профессиональной бронхиальной астмы

Аллергическая форма ПБА, опосредованная иммунными механизмами, имеет латентный, бессимптомный период, необходимый для сенсибилизации к причинному агенту. Эта форма может протекать в виде трех вариантов:

- с участием IgE- и IgG-зависимых механизмов;
- с превалированием в патогенезе циркулирующих иммунных механизмов;
- с участием в патогенезе всех типов иммунных реакций или с преимущественным участием клеточных иммунных механизмов.

Иммунологические IgE-обусловленные реакции индуцируют агенты с высокой молекулярной массой (например, белки животного и растительного происхождения,

энзимы и т. д.), которые действуют как полные антигены и вызывают выработку специфических антител, а также некоторые профессиональные агенты с низкой молекулярной массой (соединения платины, хрома, никеля, кобальта, марганца, тримеллитинный ангидрид), которые, являясь гаптенами, после конъюгации с человеческим сывороточным альбумином и превращения в полные функционально активные антигены способны вызывать развитие ПБА путем IgE-обусловленных реакций.

Вне зависимости от характера причинных антигенов реакции между IgE и антигенами вызывают приток клеток воспаления в дыхательные пути, высвобождение медиаторов аллергической реакции и приступ удушья.

В этих случаях ингаляционное поступление «виновного» производственного аллергена в сенсибилизированный организм приводит к развитию реакции немедленного типа, которая начинается спустя 20–30 мин от начала ингаляции и разрешается, как правило, в течение 1–2 ч.

Однако многие низкомолекулярные вещества могут вызывать ПБА, как было указано выше, с помощью других иммунологических реакций. Так, тримеллитинный ангидрид после взаимодействия с протеинами индуцирует не только IgE, но и IgG, так же как и изоцианаты. Только у 40 % больных ПБА от воздействия пыли красного дерева выявляют IgE к конъюгату пликатиновой кислоты с человеческим сывороточным альбумином. Выявление у этих больных большого числа активированных Т-лимфоцитов в бронхах не исключает их роль в развитии воспалительного процесса в дыхательных путях.

При ПБА, вызванной некоторыми профессиональными агентами, в частности металлами-аллергенами, получены доказательства участия в патогенезе заболевания циркулирующих иммунных комплексов и клеточно-обусловленного типа гиперчувствительности.

Как показали проведенные исследования, в случае участия в патогенезе ПБА циркулирующих иммунных комплексов чаще возникает отсроченный тип реакции в виде обструктивного синдрома, наступающего через 3–4 ч после ингаляции аллергена с постепенным затуханием клинических проявлений в течение 2–6 ч.

При варианте аллергической формы ПБА с участием в патогенезе всех типов иммунных реакций или с превалированием клеточных иммунных механизмов бронхообструктивный

синдром регистрируют через 6–8 ч или 24 ч от начала ингаляции.

Патофизиологические механизмы развития неаллергической формы ПБА исключают участие иммунных реакций. Неаллергические механизмы развития ПБА в большей степени относятся к веществам с низкой молекулярной массой и во многом зависят от их свойств и химической структуры. К настоящему времени эти механизмы изучены еще недостаточно.

При *неаллергической форме* ПБА развитие заболевания можно объяснить либерацией гистамина в результате цитотоксического действия на тучные клетки ряда производственных факторов, в частности органических растворителей; возбуждением ирритантных рецепторов холинергической системы в результате прямого воздействия раздражающих веществ на бронхи; влиянием на альтернативный путь активации системы комплемента, а также изменениями нейрогенной регуляции бронхиального тонуса.

Известно, что ряд химических веществ способен вызывать ПБА путем воздействия на неадренергическую нехолинергическую нервную систему легких. В результате этого происходит смещение процессов регуляции в сторону преобладания активирующей подсистемы неадренергической нехолинергической нервной системы легких, медиаторы которой – нейропептиды, субстанция P и др., стимулируют воспалительный процесс, хемотаксис эозинофилов, вызывают гиперплазию гладкой мускулатуры, в результате чего возникают приступы удушья.

Согласно представленной классификации, особое место в группе неаллергической ПБА занимает *аспирин-индуцированная БА*. Ключевое звено развития этой формы – образование цистеиновых лейкотриенов, продукцию которых в определенной степени регулирует простагландин E₂. Несомненное доказательство профессиональной этиологии аспириновой астмы – положительная провокационная ингаляционная проба с профессиональными агентами, обусловленная неиммунными механизмами, о чем свидетельствуют отрицательные результаты аллергологического тестирования и данные иммунологического обследования.

Детальные механизмы увеличения продукции лейкотриенов у больных с аспириновой БА неизвестны. Однако изучение показателей аденилатциклазной системы при аспириновой БА, вызванной металлами-аллергенами, формальдегидом и текстильной пылью, показало

существенные изменения в соотношении циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), служащих посредниками, реализующими действия простагландинов.

Хотя неаллергической ПБА характерен немедленный или отсроченный тип ответа организма на ингаляцию причинного производственного агента при отсутствии типичных для аллергической формы иммунологических сдвигов.

ПБА с *сочетанным механизмом развития* наиболее часто наблюдают у работающих в современной промышленности в условиях комплексного и комбинированного воздействия вредных промышленных факторов как аллергенной, так и неаллергенной природы (преимущественно раздражающего характера действия). Патогенез сочетанной ПБА включает иммунные и неиммунные механизмы, свойственные аллергической и неаллергической формам заболеваний.

К этой группе следует отнести также вариант заболевания, в развитии которого существенную роль играет инфекционное воспаление, развивающееся одновременно с гиперчувствительностью к производственным факторам или присоединяющееся позже по мере прогрессирования болезни. Частому присоединению инфекции при ПБА в значительной мере способствуют последовательно развивающиеся признаки дисрегуляции функции иммунной системы и вторичной иммунологической недостаточности. В настоящее время особое внимание уделяют вирусной, грибковой и хламидийной инфекциям, которые способствуют длительному и тяжелому течению ПБА.

При сочетанной форме ПБА больные по-разному реагируют на провокационную ингаляционную пробу с производственным аллергеном – возможны все 3 типа ответа: немедленный, немедленно-замедленный и замедленный тип ответа.

Патоморфология

Вне зависимости от патофизиологических механизмов формирования ПБА морфологические изменения, происходящие в дыхательных путях, аналогичны тем, которые имеются при БА общего генеза, за исключением того, что процессы ремоделирования в бронхах при ПБА сочетаются с дистрофическими изменениями слизистой. В немногочисленных работах, опубликованных на эту тему, указывается, что при гистологических

исследованиях биоптатов слизистой бронхов у страдающих ПБА от воздействия различных производственных агентов обнаруживают десквамацию эпителия, оголение базальной мембраны, утолщение ее ретикулярной части с развитием фиброза и инфильтрацией эозинофилами, а также гипертрофию гладких мышц и образование новых сосудов. Общее количество клеток воспаления, эозинофилов и лимфоцитов по сравнению с контрольной группой, как правило, было увеличенным.

По мнению ряда авторов, в отличие от БА общего генеза, при ПБА часто обнаруживают формирование периваскулярных инфильтратов с мононуклеарным клеточным профилем, трансформацию части клеток реснитчатого эпителия в многослойный плоский и гранулирующие изменения слизистой оболочки периваскулярного генеза.

Клиническая картина

Симптомы, проявляющиеся при ПБА, подобны симптомам бронхиальной астмы непрофессионального генеза. Для БА характерны хрипы, кашель, сдавливание груди и одышка. Иногда у пациентов наблюдается приступы кашля или ночная астма. ПБА может иметь тяжелые формы и привести к потере трудоспособности и даже к смерти. Приступы удушья появляются под воздействием производственных аллергенов, поэтому для постановки диагноза необходимо установить вид аллергена, присутствующего в производственной среде на момент возникновения астматического приступа. При WAA производственные аллергены значительно повышают частоту и/или тяжесть симптомов уже существующего заболевания.

Некоторые особенности истории болезни могут говорить о наличии бронхиальной астмы, возникшей под влиянием производственных факторов. Симптомы, часто обостряющиеся во время работы и вечером после работы, ослабляются во время выходных и возобновляются при возвращении на работу. Симптомы могут обостряться к концу рабочей недели. Пациент может заметить, что определенная вид деятельности или определенные вещества, присутствующие в производственной среде, вызывают многочисленные симптомы. Возникающее на работе раздражение глаз или ринит может быть связан с астматическими симптомами. Такой типичный набор симптомов может присутствовать только на начальных стадиях ПБА. Частичное или полное исчезновение симптомов во время

выходных или отпуска типично для начальных стадий ПБА, но при повторяющихся воздействиях производственного аллергена время, необходимое для выздоровления увеличивается, либо симптомы могут не исчезать вообще. Большинство пациентов с диагнозом ПБА, которые больше не имеют контакта с производственным аллергеном, продолжают периодически страдать от приступов бронхиальной астмы даже спустя годы после того, как воздействие прекратилось, характеризуются стойкой потерей трудоспособности. Продолжающийся контакт с производственным аллергеном приводит к усугублению заболевания. Короткая продолжительность приступов и умеренная тяжесть течения на момент прекращения контакта с аллергеном – хорошие прогностические признаки, уменьшающие вероятность развития хронической бронхиальной астмы.

Для ПБА были описаны некоторые временные модели появления приступов. Ранние приступы удушья обычно появляются менее, чем через час после начала работы или появления специфического производственного аллергена, вызывающего астму. Поздние приступы появляются через 4–6 часов после начала воздействия производственного аллергена и могут продолжаться от 24 до 48 часов. Сочетание этих двух моделей наблюдается при одновременном появлении астматических приступов с неожиданным их прекращением, разделяющих ранние и более поздние реакции, либо при непрекращающихся астматических приступах с исчезающими между приступами симптомами. За некоторым исключением ранние реакции чаще всего являются IgE опосредованными, а поздние – IgE независимыми.

Клиническая симптоматика ПБА с типичными для этого заболевания приступами удушья (как правило, с затруднением выдоха), кашлем, который иногда служит единственным проявлением болезни и носит приступообразный характер (кашлевой вариант астмы), в большинстве случаев развивается спустя длительный срок от начала работы в контакте с «виновными» производственными аллергенами, который в среднем составляет 5–10 лет. Однако в некоторых случаях, особенно при наличии индивидуальных факторов риска, этот срок может укорачиваться.

Для ПБА характерны:

– зависимость возникновения болезни от интенсивности и длительности экспозиции причинного фактора: возникновение

симптомов во время и после воздействия аллергенов на рабочем месте;

– сочетание астмы с другими клиническими проявлениями профессиональной аллергии (со стороны кожи, верхних дыхательных путей);

– эффект элиминации (периодичность респираторных симптомов с улучшением состояния в выходные дни и в 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).

По степени тяжести различают:

1. Интермиттирующее течение БА, при котором отмечаются кратковременные симптомы заболевания с частотой реже 1 раза в неделю, короткие обострения длительностью от нескольких часов до нескольких дней, ночные симптомы заболевания не чаще 2 раз в месяц. Показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и пиковой объемной скорости выдоха (ПОС) составляют более 80 % от должных для данного пациента, разброс – не более 20 %. Разброс ПОС является разницей между 2 показателями, измеренными пациентом: утром сразу же после сна до приема препаратов (или рано утром, если пациент просыпается от удушья) и вечером перед сном.

2. Легкое течение БА характеризуется развитием симптомов заболевания от 1 раза в неделю до 1 раза в день; обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон, ночные симптомы отмечаются более 2 раз в месяц. Показатели ОФВ1 и ПОС составляют более 80 % от нормы, разброс – 20–30 %.

3. Среднетяжелое течение БА – симптомы заболевания отмечаются каждый день, требуются постоянные ингаляции симпатомиметиков, обострения могут снижать физическую активность пациента и нарушать сон. Ночные симптомы астмы отмечаются более 1 раза в неделю. Показатели ОФВ1 и ПОС составляют 60–80 % от нормальных для пациента величин, разброс – более 30 %.

4. Тяжелое течение БА характеризуется постоянными, ограничивающими физическую активность пациента симптомами астмы; частыми обострениями и ночными приступами. Параметры ОФВ1 и ПОС находятся

на уровне менее 60 % от должных величин, разброс – более 30 %.

Аллергическая форма ПБА, в основе которой лежат IgE и IgG-обусловленные реакции, характеризуется сравнительно благоприятным течением с положительными симптомами экспозиции, элиминации и реэкспозиции, поздним развитием эмфиземы и дыхательной недостаточности, а также значительным облегчением состояния при правильном и своевременном трудоустройстве – в первые 1,5–2 года от начала болезни. Последнее наблюдается примерно у 25 % заболевших.

Нередко (в 30 % случаев) эта форма ПБА сочетается с аллергическими поражениями кожного покрова и/или ВДП, которые у ряда пациентов предшествуют появлению приступов удушья.

В случаях продолжения работы в прежних условиях течение вышеуказанной формы ПБА обычно ухудшается, что можно объяснить, помимо продолжающегося контакта с «виновным» агентом, дополнительным воздействием неспецифических раздражителей, особенно у пациентов с высокой степенью бронхиальной реактивности или присоединением инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях.

При аллергической форме ПБА, с ведущей ролью в патогенезе циркулирующих иммунных комплексов, наблюдают более тяжелое течение заболевания с положительным симптомом экспозиции и нечетко выраженным симптомом элиминации, раннее развитие эмфиземы и дыхательной недостаточности.

При участии в патогенезе ПБА всех типов иммунных реакций или с превалированием клеточных иммунных механизмов, наряду с тяжелым течением заболевания и продолжительными по времени приступами удушья, наблюдают отсутствие симптома элиминации. Симптом экспозиции остается положительным, проявляясь выраженным усилением экспираторной одышки.

В случае развития *неаллергической формы* ПБА, в частности у рабочих, подвергающихся воздействию органических растворителей, астма отличается сравнительно легким течением. Заболевание развивается постепенно, иногда при небольшом стаже работы. Приступы удушья возникают преимущественно на работе (положительный симптом экспозиции), а в выходные дни или во время отпуска появляются значительно реже или вообще прекращаются (положительный симптом элиминации).

Аспирин-индуцированная БА, вызванная профессиональными агентами, характеризуется сочетанием БА с непереносимостью НПВС и рецидивирующим полипозом ВДП, в большинстве случаев тяжело переносится и требует назначения гормональной терапии.

При сочетанном воздействии производственных факторов раздражающего и сенсибилизирующего действия, а также инфекции заболевание отличается тяжелым течением, комплексом клинических, лабораторных и рентгенологических признаков, подтверждающих роль инфекции, отсутствием симптома элиминации и положительным симптомом экспозиции.

Диагностика

Перед выяснением возможной профессиональной этиологии БА необходимо подтвердить сам факт наличия этого заболевания. К числу необходимых диагностических критериев, позволяющих верифицировать БА, помимо клинических симптомов, относят бронхотесты: с бронхолитиками для подтверждения обратимости бронхиальной обструкции или выявления скрытого бронхоспазма и с бронхоконстрикторами (гистамином, ацетилхолином). Этот тест следует проводить в случае нормальных показателей ФВД с целью выявления гиперреактивности бронхов.

Профессиональную этиологию БА устанавливают на основании изучения и сопоставления данных санитарно-гигиенических условий труда, профессионального маршрута больного с клиническими проявлениями заболевания и результатами специфического аллергологического и иммунологического обследований.

При выяснении профессионального маршрута обращают внимание на характер производственной деятельности больного и возможный его контакт с различными агентами, способными вызвать БА. При этом учитывают, что принципиально важной является интенсивность воздействия этих веществ и продолжительность контакта с ними. Однако известно, что в ряде случаев эти обстоятельства не имеют решающего значения, поскольку развитие БА в значительной степени определяется индивидуальной реакцией организма.

Изучение анамнеза болезни позволяет определить время возникновения первых симптомов заболевания, их характер (приступы удушья, симптомы риноконъюнктивита, поражения кожи) и последовательность

развития; связь с выполняемой работой; симптомы экспозиции, элиминации и реэкспозиции, а также подтвердить полученные сведения от больного записями в соответствующих медицинских документах.

В классических случаях, особенно при участии в развитии ПБА IgE-зависимых реакций, первые симптомы заболевания появляются только в период работы и исчезают или уменьшаются вне контакта с «виновными» производственными агентами. Однако следует иметь в виду, что в ряде случаев симптомы ПБА могут развиваться через несколько часов после прекращения работы, а при ПБА с инфекционно-воспалительным процессом в бронхолегочной системе часто отсутствует симптом элиминации и утяжеляется течение заболевания в постконтактном периоде.

Степень выраженности и значимости инфекционного компонента, а также оценку его роли в развитии заболевания устанавливают на основании анамнестических указаний и информации, полученной при обследовании больного. При этом не исключена возможность появления влажных хрипов в легких, небольшого лейкоцитоза и субфебрилитета при аллергических процессах вне зависимости от активности инфекции.

Лабораторные исследования. Для выяснения генеза БА в период ремиссии заболевания проводят обязательное аллергологическое обследование, включающее постановку кожных скарификационных тестов со стандартным набором аллергенов – эпидермальных, пылевых, пылевых, бытовых. Особо значимо это исследование для высокомолекулярных аллергенов органического происхождения, которые у ряда больных могут быть «виновными» производственными агентами.

К достоинствам аллергологического тестирования относят простоту, низкую стоимость и высокую чувствительность. Однако следует иметь в виду, что кожные скарификационные тесты с химическими аллергенами при БА, в отличие от аллергических заболеваний кожи, неинформативны.

С химическими промышленными аллергенами с целью доказательства профессиональной этиологии БА проводят ингаляционную провокационную пробу с предполагаемым «виновным» аллергеном. Достоинство этого метода не только его высокая информативность, но и тот факт, что по характеру реакции дыхательных путей (немедленный, отсроченный, двойной ответ) на ингаляционное проникновение аллергена можно судить

о патофизиологических механизмах, лежащих в основе различных форм БА.

Несмотря на высокую информативность, существенным недостатком, ограничивающим использование ингаляционной провокационной пробы, является то, что ее можно выполнять только в период ремиссии заболевания и при отсутствии других противопоказаний для проведения любого аллергологического обследования, в условиях специализированного стационара и только при получении информированного согласия больного.

В последние годы для идентификации причинного агента при ПБА широко используют тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов, основанный на эффекте изменения миграции лейкоцитов в слизистую оболочку полости рта при развитии гиперергической реакции на испытуемый аллерген. Применение этого теста у значительного числа больных подтвердило его достаточную информативность, чувствительность и безопасность.

К специфическим методам иммунодиагностики для выявления сенсибилизации к конкретным производственным аллергенам относят определение общего и специфического IgE в тест-системе ИФА; реакцию специфического повреждения базофилов и реакцию связывания комплемента. Параллельное определение IgE, специфичных к производственным агентам, а также к бактериальным и грибковым антигенам позволяет уточнить форму ПБА и степень участия непрофессиональных факторов в развитии болезни.

При относительно невысоком уровне сенсибилизации и сомнительных результатах аллергологического тестирования наиболее информативна постановка специфических тестов *in vitro* до и после провокационной ингаляционной пробы.

Высокой чувствительностью (79 %) и специфичностью (91 %) обладает изменение *in vitro* хемотоксичного моноцитарного протеина в периферических мононуклеарных клетках после 48 ч их стимуляции химическим веществом. Однако этот метод используется в настоящее время только в научных целях и нуждается в дальнейшем изучении.

Наряду с указанными специфическими иммунологическими изменениями у большинства больных с ПБА наблюдают снижение Т-общих лимфоцитов (CD^{3+}) с преимущественным количественным дефицитом Т-хелперов-индукторов (CD^{4+}), тенденцию к снижению малодифференцированных

и зрелых клеток В-лимфоцитов и активацию гуморального звена иммунитета, что проявляется частым повышением в сыворотке крови концентрации IgA. У значительного числа больных с ПБА повышается титр Р-регуляторных белков, обладающих супероксиддисмутазной активностью и характеризующих состояние клеточных мембран.

Инструментальные исследования. В «золотой стандарт» диагностики ПБА входит также мониторинг пиковой скорости выдоха и/или объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды. Для получения достоверных данных эти исследования проводят 3–4 раза в день на протяжении 2–3 недель.

Особую значимость исследование этих показателей приобретает при отсутствии других способов обследования больного или в случае предполагаемой неаллергической формы ПБА, поскольку основные методы доказательства последней – исключение аллергической формы болезни и проведение провокационной ингаляционной пробы, возможность для постановки которой имеется далеко не всегда.

Таким образом, при выяснении этиологии БА используют комплексный подход, который включает в себя анализ санитарно-гигиенических условий труда, анамнестических данных, позволяющих уточнить ряд особенностей формирования заболевания с учетом различных его форм, оценку результатов специфического аллергологического и иммунологического обследований, а также показателей мониторинга бронхиальной проходимости, указывающих на бронхоконстрикцию во время работы с «виновным» агентом.

Последовательное использование вышеописанных методов, отвечающих принципам доказательной медицины, позволяет с высокой точностью подтвердить роль условий труда в развитии БА.

Больным с ПБА показана консультация оториноларинголога для выяснения характера патологии со стороны носа и придаточных пазух, а также подбора терапии. Консультация дерматолога необходима при изменениях со стороны кожи с целью выяснения характера патологии и подбора терапии. Консультация хирурга показана при возникновении острых осложнений БА (пневмоторакса, ателектаза). Консультация пульмонолога необходима для проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями бронхолегочной системы.

Определение АССР для медицинского случая профессиональной астмы

Критерии для диагностики профессиональной астмы (требуются все 4, А–D):

(А) Врачебная диагностика астмы и/или наличие физиологического свидетельства гиперчувствительности дыхательных путей.

(В) Профессиональное воздействие предшествовало появлению астматических симптомов.

(С) Связь между симптомами астмы и работой.

(D) Воздействие и/или физиологическое подтверждение связи астмы с рабочей средой (диагноз ПБА требует выполнения одного и более шагов из D2–D5, подозрение на ПБА требует выполнения только шага D1):

1. Заявлено о профессиональном воздействии агента вызвавшего ПБА.

2. Связанные с работой изменения ОФВ1 и/или ПСВ.

3. Связанные с работой изменения в серийном тестировании на предмет выявления неспецифической бронхиальной чувствительности (например, метилхолиновый провоцирующий тест).

4. Позитивный специфический бронхиальный провоцирующий тест.

5. Начало астмы с явной связью с симптоматическим воздействием ингалированного раздражителя в условиях рабочей среды (обычно RADS).

Критерии для диагностики RADS (должна соответствовать всем пунктам):

1. Задокументированное отсутствие в прошлом жалоб с подозрением на астму.

2. Вспышка симптомов после единственного воздействия либо несчастного случая.

3. Воздействие присутствующих в высоких концентрациях газа, дыма, пара или пыли, обладающих свойствами раздражителя.

4. Начало симптомов в течение 24 часов после воздействия с продолжением, по крайней мере, в течение 3 месяцев.

5. Симптомы согласуются с астмой: кашель, хрипы, одышка.

6. Присутствие обструкции воздушного потока выявленной при помощи тестов легочной функции и/или присутствие.

7. Изменение неспецифической бронхиальной гиперчувствительности (тестирование должно быть проведено сразу после воздействия).

8. Другие легочные заболевания исключены.

Критерии диагностики отягченной профессиональной деятельностью астмы (WAA):

1. Соответствует критериям А и С АССР Medical Case Definition of OA.

2. Наличие в прошлом астмы или истории астматических симптомов (с активными симптомами в течение года до начала работы либо рассматриваемого воздействия).

3. Явное усиление симптомов либо потребностей в лекарственных препаратах, или описание связанных с работой изменений в/или после трудоустройства или начала рассматриваемого воздействия.

Тщательное клиническое исследование и выявление профессиональной БА может занимать много времени, быть дорогостоящим и сложным. Для этого может потребоваться проведение диагностических экспериментов, заключающихся в удалении сотрудника с работы и его возврате на рабочее место, и часто требуется тщательное составление диаграммы измерений серии максимально возможных выдохов (ПСВ) пациента. Многие врачи не всегда располагают некоторыми инструментами клинического исследования (такими как специфические бронхиальные провокации). Другие компоненты иногда просто недоступны (например, пациент больше не работает, отсутствие диагностических ресурсов, наличие неправильных результатов измерений ПСВ). Вероятность повышения диагностической точности возрастает при тщательном проведении клинических исследований. Для каждого отдельного пациента при принятии решений относительно размеров медицинского исследования необходимо сравнить затраты на проведение исследования с клиническими, социальными, финансовыми затратами и затратами здравоохранения, если диагноз был поставлен неверно или профессиональная БА не была обнаружена совсем.

С учетом этих трудностей был разработан пошаговый подход к диагностике профессиональной БА. В данном подходе сформулированы общие положения, использование которых облегчит осуществление точной, практической и эффективной диагностической оценки, с учетом того, что некоторые из предложенных процедур не могут быть осуществимы в определенных условиях. Диагностика профессиональной БА включает диагностику бронхиальной астмы как таковой и установление связи между заболеванием и условиями труда. После завершения каждого шага для каждого пациента врач должен установить, достаточна ли

степень диагностической точности для того, чтобы можно было перейти к осуществлению необходимой деятельности, или следует перейти к следующему шагу диагностической оценки. Если в наличии имеются необходимые средства и ресурсы, то время и затраты, требующиеся для продолжения клинического исследования оправдываются важностью поставленной задачи – установления зависимости бронхиальной астмы от условий труда. Наиболее важные моменты, использующиеся для диагностики профессиональной БА, будут кратко перечислены в данной работе; а их подробное описание можно найти в ряде справочных материалов. Ввиду того, что диагностический процесс иногда бывает сложным, можно рекомендовать консультацию врача, имеющего опыт работы с пациентами, страдающими профессиональной БА.

Шаги по диагностической оценке астмы в условиях рабочего места

Шаг 1. Подробная медицинская и профессиональная история и направленное медицинское обследование.

Шаг 2. Физиологическая оценка на предмет выявления обратимой обструкции дыхательных путей и/или неспецифичной бронхиальной гиперчувствительности.

Шаг 3. Иммунологическая оценка, если уместна.

Оценка рабочего статуса:

- Работающий в настоящее время: сначала обратитесь к шагу 4.
- Не работающий в настоящее время, согласно диагностической оценке, годен к выходу на работу: сначала шаг 5, затем шаг 4.
- Не работающий в настоящее время, согласно диагностической оценке, не годен к выходу на работу: шаг 6.

Шаг 4. Клиническая оценка астмы в условиях работы или диагностика на предмет возвращения на работу.

Шаг 5. Клиническая оценка астмы вне рабочих условий или диагностика на предмет снятия с работ.

Шаг 6. Провоцирующий тест в условиях работы или специфическое бронхиальное провоцирующее тестирование. Если есть подозрение на вызывающие астму причины, этот шаг может быть проведен перед шагом 4 для любого пациента.

Лечение

Лечение больных с ПБА проводят по общим принципам лечения больных с другими формами БА, но его обязательное условие –

прекращение контакта больного с любыми производственными веществами, обладающими сенсibiliзирующим и раздражающим эффектом.

Цели лечения: основной целью лечения ПБА является достижение и поддержка контроля над клиническими проявлениями заболевания.

В ходе лечения у каждого конкретного больного решаются следующие задачи: купирование обострения; подбор адекватной базисной терапии; снижение риска развития осложнений БА; снижение риска развития побочных эффектов в ходе течения.

Комплексное лечение больных ПБА включает немедикаментозную и медикаментозную терапию. **Медикаментозное лечение** предусматривает терапию, направленную на купирование приступов БА, обострения заболевания, а также базисную (повседневную) терапию, позволяющую сохранить контроль над симптомами БА.

Основные препараты для оказания экстренной помощи – β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол и др.), антихолинергические препараты (ипратропия бромид, беродуал), системные глюкокортикоиды.

Для длительного контроля БА в основном используют ингаляционные глюкокортикоиды и пролонгированные [β_2 -агонисты (салметерол, формотерол)], а также их комбинированные формы (серетид Мультидиск, симбикорт Турбухалер).

Нередко из-за тяжести течения и недостаточной эффективности терапии применяют системные глюкокортикоиды. Стандартный короткий курс лечения обострения пероральными ГКС составляет 40–50 мг преднизолона в сутки в течение 5–10 дней с последующим снижением или полной отменой при условии продолжения лечения ингаляционными ГКС.

Спектр лекарственных препаратов в настоящее время расширен за счет антагонистов лейкотриеновых рецепторов, способных тормозить эозинофильное воспаление. В частности, доказана высокая эффективность препаратов с действующим веществом монтелукаст натрия при различных формах ПБА, особенно при нарушении простагландинового обмена.

При нарушениях дренажной функции бронхов используют отхаркивающие средства (амброксол, ацетилцистеин), а при необходимости – антибиотики.

Существующие в настоящее время стандарты лечения предусматривают ступенчатый подход к назначению терапии в зависимости от степени тяжести, который подробно описан в национальной программе и клинических руководствах.

Немедикаментозное лечение включает использование лечебной физкультуры, физиотерапевтических методов лечения; климатотерапию, обильное питье, отказ от приема блокаторов (β -адренорецепторов), а также НПВС при аспириновой форме БА.

Для некоторых пациентов неотъемлемой частью лечения может стать вовремя спланированный реабилитирующий отпуск или переквалификация. Если полностью прекратить воздействие невозможно, то необходимо понизить его уровень, что должно сопровождаться тщательным медицинским наблюдением и контролем, хотя понизить воздействие не всегда представляется возможным, а безопасность длительного применения такого подхода не была исследована. Например, было бы трудно оправдать токсичное воздействие, которому подвергается пациент во время длительного лечения системными кортикостероидами, только желанием продолжить свою деятельность на том же рабочем месте. При бронхиальной астме, вызванной и/или развившейся в результате воздействия раздражающих веществ, реакцию на определенную дозу вещества можно прогнозировать с большей вероятностью, и понижение уровня воздействия раздражителя, при тщательном медицинском наблюдении, может быть менее рискованным и более эффективным, чем в случае с профессиональной БА, вызванной сенсibilизирующими веществами. Если пациент продолжает работать в новых условиях, медицинский контроль должен включать частые посещения врача и анализ журнала PEF, хорошо спланированный доступ к аварийным службам, и ряд сеансов спирометрии и/или метахолиновый провоцирующий тест при соответствующих обстоятельствах.

Информация для пациента

В ходе обследования и лечения по поводу ПБА очень важно достичь взаимопонимания врача и пациента. Лечащий врач должен предоставить больному необходимую информацию, касающуюся его заболевания, получить согласие на проведение обследования (особенно это касается аллергологического обследования). С пациентом проводят беседы

о возможном прогнозе заболевания, необходимости рационального трудоустройства. Важно также объяснить пациенту, как пользоваться теми или иными устройствами для ингаляционного введения лекарственных средств, помочь приобрести практические навыки самоконтроля, в частности пикфлоуметрии. Следует убедить больного отказаться от курения.

В случае отсутствия связи БА с условиями работы необходимо объяснить причину этого и убедить больного в необходимости наблюдения у аллерголога, пульмонолога и других специалистов по месту жительства, а также рекомендовать посещение занятий в «астма-школе». Больного следует предупредить о том, что он не может работать в условиях производственных факторов, способных отрицательно сказаться на состоянии органов дыхания.

Прогноз

Зависит в значительной степени от того, насколько своевременно поставлен диагноз и больной выведен из-под влияния неблагоприятных профессиональных факторов. Продолжающийся контакт с «виновным» агентом чаще всего приводит к утяжелению болезни и стойким нарушениям функций легких.

Помимо этого, прогноз при ПБА определяют предрасполагающие наследственные факторы, факторы риска, особенности клинической формы заболевания, адекватность лечения, характер сопутствующей патологии и имеющиеся осложнения.

Профилактика

В предупреждении развития ПБА большое значение имеют инженерно-технические мероприятия, ограничивающие контакт работников с различными агентами производственной среды, которые могут быть причиной этого заболевания. Регулярный контроль за соблюдением ПДК веществ, способных вызвать ПБА, может уменьшить число пациентов с возможным формированием сенсibilизации. Однако следует учитывать возможность развития ПБА, особенно у рабочих с индивидуальными факторами риска, при контакте с производственными агентами, не превышающими ПДК.

Существенная роль в профилактике ПБА принадлежит предварительным медицинским осмотрам, которые позволяют провести тщательный медицинский отбор поступающих на работу, где возможен контакт с производственными аллергенами. При проведении

экспертизы профпригодности следует руководствоваться медицинскими противопоказаниями, указанными в Приложении № 1 к приказу Минздравмедпрома России от 14 марта 1996 г. № 90. Лиц, страдающих БА или другими заболеваниями аллергического характера, нельзя допускать на работу в контакте с веществами, обладающими сенсибилизирующим эффектом.

Проводимые регулярно периодические осмотры работающих способствуют раннему выявлению ПБА и рациональному трудоустройству больных вне контакта с веществами сенсибилизирующего, раздражающего действия, пылью; не связанному с тяжелым физическим трудом и воздействием неблагоприятного микроклимата. Своевременное разобщение всех больных ПБА, независимо от формы и тяжести течения, с неблагоприятными факторами производственной среды – непереносимое условие эффективности проводимой терапии.

Понижение или ликвидация воздействий, вызывающих профессиональную БА, а также предотвращение и правильное обращение с разлитыми веществами или контроль воздействий высокой интенсивности помогут избежать сенсибилизации и предотвратят возникновение профессиональной БА у других рабочих. Соответствующим образом необходимо применять обычные меры контроля, включающие замену на менее токсичные вещества, технические и административные методы контроля и средства индивидуальной защиты, а также обучение рабочих и руководителей.

Вторичная профилактика ПБА включает в себя также следующие мероприятия:

- прекращение курения;
- осторожное применение лекарственных средств, которые могут вызвать бронхоспазм;
- своевременное лечение очагов инфекции, нарушений обменных процессов, эндокринной патологии и других сопутствующих заболеваний;
- своевременное проведение вакцинации от гриппа;
- профилактику респираторных вирусных инфекций;
- проведение премедикации перед инвазивными методами обследования и лечения.

Заключение

Профессиональная БА стала самым распространенным профессиональным заболеванием дыхательной системы во многих странах. Оно встречается намного чаще, чем обычно считается, может иметь тяжелые формы и приводить к потере трудоспособности, но развитие этого заболевания можно предотвратить. Раннее выявление и эффективные превентивные меры могут значительно понизить риск потери трудоспособности и высокие человеческие и финансовые затраты, связанные с хроническими формами астмы. По ряду причин профессиональная БА заслуживает большего внимания со стороны врачей, специалистов по здоровью и безопасности, ученых, законодателей в области здравоохранения, специалистов по гигиене труда и других специалистов, заинтересованных в предотвращении возникновения производственных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2007. – 107 с.
2. Ожиганова В. Н., Дуева Л. А., Суворова К. О. Классификация профессиональной бронхиальной астмы: метод. рекомендации. – 2004.
3. Паттерсон Р., Грэммер Л. К., Гринбергер П. А. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000. – 733 с.
4. Частная аллергология / Под ред. Г. Б. Федосеева. – СПб.: Нормедиздат, 2001. – Т. 2. – С. 64–144.
5. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма: в 2-х т. – М.: Агар, 1997.
6. Петрыкина М. В., Кузьмина Л. П., Соркина Н. С. // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 7. – С. 33–36.
7. Moscato G., Malo J. L., Bernstein D. // Eur Respir J. – 2003. – № 21(5). – P. 879–885.
8. Nemery B. // Breath. – 2004. – Vol. 1. – P. 25–32.
9. Vandenplas O., Malo J. L. // Eur Respir J. – 2003. – № 21(4). – P. 706–712.