

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
**«Волгоградский государственный медицинский университет»**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Методическая разработка по теме:  
**«Профессиональные заболевания, протекающие с бронхообструктивным  
синдромом»**

Часть 1.

Волгоград 2018г.

**Тема:** «Профессиональные заболевания, протекающие с бронхообструктивным синдромом. Профессиональная бронхиальная астма».

**Практическое занятие:** 2 академических часа.

**Цель:** ознакомиться с понятием бронхообструктивного синдрома, разобрать наиболее часто встречающиеся заболевания в клинике профессиональных болезней, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом, разобрать особенности клинической картины и диагностики профессиональной бронхиальной астмы.

**Рассматриваемые вопросы:**

1. Бронхообструктивный синдром: понятие, основные патогенетические механизмы, ключевые клинические проявления.
2. Наиболее часто встречающиеся заболевания в клинике профессиональных болезней, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом: профессиональная бронхиальная астма и профессиональная ХОБЛ.
3. Определение профессиональной бронхиальной астмы. Значение неблагоприятных производственных факторов в развитии заболевания. Профессии, ассоциированные с повышенным риском развития профессиональной бронхиальной астмы. Патогенетические механизмы развития профессиональной бронхиальной астмы.
4. Классификация бронхиальной астмы, профессиональной бронхиальной астмы.
5. Особенности клиники и диагностики профессиональной бронхиальной астмы.
6. Алгоритм постановки диагноза профессиональной бронхиальной астмы. Значение спирометрии в постановке диагноза профессиональной бронхиальной астмы.

**Формируемые компетенции** - ОК-1; ОК-3; ОК-6; ОК-8; ОК-12; ПК-17.

Бронхообструктивный синдром (БОС) или синдром бронхиальной обструкции – это патологическое состояние, связанное с нарушением воздушного потока (бронхиальной проходимости) и последующим увеличением сопротивления потока воздуха при вентиляции.

### **Механизмы бронхообструктивного синдрома**

Основным патогенетическим механизмом при БОС, реализующим бронхоконстрикторный эффект через  $\beta_2$ -рецепторы и М-холинорецепторы, является бронхоспазм. Рецепторы локализуются на гладкомышечных и бронхиальных железистых клетках, в связи с этим некоторые раздражители приводят к бронхоконстрикции и повышают выработку бронхиального секрета, т.е. причиной БОС могут являться сразу несколько патогенетических механизмов.

Усугублению имеющейся бронхиальной обструкции и нарушению бронхиальной проходимости способствует скопление бронхиального секрета с отрицательными реологическими свойствами (вязкость, адгезивность).

Изменение бронхиальной проходимости и уменьшение эластической отдачи и эластической поддержки, может произойти в результате наличия эмфиземы, которая нарушает эластические свойства легких.

Перибронхиальный фиброз, при котором легочная ткань заменяется соединительной, также вносит свою лепту в формирование БОС, в связи с повышением сопротивления дыхательных путей.

Одним из необратимых механизмов в развитии локальной бронхообструкции является сдавление мелких бронхов и бронхиол эмфизематозными буллами (экспираторный коллапс дыхательных путей), может быть вследствие наличия опухоли, присутствия инородного тела, компрессии бронха извне и др.

### **Ключевые клинические проявления бронхообструктивного синдрома**

К основным клиническим проявлениям БОС относятся:

- удлинение фазы выдоха;
- появление экспираторных шумов в виде свистящего, шумного дыхания при аускультации или слышного на расстоянии, рассеянных сухих хрипов.
- приступы удушья;
- сухой приступообразный и малопродуктивный кашель;
- участие вспомогательной мускулатуры при дыхании;
- тимпанический оттенок перкуторного звука;
- отдышка, как правило экспираторного характера;

Кроме уже перечисленных признаков, для диагностирования БОС нужны данные спирометрии.

#### **Удлиненный выдох**

При снижении ОФВ1 (объема форсированного выдоха за 1-ю секунду) < 80% от должной величины и отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированной жизненной емкости легких) < 70% констатируется бронхиальная обструкция.

Снижение модифицированного индекса Тифно (отношение  $ОФВ1/ФЖЕЛ$ ) < 70% является наиболее ранним проявлением, даже при наличии высокого показателя  $ОФВ1$ . Эти показатели являются диагностическим критерием бронхообструкции и служат для определения степени ее тяжести.

При аускультации же пациента обращают внимание на длительность выдоха, так как в зависимости от выраженности бронхообструкции, на себя обращает внимание удлинённый выдох, что в пропедевтике означает «жесткое дыхание». К сожалению, данный аускультативный феномен не всегда правильно интерпретируется и адекватно оценивается врачами, т.е. часто по данным объективного обследования в амбулаторных картах записывают «дыхание жесткое» или «хрипов нет» в не зависимости от определенного диагноза.

### **Появление экспираторных шумов**

Появление сухих хрипов при аускультации является однозначным признаком БОС. Проходящие потоки воздуха определяют продолжительность и тональность возникающим звукам (в силу этого аускультативная картина сухих хрипов похожа на свист, гудение или жужжание). При наличии вязкого секрета в бронхиолах и мелких бронхах слышны высокочастотные свистящие хрипы. Более низкочастотные, басовые хрипы образуются в крупных и средних бронхах.

В ряде случаев сухие хрипы лучше прослушиваются в горизонтальном положении (для повышения внутригрудного давления) и при форсированном выдохе. Следовательно, при аускультации больных с подозрением на наличие БОС рекомендуется совершение подобных «маневров». Бывает, что и сам больной подсказывает врачу о необходимости аускультации в горизонтальном положении, жалуясь на наличие хрипов или свиста в положении лежа. Возникновение хрипов при форсированном дыхании может появляться и у здоровых людей, как результат динамической компрессии бронхов и может служить причиной заблуждений. Но в подобных случаях, у пациентов свободный тихий выдох, а при усилении выдоха нарастает его громкость и начинают прослушиваться обильные полифонические хрипы.

У больных с диффузной бронхообструкцией шумы на выдохе слышны и в состоянии покоя, а при усилении выслушиваются единичные монофонические хрипы (более легкая сдавливаемость бронхов, в отличии от здоровых людей), с увеличением же экспираторного напряжения проявляются дополнительные монофонические хрипы. В результате глубже выраженной компрессии прослушиваются и полифонические хрипы.

Также следует обращать внимание на то, что наряду с диффузными сухими хрипами, при аускультации они могут быть локализованными или блуждающими. Случаи, когда сухие хрипы локализованы (иногда единичный писк) и выслушиваются в одном и том же месте, может служить подозрением на локальную БО (инородное тело, опухоль, рубцовую деформацию, а также компрессию бронха извне – лимфоузлы и др.).

### **Свистящее дыхание (wheezing)**

Как правило, свистящее дыхание и наличие экспираторной отдышки возникает при обструкции мелких бронхов (бронхиол) и является клинически очевидным признаком наличия диффузной БО. Однако случается, что wheezing выслушивается и при обструкции верхних дыхательных путей или при патологии голосовых связок. Сами пациенты не всегда сообщают о наличии подобной проблемы, и врачу при расспросе больного необходимо самостоятельно уточнять о наличии «посвистывания» или «писка» при дыхании.

### **Дыхание сквозь сомкнутые губы**

В некоторых случаях самим больным интуитивно иницируется дыхание через сомкнутые губы или «сложенные в трубочку». При подобном маневре больной субъективно ощущает, что дыхание становится более комфортным. Эту особенность изучали клиницисты прошлого, стремясь найти клинические особенности у пациентов с легочными патологиями.

Часто подобный способ дыхания наблюдается у пациентов с ХОБЛ, при наличии эмфиземы. При этом снижается эластичность легких, а воздушность альвеол повышается, поэтому увеличивается риск преждевременного экспираторного закрытия дыхательных путей или, так называемой «воздушной ловушки». Последняя же лежит в основе легочной гиперинфляции (ЛГИ) развивающейся из-за неполного опорожнения альвеол (статическая ЛГИ) или недостаточного времени выдоха в силу ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ).

Дыша сквозь сомкнутые губы, больной создает сопротивление на выдохе, приводящее к повышению внутрибронхиального давления, что позволяет мелким бронхам не закрываться преждевременно.

Рандомизированные исследования показали, что подобное дыхание улучшает толерантность к нагрузке и уменьшает динамическую ЛГИ у пациентов с ХОБЛ, что субъективно облегчает дыхание.

### **Набухание шейных вен**

Еще одним признаком БО является набухание шейных вен при совершении выдоха в положении полусидя или даже стоя. Но стоит отличать случаи постоянного набухания шейных вен вне зависимости от фаз дыхания, что указывает на вероятность наличия правожелудочковой недостаточности у пациентов, имеющих обструктивные заболевания легких, клапанных пороках сердца, при выпотном перикарде или кардиомиопатиях. В силу того, что физикальное обследование имеет ряд ограничений, в клинической практике диагностика БОС проводится при помощи спирометрии.

Степень воздушной ловушки при БОС оценивают опираясь на величину показателя  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ : выраженная –  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,5$ ; умеренная —  $0,5 < ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ .

Однако обследование пожилых лиц, используя фиксированное значение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  для определения ограничения потока воздуха, иногда приводит к гипердиагностике, так как при обследовании людей старше 70 лет (не курящих и не имеющих респираторных симптомов) снижение показателя

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ<0,70 выявили в 35% случаев. У людей старше 80 лет этот процент увеличился до 50%. У обследованных моложе 45 лет использование фиксированных значений, напротив, приводит к гиподиагностике БОС. Однако, вероятность ошибки диагностики ХОБЛ при использовании критерия ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ<0,70 не высока, в силу того, что окончательный диагноз устанавливают, учитывая полную клиническую картину заболевания и анализ факторов риска.

#### **Диагностические критерии при опросе больных (I этап)**

1. Наличие приступов удушья, их характеристика
2. «Эквиваленты» удушья:
  - а) затрудненное дыхание с преимущественным нарушением выдоха;
  - б) ощущение «свистящего» дыхания (дистантные хрипы);
  - в) приступообразный надсадный кашель (без отхаркивания мокроты, заканчивающийся ощущением возникновения одышки вместо облегчения);
  - г) ощущение одышки по ночам без видимой причины;
  - д) динамическая одышка, возникающая периодически (в связи с переменой погоды, микроклимата, с определенным временем суток, резкими запахами, с появлением «простуды»), усиление ее при ранее переносимой физической нагрузке;
3. Диагностические симптомы, выявляемые в аллергологическом анамнезе.

#### **Диагностические критерии при объективном обследовании больного (II этап)**

1. Рассеянные сухие хрипы при обычном дыхании;
2. Рассеянные сухие хрипы (больше в нижних отделах), появляющиеся при форсированном выдохе;
3. Редкое дыхание с удлиненным выдохом.

#### **4. Диагностические критерии по результатам функциональной диагностики (III этап – спирография, пикфлоуметрия)**

1. Снижение ФЖЕЛ (форсированной жизненной емкости легких);
2. Снижение ОФВ<sub>1</sub> (объема форсированного выдоха за первую секунду)
3. Индекс Тиффно ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ<70%;
4. Оценка показателей скорости выдоха до и после использования бронхолитиков.

### **Профессиональная бронхиальная астма**

Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) является наиболее частой нозологической формой среди профессиональных заболеваний.

Несмотря на то, что профессиональная бронхиальная астма не относится к специфическим профессиональным заболеваниям, она нередко регистрируется у работающих в металлообрабатывающей, радиотехнической, текстильной, обувной промышленности, на мукомольных,

хлебопекарных, деревообрабатывающих, строительных предприятиях, в животноводческих хозяйствах, на птицефабриках и т.д.

Многие исследователи, занимающиеся изучением ПБА, подчеркивают причинно-следственную связь между развитием болезни и определенными агентами, присутствующими на рабочем месте. Эта принципиальная особенность послужила основанием для выделения данной нозологической формы в самостоятельное профессиональное заболевание и внесения его в 1980 г. в Список профессиональных болезней.

В соответствии с существующими в настоящее время представлениями **ПБА следует рассматривать как хроническое заболевание дыхательных путей, основным патогенетическим механизмом которого является гиперреактивность бронхов к определенным производственным факторам, обусловленная воспалением.**

Ведущее клиническое проявление ПБА — приступы удушья (преимущественно экспираторного характера) вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов, сопровождающиеся обратимой обструкцией дыхательных путей и различной степенью ограничения функции дыхания в ответ на воздействие специфических производственных поллютантов.

Истинные значения заболеваемости и распространенности ПБА определить сложно, что связано с рядом обстоятельств, главное из которых — несвоевременное распознавание ПБА в связи со сложностью ее диагностики и трудностями идентификации причинного агента, а также большая текучесть кадров на предприятиях со значительным риском возникновения профессиональных аллергических заболеваний легких.

Тем не менее, эпидемиологические исследования, проведенные в настоящее время, свидетельствуют о том, что удельный вес ПБА среди всех случаев бронхиальной астмы (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.

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 сенсibiliзирующего и раздражающего действия. Указанные обстоятельства диктуют необходимость совершенствования исследований по эпидемиологической оценке ПБА.

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

Наиболее известные аллергены растительного происхождения: зерновая, мучная, древесная, чайная, табачная пыль, пыль бобовых, льна, хлопка, натуральный каучуковый латекс и т.д.

К аллергенам животного происхождения относят продукты жизнедеятельности млекопитающих, птиц, членистоногих, рыб, а также пух и перо птиц, шерсть животных, человеческий волос и т.д.

Агенты микробного происхождения — споры и мицелии грибов, бактерии, которые могут обсеменять продукты питания или корм и находиться в увлажнителях воздуха или кондиционерах. Высокой сенсibiliзирующей способностью обладают вещества микробиологического происхождения, которые широко используют в настоящее время при изготовлении промышленных, бытовых товаров (протеазы, детергенты, очистительные средства, комбикорма), выпечке хлебобулочных изделий ( $\alpha$ -амилаза), а также ряд агентов, имеющих отношение к химико-фармацевтической промышленности (витамины, ферменты, антибиотики, гормоны и т.д.).

К сенсibiliзирующим агентам с низкой молекулярной массой относят простые химические вещества и их соединения: металлы-сенсibiliзаторы (хром, никель, платина, кобальт, марганец и др.), изоцианаты, формальдегид,

фталевый и малеиновый ангидриды, фурановые соединения, хлорированные нафталины и др. Промышленными аллергенами являются также и многочисленные сложные по составу композиции: полиэфирные лаки, формальдегидсодержащие и эпоксидные полимеры, соединения на основе акриловой и метакриловой кислот.

Сенсибилизация химическими веществами происходит в результате связывания гаптенных с белками-конъюгантами с последующим развитием иммунологических реакций. Несмотря на то, что точный механизм этого процесса до конца не изучен, участие иммунного процесса с вовлечением Т-лимфоцитов независимо от продукции IgE-антител считают доказанным фактом.

К производственным факторам, вызывающим ПБА, относят также вещества с цитотоксическим характером действия: кварцсодержащая пыль, органические растворители и раздражающие газы. Перечень основных веществ, способных вызывать ПБА, с указанием профессиональной деятельности работников, при которой существует риск развития этого заболевания, представлен в табл. 1.

Таблица 1. Основные причинные факторы профессиональной бронхиальной астмы

Факторы	Работники, профессиональная деятельность которых связана с риском развития ПБА
Органические вещества с высокой молекулярной массой	
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
Латекс, синтетические каучуки и др.	Медицинские, ветеринарные и технические работники, использующие латексные перчатки и другие изделия из латекса, работники резинового производства
Вещества с низкой молекулярной массой	
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, двуххромо-вокислый калий, сульфат никеля, ванадий, соединения платины, кобальта, марганца и др.)	Работники химических производств, металлообрабатывающей промышленности, электросварщики, работники строительных профессий и др.
Медикаменты ( $\beta$ -лактамы антибиотики, дериваты пиперазина, сульфотиазины, органические фосфаты и др.)	Работники фармацевтической промышленности и сельского хозяйства
Прочие соединения (формальдегид, диметилэтанолламин, этилен оксид, пиретрины, поливинилхлорид и др.)	Работники мебельного производства, 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).

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

**Классификация профессиональной бронхиальной астмы.** 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 сенсибилизации 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.

Несмотря на то, что некоторые зарубежные исследователи полагают, что синдром реактивной дисфункции дыхательных путей является разновидностью ПБА, эту точку зрения разделяют далеко не все. Существенным возражением против признания синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей разновидностью ПБА служит то, что в числе этиологических факторов, провоцирующих данную патологию, значатся отравляющие газы типа фосгена, слезоточивые вещества, пары серной кислоты, соединения хлора, известные своей способностью в высоких концентрациях вызывать токсико-химические поражения органов дыхания. Возникающий в этих случаях бронхообструктивный синдром объясняется прежде всего глубоким повреждением 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.

Согласно отечественной классификации ПБА, адаптированной к МКБ-10 (Международная классификация болезней) и официально утвержденной в 2013 г., предполагается выделение двух основных форм ПБА: аллергической формы и неаллергической формы. Помимо этого, каждая из перечисленных форм классифицируется по степеням тяжести (легкая, 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.

Важным аспектом оценки пациента с БА является определение **тяжести заболевания**. Тяжесть БА наиболее тесно коррелирует со сложностью достижения медикаментозного контроля над астмой, поэтому в GINA 2017 рекомендуется оценивать тяжесть БА исключительно **ретроспективно** по объему терапии, необходимому для достижения контроля заболевания после нескольких месяцев адекватно подобранной базисной терапии. Такая рекомендация в некоторой мере противоречит сложившимся стереотипам практики, поэтому заслуживает дополнительного внимания. Можно также заметить, что традиционное разделение на интермиттирующую и персистирующую астму в настоящей редакции рекомендаций не упоминается.

**Легкая степень тяжести** констатируется при достижении контроля БА на фоне применения только короткодействующих бета-агонистов (КДБА) по требованию или низких доз ИКС, или антилейкотриеновых препаратов (АЛП), что соответствует 1-2 шагам терапии.

**Средняя степень тяжести** устанавливается при достижении хорошего контроля БА на фоне применения низких доз ИКС в сочетании с длительнодействующими бета-агонистами (ДДБА) или средних доз ИКС (соответствует 3 шагу терапии).

**Тяжелая БА** констатируется, если для достижения полного контроля необходим большой объем терапии (например, высокие дозы ИКС в

сочетании с ДДБА, что соответствует 4-5 шагам терапии астмы) или, несмотря на большой объем терапии, контроля БА достигнуть не удастся.

Подчеркивается также, что важно отличать тяжелую БА от недостаточно контролируемой. Прежде чем прийти к заключению о наличии тяжелой БА, следует убедиться, что исключены другие возможные причины отсутствия контроля:

- неадекватная техника ингаляции (до 80% пациентов);
- низкая приверженность к лечению;
- наличие коморбидных состояний (риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение, синдром обструктивного ночного апноэ и др.).

#### **А. Контроль симптомов за прошедшие 4 недели**

Дневные симптомы >2 раз в неделю	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
Было хотя бы 1 ночное пробуждение из-за астмы	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
Потребность в скоромощном препарате >2 раз в неделю	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет
Любое ограничение физической активности из-за астмы	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> нет

Уровень контроля:

Хороший контроль – ни одного признака

Частичный контроль – 1-2 признака

Отсутствие контроля – 3-4 признака

#### **Б. Оценка будущего риска (обострений, дестабилизации, снижения функции легких, побочных эффектов от лечения)**

Необходимо оценить будущий риск при постановке диагноза и периодически оценивать повторно, особенно у лиц с обострениями.

Следует измерить ОФВ<sub>1</sub> до начала лечения, через 3-6 месяцев базисной терапии и повторно по необходимости.

##### **Признаки, ассоциируемые с высоким риском обострений:**

- тяжелые или частые обострения БА в прошлом, особенно требовавшие интенсивной терапии и интубации;
- плохой контроль над БА;
- неприменение ИГКС, недостаточный комплаенс, неадекватная техника ингаляции;
- избыточное применение КДБА (более 1 баллончика на 200 доз за месяц);
- частые обострения в течение последнего года;
- любая госпитализация по поводу обострения БА;
- низкий ОФВ<sub>1</sub>, особенно если менее 60%;
- значительные психоэмоциональные и социально-экономические проблемы;
- воздействие табачного дыма, аллергенов;

- наличие ожирения, риносинусита, пищевой аллергии, эозинофилии мокроты или крови;
- беременность.

Наличие данных признаков сопровождается увеличением риска обострений даже в случае адекватного контроля или отсутствия симптомов.

#### **Факторы риска развития необратимой обструкции:**

- Неприменение ИГКС, воздействие табачного дыма и аэрополлютантов, низкий ОФВ<sub>1</sub>, хроническая гиперсекреция слизи, наличие эозинофилии мокроты или крови.
- Частые курсы оральных глюкокортикоидов; длительное применение и/или высокие дозы ИГКС, сопутствующий прием ингибиторов цитохрома P450, неадекватная техника ингаляции.

#### **Особенности патогенеза отдельных форм ПБА.**

*Аллергическая форма* ПБА, опосредованная иммунными механизмами, имеет латентный, бессимптомный период, необходимый для сенсibilизации 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 сенсibilизированный 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 Р 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 E<sub>2</sub>. 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.

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

**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 обнаруживаются десквамация 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 моноклеарным клеточным профилем, трансформацию части клеток реснитчатого эпителия в многослойный плоский и гранулирующие изменения слизистой оболочки периваскулярного генеза.

**Клиническая картина.** 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.

*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 сенсibilизирующего 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 бронхоторные тесты: с бронхолитиками для подтверждения обратимости бронхиальной обструкции

или выявление 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, пыльцевых, 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 сенсibilизации 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 сенсibilизации 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<sup>3+</sup>) с преимущественным количественным дефицитом Т-хелперов-индукторов (CD<sup>4+</sup>), 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 (ОФВ<sub>1</sub>) 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.

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.

### **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.

**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.

**Шаг 1:** тщательное изучение истории болезни, профессионального маршрута и физикальное обследование. Изначальное предположение о существовании профессиональной БА - момент, важный для ранней диагностики и лечения. Можно предположить наличие профессиональной БА или WAA у всех больных астмой пациентов, которые обнаружили у себя симптомы заболевания, работая взрослыми людьми (особенно недавно появившиеся симптомы), либо у пациентов, у которых астма перешла в более тяжелые формы. Подозревать наличие профессиональной БА можно также у всех лиц имеющих симптомы, подобные астматическим, работающим с производственными аллергенами.

Пациенты с подозрением на профессиональную БА должны предоставить подробный анамнез, данные о профмаршруте, а также подробную документацию о характере и времени проявления первых симптомов заболевания и о диагностике астмы, и данные обо всех воздействиях, которые могли стать потенциальными факторами, вызывающими заболевание. Необходимо проанализировать степень совпадения истории болезни с клиническим описанием профессиональной БА, представленным выше, особенно временные модели появления симптомов с точки зрения рабочего графика и изменений производственных воздействий. Необходимо также учесть схемы принятия противоастматических средств и изменения в этих схемах, а также минимальный период времени, который пациент должен провести вне работы, необходимый для исчезновения симптомов. Также необходимо принять во внимание перенесенные ранее респираторные заболевания, склонность к аллергиям /атопии, курение и воздействие других токсичных веществ, а также наличие аллергических реакций у членов семьи пациента

Необходимо тщательно исследовать воздействие потенциально вредных веществ или процессов вызывающих астму и присутствующих в производственной или другой среде, а также по возможности, объективно фиксировать результаты такого воздействия. Подозреваемые воздействия необходимо сравнить с полным списком веществ, вызывающих профессиональную БА, хотя часто бывает невозможно установить факторы, вызывающие бронхиальную астму, так как ее могут вызывать и вещества, ранее не описанные. Описание профмаршрута должно включать подробную информацию о настоящей и имеющей значение предыдущей трудовой деятельности (включая даты, названия должностей, выполняемые задания и вредные воздействия), особенно о текущей работе, и о работе, выполняемой на момент возникновения симптомов. Описание других видов воздействий должно включать информацию о воздействиях, присутствующих дома или в других местах которые могут вызвать астму. Полезно начать анализ данных о вредных воздействиях, используя открытый способ, задавая вопросы о воздействии обширных категорий атмосферных веществ, к которым относятся: пыль (особенно органическая пыль животного, растительного или микробного происхождения), химические, фармацевтические средства и раздражающие или видимые газы или пары. Пациент может определить специфические вещества, технологические процессы или общие категории веществ, вызвавших симптомы. Так как профессиональная БА часто вызывается низкими концентрациями атмосферных аллергенов, то производственные инспекции, дающие качественную оценку воздействий и контрольных мер, могут оказаться более полезными, чем количественная оценка содержащихся в воздухе загрязнителей.

Медицинский осмотр иногда полезен, поэтому необходимо обратить внимание на обнаруженные отклонения, которые могут иметь значения для диагностики (такие как хрипы, носовые полипы, экзематозный дерматит), раздражение дыхательных путей или аллергию (например, ринит, конъюнктивит) или другие потенциальные источники, вызывающие симптомы заболевания.

**Шаг 2:** Функциональная оценка дыхательных путей на наличие обратимой обструкции и/или неспецифичной бронхиальной гиперреактивности.

Если данные физиологического обследования, подтверждающие наличие астмы, уже зафиксированы, то шаг 2 можно пропустить. Если такие данные отсутствуют, то необходимо под наблюдением специалиста провести спирометрию, предпочтительнее сразу после окончания рабочей смены в день, когда у пациента наблюдаются астматические симптомы. Если спирометрия выявляет бронхоспазм, который можно снять при помощи бронходилататора, то это подтверждает диагноз профессиональной БА. По возможности, в тот же день необходимо провести бронхопровокационный тест с использованием метахолина или гистамина тех пациентов, у которых спирометрия не выявила четких свидетельств бронхоспазма, это исследование в данной ситуации является ключевой процедурой по двум причинам. Во-первых, тестирование часто выявляет пациентов с профессиональной БА умеренной или легкой стадии, которые имеют наибольшие шансы на излечение, но эту возможность можно упустить, если остановиться на нормальных результатах спирометрии. Во-вторых, если бронхопровокационные тесты не выявляют признаков заболевания у рабочего, постоянно подвергающегося влиянию вредных факторов производства, которая ассоциируется с симптомами, профессиональную БА можно исключить, прекратив на этом тестирование. Если тестирование выявляет отклонения, то необходимо перейти к шагу 3 или 4 исследования; степень бронхоспазма может оказаться полезной при мониторинге состояния здоровья пациента который участвует в диагностическом эксперименте, заключающемся во временном удалении рабочего из источника вредного воздействия (Шаг 5).

**Шаг 3:** иммунологическая оценка. Кожное или серологическое тестирование может продемонстрировать иммунологическую сенсibilизацию в ответ на воздействие определенного вещества. Такие иммунологические тесты использовались для подтверждения наличия бронхиальной астмы, связанной с воздействием производственных факторов, а в некоторых случаях, вместо специфического ингаляционного провоцирующего теста. Диагностическая чувствительность иммунологических тестов чрезвычайно зависит от того, все ли предполагаемые причинные антигены, находящиеся в рабочей среде, или гаптеново-протеиновые комплексы были учтены во время тестирования. Хотя последствия сенсibilизации для асимптомного рабочего еще определены в недостаточной степени, анализ групповых результатов может

быть полезен при аттестации мер по контролю за состоянием окружающей среды. Если результаты Шага 1 и 2 указывают на наличие профессиональной БА, необходимо, если возможно, продолжить исследование. Порядок и размеры дальнейшего исследования зависят от наличия диагностических ресурсов, рабочего статуса пациента и от возможности проведения диагностических экспериментов, заключающихся в удалении пациента с места работы и его возвращении назад через определенное время. Если проведение дальнейшего исследования невозможно, необходимо поставить диагноз, основываясь на информации, полученной на данный момент.

**Шаг 4:** клиническая оценка профессиональной бронхиальной астмы, или диагностический эксперимент, заключающийся в возврате пациента на рабочее место. Часто наиболее доступным физиологическим тестом на наличие бронхоспазма является спирометрия. Чтобы эффективность была более высокой, спирометрия должна осуществляться под наблюдением специально обученного специалиста. К сожалению, однодневная перекрестная-сдвинутая (cross-shift) спирометрия, проведенная до и после рабочей смены, является неполной и неточной при определении бронхоспазма, вызванного производственными факторами. Возможно, если проводить многочисленные спирометрии каждый день, в течение и по завершении рабочей смены, то диагностическую точность можно повысить, но это только предположение. Из-за сложностей, возникающих при проведении перекрестной-сдвинутой (cross-shift) спирометрии, измерение ПСВ стало важным диагностическим средством для установления профессиональной БА. При использовании недорогого портативного прибора, ПСВ измеряется и фиксируется каждые два часа во время рабочей смены. Чтобы повысить точность, измерения необходимо осуществлять во время, когда рабочий подвержен воздействию подозреваемых веществ и когда у него проявляются типичные симптомы. Каждый раз производят по три замера, измерения производят каждый день на работе и за пределами рабочего места. Измерения необходимо продолжить в течение не менее 16 последовательных дней (например, две пятидневных рабочих недели и 3 выходных), если это не мешает пациенту спокойно продолжать работать. Результаты ПСВ заносятся в журнал и сопровождаются информацией с указанием рабочих часов, симптомов, применения бронхолитических средств высокоинтенсивных воздействий. Чтобы облегчить интерпретацию, результаты измерений необходимо изобразить графически. Определенные модели говорят о наличии профессиональной БА, но ни одна модель не является патогномоничной, и помощь опытного специалиста может оказаться полезной. К преимуществам проведения ПСВ тестирования относятся низкая стоимость и относительное сходство с результатами бронхиальной проверки иммунитета к специфическому агенту. К недостаткам метода относятся необходимость длительного участия со стороны пациента, отсутствие полной уверенности в точности данных, ограниченное количество методов интерпретации и необходимость для

некоторых пациентов брать отпуск в течение 1,2 последовательных недель, чтобы увидеть значительное улучшение состояния здоровья. Портативные электронные записывающие спирометры, разработанные для самоконтроля пациента, могут избавить от некоторых недостатков, свойственных ПСВ. Противоастматические средства понижают эффект воздействия производственных факторов, что видно по результатам тестирования. Однако не стоит прерывать применение этих средств во время осуществления мониторинга. Напротив, пациент должен принимать минимальную постоянную поддерживающую безопасную дозу противовоспалительных средств в течение всего диагностического процесса, а использование бронхолитических средств с непродолжительным временем действия, подавляющих симптомы, должно быть отмечено в журнале.

Если при измерении ПСВ не обнаруживается различий в результатах, зафиксированных во время работы и во время выходных, то это не исключает вероятность профессиональной БА, так как многим пациентам требуется больше, чем два дня выходных, чтобы результаты ПСВ улучшились. В таком случае необходимо применить диагностический эксперимент, заключающийся в более длительном удалении пациента с работы. Если исследование реактивности бронхов еще не проводилось, и нет противопоказаний, то необходимо его провести, по меньшей мере, через две недели работы в условиях воздействия вредных производственных факторов.

**Шаг 5:** клиническая оценка бронхиальной астмы вне работы или диагностический эксперимент с продолжительным удалением пациента с рабочего места.

Данный шаг заключается в осуществлении ежедневных 2-часовых измерений ПСВ и фиксации их результатов в течение не менее 9 последовательных дней вне работы (например, отпуск в течение 5-дневной рабочей недели, плюс выходные до и после этой недели). Если после сравнения данных результатов с результатами измерений ПСВ, проведенных на рабочем месте, информация оказывается недостаточной для постановки диагноза профессиональной БА, то необходимо продолжить исследование вне работы в течение следующей недели. После удаления пациента с рабочего места на 2 или более недель, необходимо провести исследование бронхиальной реактивности и сравнить его результаты с результатами проведенного во время работы тестирования с бронхоконстрикторами. Если, по меньшей мере, двухнедельное измерение ПСВ на работе еще не проводилось, то можно перейти к осуществлению диагностического эксперимента, заключающегося в возврате пациента на рабочее место (смотри шаг 4), что необходимо делать после подробной консультации и под наблюдением лечащего врача. Шаг 5 часто бывает чрезвычайно важен для подтверждения или исключения диагноза профессиональной БА, но это может быть и самой трудноосуществимой и дорогостоящей процедурой.

Еженедельные посещения врача для консультаций и изучения ПСВ-графиков помогут получить полные и точные результаты. Если, после осуществления наблюдения за пациентом в течение двух недель на рабочем месте и двух недель за его пределами, данных для постановки диагноза еще недостаточно, необходимо перейти к шагу 6 ее пи это представляется возможным.

**Шаг 6:** Специфическая бронхиальная провокация или тестирование реакции на воздействие рабочей среды. Тестирование бронхиальной иммунореактивности к специфическому агенту, с использованием экспозиционной камеры и стандартных уровней воздействия, в диагностике профессиональной БА получило название "золотой стандарт". Преимущества данного метода заключаются в возможности однозначно подтвердить наличие профессиональной БА, а также выявить астматическую реакцию на воздействие уровней специфических сенсibilизирующих веществ, ниже раздражающих, которых потом можно будет избегать. Из всех диагностических методов, это единственный метод, позволяющий точно отличить бронхиальную астму, вызванную воздействием сенсibilизирующих веществ, от воздействия раздражающих веществ. У данного подхода есть несколько недостатков: высокая стоимость процедуры, тщательного наблюдения или госпитализации на несколько дней, и доступность проведения только в некоторых специализированных центрах. Могут появиться ложноотрицательные реакции, если отсутствует стандартная методология для всех подозреваемых веществ, если подозреваются не те вещества, или если прошел большой промежуток времени с момента воздействия до момента тестирования. Ложноотрицательные реакции могут проявиться, если были получены неточные показатели уровней воздействия раздражающих веществ. По этой причине, в большинстве случаев тестирование иммунореактивности к специфическому агенту для выявления профессиональной БА остается исследовательской процедурой.

Тестирование реакции на воздействие производственной среды заключается в проведении специалистом спирометрии на рабочем месте через короткие промежутки времени (например, еже часно) до и во время рабочего дня, когда пациент подвержен воздействию подозреваемых факторов или процессов. Данный способ может быть более чувствителен, чем тестирование иммунореактивности к специфическому агенту, так как с его помощью оцениваются "реальные" воздействия, но так как бронхоспазм может быть вызван не только сенсibilизирующими, но и раздражающими веществами, положительный результат необязательно свидетельствует о сенсibilизации. Данный способ также требует участия работодателя и специалиста, который будет проводить измерения мобильным спирометром. При осуществлении обеих процедур существует риск возникновения тяжелых астматических приступов, поэтому они должны проводиться под тщательным наблюдением специалистов, имеющих опыт проведения подобных мероприятий.

## Литература:

1. **Профессиональные болезни** [Электронный ресурс] : учебник / Н. А. Мухин [и др.]. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 512 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
2. **Труд и здоровье** [Электронный ресурс] / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко, Н. И. Измерова, Л. П. Кузьмина - М. : Литтерра, 2014. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
3. **Профессиональные болезни** [Текст] : учебник для студентов медвузов / Н. Ф. Измеров [и др.] ; под ред. Н. Ф. Измерова. - М. : Академия, 2011. (Кол-во – 30 шт.)
4. Разумов В. В. **Клинические аспекты в экспертной работе профпатолога** [Текст] : [учеб. пособие]/ В. В. Разумов, В. А. Зинченко, Е. Б. Гуревич ; ГБОУ ДПО Новокузнецк. гос. ин-т усовершенствования врачей Минздрава России. – Новокузнецк : [Полиграфист], 2013. – 256, [2] с.
5. Косарев В. В. **Профессиональные болезни** [Электронный ресурс] : учебник / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 368 с. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
6. Косарев В. В. Профессиональные болезни (диагностика, лечение, профилактика) [Электронный ресурс] : учебное пособие / Косарев В.В., Лотков В. С., Бабанов С.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 160 с. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
7. Дворецкий Л. И. **Междисциплинарные клинические задачи** /Л. И. Дворецкий. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>.
8. Марченко Д. В. **Охрана труда и профилактика профессиональных заболеваний** [Текст]: учеб. пособие / Д. В. Марченко. - Ростов н/Д: Феникс, 2008.
9. **Профессиональная патология** [Электронный ресурс] : национальное руководство / под ред. И.Ф. Измерова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
10. **Патологическая анатомия** [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 : Частная патология / под ред. В.С. Паукова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 528 с. : ил. - <http://www.studentlibrary.ru>.
11. **Гигиена** [Электронный ресурс] : учебник /В. И. Архангельский [и др.] ; под ред. Мельниченко П. И. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 656 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
12. **Архангельский В. И.** Гигиена и экология человека [Электронный ресурс] : учебник / В. И. Архангельский, В. Ф. Кириллов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 176 с. : ил. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>.
13. Кирюшин В. А. **Гигиена труда** [Электронный ресурс] : учебное пособие / Кирюшин В. А., Большаков А. М., Моталова Т. В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
14. Кирюшин В. А. **Гигиена труда** [Текст] : рук. к практ. занятиям : учеб. пособие для обучающихся по спец. 060104.65 "Медико-профилактик. дело" по дисциплине "Гигиена труда" / В. А. Кирюшин, А. М. Большаков, Т. В. Моталова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.

## Электронные ресурсы:

- Ассоциация врачей и специалистов медицины труда <http://amt-oha.ru/fkr>
- Стандарты медицинской помощи (сайт МЗ РФ):  
<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983>
- Сайт Московского отделения Общества специалистов доказательной медицины  
<http://www.osdm.msk.ru>
- Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины
- Сайт Главного внештатного специалиста – терапевта Минздравсоцразвития России, директора ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России Чучалина Александра Григорьевича - <http://www.institute.pulmonology.ru>
- Российское научное медицинское общество терапевтов - <http://www.rsmsim.ru/>
- Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины.  
<http://www.osdm.org/index.php>
- «Pubmed» - бесплатный полнотекстовый архив биомедицинских и биологических науках журнал литературы американского Национального института Национальной библиотеки здравоохранения Медицины (NIH/ NLM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

### д) Электронные версии журналов:

- «Медицина труда и промышленная экология» <http://www.niimt.ru/labour-ecology.html>
- «Гигиена и санитария» - <http://www.medlit.ru/journalsview/gigsan>
- «Медицина труда и экология человека» - [http://uniimtech.ru/journal\\_nomer3-17](http://uniimtech.ru/journal_nomer3-17)
- «Профилактическая медицина»- <https://www.mediasphera.ru/journal/profilakticheskaya-meditsina>
- «Радиационная гигиена» <http://www.radhyg.ru/jour>
- «Consilium medicum» - <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium>
- «Вестник доказательной медицины» <http://www.evidence-update.ru/>
- «Лечащий врач» - [www.lvrach.ru/](http://www.lvrach.ru/)
- «Пульмонология» - <http://www.pulmonology.ru/>
- «Врач» - <http://www.rusvrach.ru/journals/vrach>
- «Интенсивная терапия» - <http://www.icj.ru>
- «Русский медицинский журнал» - <http://www.rmj.ru>