П.Н.Любченко, Т.В.Стоцкая, Т.Г.Кабанова

Профессиональная бронхиальная астма в постконтактном периоде: возможности контроля

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

P.N.Liubchenko, T.V.Stotskaya, T.G.Kabanova

Occupational bronchial asthma in the post-exposure period: possibilities to control

Summary

Eighty-seven patients with occupational bronchial asthma in the post-exposure period (8.5 years in average) and 105 patients with non-occupational asthma were studied. In 64 % of cases, asthma was induced by high-molecular weight antigens of organic dust of various types. Severe course of the disease and steroid dependence were noted somewhat more often in patients with occupational professional asthma compared to non-occupational one (23 % among men and 30 % among women vs. 21 % and 20 %, respectively). Well-controlled occupational asthma was more often (9.60 % and 4.76 %, respectively) which could be explained by elimination of causative agent, annual examination and treatment in clinics of occupational pathology with further correction of the therapy in outpatient primary care facilities. The authors recommend applying criteria of asthma control to estimate the degree of the patient's disability.

Резюме

Обследовано 87 больных профессиональной бронхиальной астмой (БА) в постконтактном периоде, составившем в среднем 8,5 лет, и 105 пациентов с непрофессиональной БА. В 64 % случаев заболевание было вызвано высокомолекулярными антигенами органической пыли различного происхождения. Тяжелое течение и гормонозависимость отмечались несколько чаще в группе профессиональной БА (у 23 % мужчин и 30 % женщин, в группе общих больных — у 21 % мужчин и 20 % женщин). Контролируемая профессиональная БА встречалась чаще, чем в группе сравнения (соответственно 9,60 % и 4,76 %), что можно объяснить спонтанным улучшением течения заболевания при прекращении воздействия причинного фактора, ежегодным обследованием, лечением в клинике профессиональной патологии и коррекцией дальнейшей терапии по месту жительства. Авторы рекомендуют использовать показатели контроля БА при направлении пациентов на медико-социальную экспертизу.

Использование современных методов лечения бронхиальной астмы (БА) ингаляционными глюкокортикоидными (иГКС) и β_2 -адреностимуляторами длительного и короткого действия (ДДБА и КДБА) позволяет добиться значительного улучшения течения заболевания — контроля над ним. Критерии адекватного контроля были приведены в GINA (2002 г.). Это отсутствие дневных и ночных симптомов бронхоспазма, минимальная частота обострений, нормальная физическая активность, отсутствие нерабочих дней из-за болезни, минимальная потребность в адреностимуляторах короткого действия или полное отсутствие ее, соответствие значений объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) или пиковой скорости выдоха (ПСВ) должным. Однако даже в странах Западной Европы адекватный контроль в соответствии с приведенными критериями определяется только в 5 % случаев [1]. Поэтому в 2006 г. рабочая группа GINA произвела пересмотр Глобальной стратегии лечения и профилактики БА [2].

Согласно GINA выделяются 3 уровня контроля заболевания: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая БА. В Москве и Московской области в 2003 г. средняя потребность в ингаляциях КДБА составила $2,9 \pm 1,6$ раза в день, средние величины ПСВ — 60–70 % долж., а общий уровень контроля по шкале ACQ достигал $19,3 \pm 6,4$ балла при значениях оптимального контроля и полного

его отсутствия 0 и 42 балла соответственно [1]. При исследовании качества медицинской помощи больным БА в России было установлено, что только 53,5 % пациентов получали адекватную фармакотерапию [3]. Это было связано с неправильной оценкой тяжести заболевания (по выраженности симптомов, а не по базисной терапии) и соответственно с подбором адекватной терапии. В этой работе в 8 из 20 изученных регионов, в том числе в Московской области, более чем у $\frac{3}{4}$ пациентов отмечалось тяжелое течение БА и только в немногих более 5 % случаев определялся адекватный контроль. В обоих исследованиях случаи профессиональной БА не выделялись.

Целью данной работы стало изучение течения профессиональной БА у пациентов Московской области после прекращения воздействия производственных аллергенов и оценка возможностей контроля над этой формой заболевания.

За весь период существования службы профпатологии в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва) было выявлено около 1 000 случаев профессиональной БА в Московской области. В структуре профессиональной заболеваемости в области БА в последние годы занимала 11 %. По сравнению с 1979 г. этот показатель увеличился в 16 раз [4]. В целом по Московской области заболеваемость БА составляет в последние годы 6,4–6,8 случая в год на

1 000 человек [5]. В промышленных странах производственная БА наблюдается в 13–15 % случаев, в развивающихся, с меньшей индустриализацией, — в 6 %; среднегодовая заболеваемость в развитых скандинавских странах — 18 случаев на 100 000 населения, в развивающихся — 2 на 100 000 [6, 7]. Исследователи отмечают гиподиагностику в развивающихся странах и недостаточную материальную компенсацию заболевания во всех странах мира.

В Московской области наиболее частой причиной возникновения БА в производстве было воздействие хлопковой, шерстяной, льняной пыли, смешанной органической пыли животноводческих ферм и птицефабрик, лекарственных препаратов, вакцин у медицинских и ветеринарных работников; реже отмечались химические аллергены, неорганическая пыль. Как видно из приведенных данных, чаще возбудителями заболевания были высокомолекулярные аллергены. В литературе имеются сообщения о производственной БА, возникшей у повара из-за моркови [7], у рабочих, занимающихся разведением белых грибов [8], о формировании заболевания из-за чистящих, моющих препаратов и химических средств для ухода за волосами [1].

Материалы и методы

В клинике было обследовано 192 пациента (разработано 210 историй болезни), из них 87 больных — с профессиональной БА, спровоцированной воздействием вышеуказанных аллергенов, и 105 человек с общим заболеванием составили группу сравнения. Все пациенты с БА сразу после установления связи заболевания с профессией были трудоустроены таким образом, чтобы исключить контакт с производственными аллергенами, или вообще оставили работу с компенсацией ущерба здоровью по причине профзаболевания. В основной группе было 17 (19,5 %) мужчин и 70 (80,5 %) женщин. Соотношение мужчин и женщин составляло 1 : 4, что превышает показатели в общей популяции — 1 : 1,5 или 1 : 3 [9]. Отчасти это связано с большей занятостью женщин в легкой (текстильной) промышленности, в животноводстве и птицеводстве, в медицине. В группе сравнения мужчин было 42 (40 %), женщин — 63 (60 %) (соотношение 2 : 3). Возраст обследованных пациентов основной группы был старше, чем в группе сравнения: у мужчин — 56,7 года и 46 лет, у женщин — 52,9 года и 49 лет соответственно.

Продолжительность воздействия профессиональных аллергенов в концентрациях, не резко пре-

вышающих ПДК, у мужчин составила 28 лет (от 14 до 42 лет), у женщин — 22 года (от 8 до 44 лет). В постконтактном периоде пациенты наблюдались в среднем 8,5 лет, отдельные больные — до 25–28 лет.

Наличие симптомов БА длительное время после исключения производственного фактора наблюдали *P.Klusackova et al.* [10] — через 6,5 лет у 86,5 % пациентов. Более благоприятное течение в постконтактном периоде отмечалось при латексной БА [11]. Повышенная бронхоспастическая чувствительность после прекращения экспозиции аллергена может поддерживаться вторичным воспалительным процессом в воздухоносных путях, что подтверждается наличием патогенных микробов в слюне, сопутствующими синуситами, плевральными сращениями после воспалительных процессов [12].

Степень тяжести определялась на основании частоты приступов удушья, стойкости симптомов, частоты госпитализаций, состояния функции внешнего дыхания, базисной терапии; наличие гормонозависимой БА расценивали как тяжелое течение. Определяли уровень эозинофилов в крови и мокроте, проводили кожное тестирование для выявления сенсибилизации к домашней и библиотечной пыли, клещу, цветочной пыльце, пищевым аллергенам.

У части больных определяли общий и специфический иммуноглобулин Е к некоторым производственным аллергенам (ржаной и пшеничной муке, хлопковому антигену). В особо сложных для экспертизы случаях использовали провокационные тесты с предполагаемым аллергеном. Тест считался положительным при снижении ОФВ₁ на 20 % от исходного.

Уровень контроля над профессиональной и общей БА оценивали в соответствии с рекомендациями GINA пересмотра 2006 г. [2].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены сведения о тяжести профессиональной БА в сравнении с общим заболеванием.

Из представленных данных следует, что достоверных различий в тяжести заболевания профессиональной и общей этиологии не выявлено, хотя можно отметить тенденцию к большей частоте тяжелого течения у женщин с профессиональной БА и меньшей распространенности среди них легкой формы.

По данным литературы, тяжесть течения производственной БА зависит от продолжительности воздействия промышленного аллергена: чем она меньше, тем выше уровень выздоровления (36 %). Неспецифическая бронхиальная гиперреактивность

Таблица 1
Течение БА в основной группе и группе сравнения

Тяжесть течения БА	Профессиональная БА (n = 87)		Общая БА (n = 105)	
	мужчины (n = 17)	женщины (n = 70)	мужчины (n = 42)	женщины (n = 63)
Персистирующая тяжелого течения, гормонозависимая, n (%)	4 (23,5)	21 (30 ± 5,47)	9 (21,4)	13 (20,63 ± 5,09)
Персистирующая средней степени тяжести, n (%)	11 (64,7)	39 (55,7)	24 (57,17)	38 (60,32)
Персистирующая легкого течения, n (%)	–	4 (5,72)	9 (21,42)	12 (19,05)
Стойкая ремиссия, n (%)	2 (11,8)	6 (8,58)	–	–

чаще встречалась у пациентов, у которых заболевание было вызвано высокомолекулярными агентами [13]. Другие авторы считают, что тяжесть производственной БА не зависит от молекулярного веса причинного фактора [14].

В нашем исследовании у мужчин с тяжелым течением профессиональной БА средний стаж работы с производственными аллергенами был незначительно больше (29,6 года), чем во всей группе (28 лет). У женщин, напротив, тяжелая БА наблюдалась при более коротком стаже — 18,8 года, а легкая — при стаже 17,1 года (общий стаж во всей группе — 22,1 года). Все различия статистически недостоверны.

Длительность болезни в основной группе с момента признания заболевания профессиональным составила 8,5 года, в группе сравнения — 15,8 года. В анализируемой случайной выборке пациентов с профессиональной БА высокомолекулярные антигены органической пыли (хлопковой, шерстяной, мучной, комбикормов, возможно, загрязненными грибами, перхоти животных и птиц, экскрементов) были ответственны за развитие заболевания у 56 (64,3 %) человек, низкомолекулярные (формальдегид, диизоцианат, эпихлоргидрин, сварочный аэрозоль, неорганическая пыль) — у 28 (32,2 %) человек, лекарства — у 3 (3,5 %) больных. Тяжелое и среднетяжелое течение БА в 2 раза чаще было обусловлено воздействием высокомолекулярных аллергенов.

Негативное влияние на течение БА оказывает аллергический ринит [15]. Авторы считают, что контроль БА невозможен без адекватной терапии патологии верхних дыхательных путей. В группе больных профессиональной БА аллергический ринит наблюдался у 12 (13,79 %) пациентов, полипоз носа — у 4 (4,59 %) человек. Частой сопутствующей патологией был хронический обструктивный бронхит, особенно у мужчин (13 случаев, 76,47 %); у женщин он был диагностирован в 45,98 % случаев (у 40 пациенток).

Исследователи не пришли к единому мнению о влиянии курения на течение производственной астмы. Так, *A.Siracusa et al.* [17] считают, что связь между производственной БА и курением сложная и противоречивая. *J.Minov et al.* [18] обнаружили, что сочетание ежедневного курения и воздействия органической пыли у текстильных и сельскохозяйственных рабочих усиливает бронхоконстрикцию при физической нагрузке. *W.Anees et al.* [19], исследуя скорость снижения ОФВ₁ у больных с производственной БА, отметили, что скорость падения ОФВ₁ за год не была статистически значимо хуже у курящих, чем у никогда не куривших и применение иГКС также на нее не влияло.

Среди мужчин основной группы 6 человек выкуривали по 0,5–1,0 пачки сигарет в день, 8 не курили и у 3 статус курения не был установлен. Среди больных тяжелой и среднетяжелой БА количество курильщиков и некурящих было равным. В основной группе среди женщин со среднетяжелой БА 3 пациентки курили. В группе сравнения среди мужчин с выясненным статусом курения некурящих было 41,67 %, курящих — 58,33 %. Различия в тяжести БА среди

курящих и некурящих не было выявлено. Небольшое количество наблюдений не позволяет высказаться определенно о влиянии курения на тяжесть профессиональной БА в нашем исследовании.

Поскольку в GINA (2006 г.) ожирение признано фактором риска БА [2], был проанализирован индекс массы тела у пациентов в обеих группах. Ожирение I–IV степеней отмечалось у 71,18 ± 5,89 % пациентов с профессиональной БА и I–III степеней — у 48,27 ± 6,56 % больных группы сравнения ($p < 0,05$, различия достоверны). Такую разницу в частоте нарушения липидного обмена можно отчасти объяснить большей распространенностью тяжелой профессиональной БА среди женщин (табл. 1) и часто применяемым лечением этой категории системными ГКС.

Потенциальный триггер БА — гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) [20]. Патофизиологическими механизмами пищевой кислотоиндуцированной бронхоконстрикции являются вагусный медиаторный рефлекс, повышенная бронхиальная реактивность, микроаспирация. *Р.Н.Плешко и др.* [21] выявили высокую сопряженность ГЭР с тяжелой формой БА ($\chi^2 = 15,05$; $p < 0,0005$). Наличие ГЭР повышает шанс перехода легкой БА в тяжелую в 9,1 раза, а среднетяжелой в тяжелую — в 21,8 раза. *С.Н.Wong et al.* [22] выявили ГЭРБ у 17 из 30 больных плохо контролируемой БА (56,7 %).

Эндоскопическое обследование было проведено у 32 больных профессиональной БА и у 34 пациентов группы сравнения. Недостаточность кардии была обнаружена у 22 пациентов основной группы (68,75 %) и у 11 человек в группе сравнения (32,35 %). Эзофагит наблюдался у 17 больных основной группы (77,3 %) и у 6 пациентов в группе сравнения (54,5 %). У 1/3 больных профессиональной БА с недостаточностью кардии эзофагит был эрозивным.

Таким образом, по результатам анализа результатов обследования 87 пациентов с профессиональной БА можно судить, что заболевание развивалось при большом стаже работы в контакте с производственными аллергенами, чаще высокомолекулярной массы. В большом числе случаев заболевание сочеталось с хроническим обструктивным бронхитом, ожирением и ГЭР. Достоверные различия в тяжести течения БА в обеих группах не получены, но отмечается тенденция к более тяжелому течению заболевания у женщин в основной группе.

В табл. 2 представлена терапия, проводившаяся до поступления пациентов в клинику (у 7 больных с общим заболеванием сведения о предшествующем лечении выяснить не удалось).

Из табл. 2 видно, что большинство больных в обеих группах получали лечение иГКС и β_2 -адрено-стимуляторами. Однако значительное место в базисной терапии занимали системные ГКС, особенно в основной группе, и теофиллины в обеих группах, особенно у мужчин, предвзято относящихся к приему стероидов.

Выздоровления при профессиональной БА не было выявлено ни в одном случае. Длительная

Таблица 2
Терапия больных БА до поступления в клинику

Методы лечения	Профессиональная БА (n = 87)	Общая БА (n = 98)
Системные ГКС + иГКС + β_2 -адреностимуляторы, n (%)	25 (28,7)	21 (21,42)
иГКС + КДБА и ДДБА, n (%)	40 (45,97)	40 (40,8)
Теофиллины + КДБА, n (%)	16 (19,39)	21 (21,42)
КДБА и реже ДДБА, n (%)	5 (5,75)	13 (13,3)
Гомеопатические препараты, n (%)	1 (1,16)	1 (1,02)
Лечение отсутствовало, n (%)	–	2 (2,04)

ремиссия на фоне базисной терапии наблюдалась у 8 человек (9,2 %). Результаты анализа контроля заболевания представлены в табл. 3.

Эти данные демонстрируют, что контроля над профессиональной БА удавалось добиться чаще, чем над общей. Возможно, это связано со спонтанным улучшением течения заболевания после прекращения воздействия причинного фактора, более редким сочетанием с патологией носа (аллергическим ринитом), ежегодным лечением в клинике профпатологии, где проводилась коррекция дальнейшей терапии по месту жительства. Особое внимание при этом уделяется гормонозависимой БА — снижению дозы системного ГКС, в частности назначению будесонида / формотерола в дозе 4,5 / 160 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки с последующим ступенчатым снижением дозы преднизолона [23]. При оценке степени контроля БА необходимо учитывать объективные данные: зафиксированные приступы удушья, уровень ОФВ₁ или ПСВ, частоту обострений.

Заключение

1. Профессиональная БА у пациентов Московской области диагностируется в позднем возрасте (в среднем в 53 года) при продолжительности воздействия производственного аллергена в среднем 23 года.
2. Среди промышленных факторов, ответственных за возникновение БА, 64,4 % относятся к высокомолекулярным антигенам органической пыли различного происхождения, 32,2 % — к низкомолекулярным химическим соединениям и неорганической пыли, 3,4 % — к лекарственным препаратам.
3. Симптомы БА сохраняются в среднем в течение 8,5 лет после прекращения контакта с профессиональными вредностями, но у отдельных больных — до 25–28 лет.
4. У больных профессиональной БА прослеживается тенденция к более тяжелому течению, особен-

но у женщин, контактировавших с высокомолекулярными антигенами, по сравнению с пациентами с общей БА.

5. Контроля над заболеванием чаще удавалось добиться в группе профессиональной БА, в которой БА была контролируемой в 9,2 % случаев, частично контролируемой — в 59,8 %, неконтролируемой — в 31 %. Это связано со спонтанным улучшением течения заболевания после элиминации производственного фактора, ежегодными обследованиями и лечением в клинике профпатологии с коррекцией дальнейшей терапии по месту жительства пациентов. В группе сравнения соответствующие показатели составили 4,76; 54,29 и 40,95 %.
6. Рекомендуется указывать степень контроля БА, направляя пациента с профессиональным или общим заболеванием на медико-социальную экспертизу.

Литература

1. Цой А.Н., Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL. Пульмонология 2004; 4: 92–104.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М.; 2007.
3. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. Пульмонология 2006; 6: 94–102.
4. Любченко П.Н., Горенков С.В., Кабанова Т.Г., Виноградова Е.Л. Профессиональная заболеваемость в Московской области. Здравоохран. Российской Федерации 2004; 3: 39–40.
5. Ресурсы и основные показатели деятельности учреждений здравоохранения Московской области за 5 лет (2001–2006 гг.). М.; 2006.
6. Jeebhay M.F., Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialized world: a review. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007; 11 (2): 122–133.
7. Moreno-Ancillo A., Gil-Adrados A.C., Dominguez-Noche C. et al. Occupational asthma due to carrot in a cook. Allergol. Immunopathol. (Madr.) 200; 33 (5): 288–290.
8. Venturini M., Lobera T., Blasco A. et al. Occupational asthma caused by white mushroom. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2005; 15 (3): 219–221.
9. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки: Руководство. М.; 2005.
10. Klusackova P., Pelclova D., Jindriska Levedova D. et al. Occupational asthma after withdrawal from the occupational allergen exposure. Ind. Health 2006; 44 (4): 629–638.
11. Ameille J., Descatha A. Outcome of occupational asthma. Curr. Opin Allergy Clin. Immunol. 2005; 5 (2): 125–128.

Таблица 3
Контроль над профессиональной и общей БА

БА	Течение		
	контролируемое	частично контролируемое	неконтролируемое
Профессиональная, n (%)	8 (9,2)	52 (59,8)	27 (31)
Общая, n (%)	5 (4,76)	57 (54,29)	43 (40,95)

12. Meyer W.C. Prognosis of occupational bronchial asthma after change of occupation and elimination of antigen (authors transl). Münch. Med. Wochenschr. 1977; 119 (11): 363–366.
13. Rachiotis G., Savani R., Brant A. et al. Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. Thorax 2007; 62 (2): 147–152.
14. Descatha A., Le Guillou F., Cohen-Jonathan A.M. et al. Is the severity of occupational asthma related to the molecular weight of the allergen? Rev. Mal. Respir. 2006; 23 (2): 135–140.
15. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Аллергический ринит и сопутствующая бронхиальная астма. Механизмы взаимосвязи и подходы к фармакотерапии. Пульмонология 2006; 3: 100–106.
16. Васильева О.С. Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика. Пульмонология 2006; 5: 61–68.
17. Siracusa A., Marabini A., Folletti J. et al. Smoking and occupational asthma. Clin. Exp. Allergy. 2006; 36 (5): 577–584.
18. Minov J., Karadzinska-Bislimovska J. et al. Exercise – induced bronchconstriction in textile and agricultural wokers and in bakers. Arch. Hig. Rada Toksikol. 2006; 57 (4): 379–386.
19. Anees W., Moore V.C., Burge P.S. FEV₁ decline in occupational asthma. Thorax 2006; 61 (9): 741–742.
20. Harding S.M. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. J. Allergy. Clin. Immunol. 1999; 104 (2, pt. 1): 251–259.
21. Плешко Р.И., Огородова Л.М., Суходоло И.В., Геренг Е.В. Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности. Пульмонология 2006; 1: 60–63.
22. Wong C.H., Chua C.J., Liam C.K., Goh K.L. Gastroesophageal reflux disease in "difficultto-control" asthma prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23: 1321–1327.
23. Авдеев С.Н., Эттеева З.С., Вознесенский Н.А. и др. Симбиокорт у больных со стероидо-зависимой бронхиальной астмой: возможность снижения дозы системных стероидов. Пульмонология 2005; 4: 71–79.

Поступила 05.09.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-057-07