

О.С.Васильева

Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

O.S.Vasilieva

Occupational asthma: clinical types and diagnosis

История вопроса

В настоящее время нет единого определения профессиональной астмы (ПА), по-видимому, в связи с тем, что различные клинические формы ее проявления обусловлены неодинаковыми патофизиологическими механизмами. Тем не менее общими для всех известных дефиниций ПА является принятие того факта, что заболевание вызвано условиями работы.

Большой вклад в изучение вопроса ПА внес *J. Pepus* в 60-е гг. прошлого столетия [1]. Его работы являются поистине пионерскими, в которых автор впервые дает исчерпывающую клиническую и патогенетическую характеристики заболевания. Опираясь на ранние рекомендации итальянского ученого *B. Ramazzini*, данные врачам в 1713 г., *J. Pepus* подчеркивает следующее: "После установления диагноза бронхиальная астма в каждом конкретном случае необходимо выяснить причину ее развития и в первую очередь связь с условиями работы".

В соответствии с данными указаниями эксперты разных стран, изучая вопрос ПА на протяжении ряда десятилетий, предлагали те или иные формулировки диагноза заболевания. Приведем наиболее известные из них [2]:

- "Профессиональная астма — это преходящая обструкция дыхательных путей, причинно связанная с экспозицией на рабочем месте воздушных поллютантов: газа, пыли, дыма, паров и т. д. ... подобные вещества вызывают классическую картину гиперчувствительности дыхательных путей..." [3];
- "Бронхиальная астма, развитие которой обусловлено специфическими агентами, присутствующими на рабочем месте, является профессиональной" [4];
- "Профессиональная астма — это астма, при которой имеет место генерализованная обструкция дыхательных путей, как правило, обратимая, вызванная ингаляцией тех веществ, которые присутствуют на рабочем месте или образуются в процессе выполнения производственных заданий" [5];
- "Профессиональная астма — это заболевание, вызванное специфическими агентами рабочей среды, исключая воздействие раздражителей, холодного воздуха и физической нагрузки" [1, 2].

Авторы при этом подчеркивают, что бронхоконстрикция возникает в ответ на ингаляцию определенного вещества (высоко- или низкомолекулярного) на работе, в то время как за ее пределами симптомы астмы купируются.

Все приведенные определения ПА подчеркивают причинно-следственную связь развития болезни с условиями труда и профессиональными специфическими факторами. В одних дефинициях ПА акцент сделан на формировании гиперчувствительности дыхательных путей к агентам рабочей среды, в других — на механизмах развития астмы как первичного заболевания в неблагоприятных производственных условиях.

Эти 2 аспекта являются важными в изучении вопроса ПА как для научной, так и практической медицины.

Причинные факторы развития профессиональной астмы

Основным причинным фактором ПА является тот агент производственной среды, который способен вызвать:

- преходящую бронхоконстрикцию;
- неспецифическую гиперреактивность бронхов (НГРБ);
- воспаление дыхательных путей [6–8].

Однако результаты изучения патогенеза ПА в последние годы внесли некоторые коррективы в это положение, а именно:

- те агенты, которые способны осуществить запуск патофизиологических механизмов воспаления дыхательных путей и НГРБ, являются основными причинными факторами или индукторами ПА;
- агенты производственной среды, провоцирующие обструкцию дыхательных путей без развития воспаления у лиц с имевшейся НГРБ, выполняют роль триггеров заболевания [3, 4, 9].

Таким образом, индукторы несут ответственность за формирование воспаления в дыхательных путях и НГРБ, в то время как триггеры обеспечивают частоту развития симптомов и обострений ПА у лиц с уже имеющимся заболеванием (может быть, обычной астмой).

В настоящее время имеется весьма широкий спектр производственных агентов, способных вызвать развитие профессиональной астмы. Они подразделяются на 2 основные группы [6, 8, 10].

1-я группа — сенсibilизирующие вещества с высокой (ВММ) и низкой молекулярной массой (НММ). Первые — обычно протеины или гликопротеины биологического происхождения. Вещества с НММ представлены естественными или синтетическими химическими соединениями с молекулярной массой < 1,500 Да.

К 1-й группе относятся продукты животного, растительного и микробного происхождения, которые способны вызвать иммуноглобулин-Е (IgE)-опосредованную аллергическую реакцию.

К аллергенам животного происхождения относятся продукты жизнедеятельности млекопитающих (сельских, домашних и лабораторных животных), птиц (их экскреты, яйца), членистоногих (насекомых, клещей), рыб и рептилий.

Наиболее известными аллергенами растительного происхождения являются: зерно и мука (пшеницы, ржи), бобовые (соя, кофе, перечница), цветы, специи, травы, овощи, фрукты, а также натуральный каучуковый латекс (*Hevea brasiliensis*) и растительный клей (акация).

К продуктам микробного происхождения относятся споры и мицелий грибов, бактерий, другие микробиологические агенты, которые могут обсеменять продукты питания или корм, увлажнители воздуха, кондиционеры. Особой категорией высокоаллергенных веществ микробиологического происхождения являются ферменты (такие как протеазы, амилаза и др.), которые все больше используются при изготовлении промышленных и бытовых товаров (детергенты, очистительные средства, комбикорма, фармацевтические товары) и т. д. [8–14].

Сенсibilизация низкомолекулярными веществами происходит в результате связывания гаптенов с белками хозяина с последующими иммунологическими реакциями. Однако точный механизм этого процесса до сих пор до конца не изучен, в частности, не всегда удается установить участие IgE-антител в развитии астмы, индуцированной химическими агентами.

Перечень химических веществ, способных вызвать профессиональную астму, постоянно увеличивается с внедрением новых технологий. Эта категория веществ представлена не только синтетическими соединениями, но также металлами и некоторыми природными агентами. К ним относятся:

- *изоцианаты*, которые используются для производства полиуретана, пластичных и гибких или жестких соединений, широко применяющиеся в производстве изоляции, сидений, фурнитуры, подошв, ковровых основ, оболочки кабеля, изготовлении верхней одежды, клеев и проч.;
- *ангидриды* кислот (фталевый, триметиловый), которые применяются при производстве эпок-

сидных смол, некоторых акрилатов и реактивных красок. У врачей и фармацевтов профессиональная астма может быть вызвана альдегидами, такими как формальдегид или глутаралальдегид;

- *персульфаты*, которые применяются для осветления волос и являются частой причиной развития астмы у парикмахеров;
- *природные химические вещества*, содержащиеся в деревьях, например, в западном красном кедре (пикатиковая кислота), сосновой смоле (канифоль), которые используются в электротехнической промышленности при паяльных работах;
- *некоторые металлические агенты* (соли платины, используемые при обработке драгоценных металлов, кобальт, хром и никель). У лиц с ПА экспозиция перечисленных веществ приводит к нарастанию НГРБ и степени воспаления дыхательных путей, даже при отсутствии их обструкции.

Во 2-ю группу причинных факторов ПА входят агенты токсико-раздражающего действия (газы, пары кислот, дым токсических продуктов). Чаще они играют роль триггеров астмы, провоцируя бронхоконстрикцию у лиц с гиперчувствительностью дыхательных путей. В очень высоких концентрациях летучие и газообразные соединения способны вызвать синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, обозначаемый в зарубежной литературе термином *RADS*. Низкие дозы, напротив, даже у астматиков не приводят к нарастанию НГРБ и степени воспаления дыхательных путей. Эпидемиологические данные разных авторов о развитии ПА от воздействия наиболее распространенных факторов производственной среды представлены в табл. 1 [1, 5, 15–17].

Условия развития сенсibilизации и гиперреактивности дыхательных путей

Критерии гиперчувствительности (ГЧ) дыхательных путей к производственным факторам и факторам развития ПА:

- 1) появление первых признаков астмы после латентного, бессимптомного периода экспозиции производственных агентов (периода сенсibilизации);
- 2) возобновление астматических реакций с нарастанием НГРБ при повторном контакте с причинным фактором в дозах, которые не вызывают ответной реакции у здоровых лиц;
- 3) заболевание ПА небольшого числа людей среди массы работающих на одном и том же предприятии [2, 7].

Говоря о сенсibilизации производственными агентами, мы в первую очередь подразумеваем иммунологический характер заболевания. Однако механизмы, лежащие в основе развития ПА от веществ с НММ, остаются до конца нераспознанными, несмотря на очевидное участие иммунного процесса с вовлечением Т-лимфоцитов (CD8) независимо от продукции специфических IgE-антител [1, 3, 17].

Производства и / или профессиональные группы	Причинные факторы группы	Ирританты (триггеры)	Частота случаев на 100 работающих	Авторы
Производство полимерных соединений (синтетических смол, пластмасс, волокон)	Формальдегид, фторфосген, эфиры карбаминных кислот, изоцианаты (ТДИ, ГДИ)	Растворители, порошкообразные наполнители, жидкости, пластификаторы, антиоксиданты	0,4–1,8 1,6–2,7 2,5–3,9	<i>Meredith et al.</i> (1991), Великобритания; <i>Л. Зорина</i> (1988), <i>Н. Сенкевич</i> , Россия; <i>Bardana</i> (1992), США
Электротехническая промышленность (монтажники, сварщики, паяльщики, сборщики электрорадиодеталей)	Канифоль, эпоксидные смолы, полиуретаны, фенолы	Лаки, красители, восковые и полировальные вещества	0,6–1,6	<i>W. Parkes</i> (1994), Великобритания; <i>Royll</i> (1993), США
Производство стиральных средств	Энзимы, детергенты	Токсические газы, пары, порошкообразные наполнители	27–50 10,4–12,0	<i>Mitchel</i> (1971), Австралия; <i>Desjardins</i> (1995), Канада
Химическая промышленность (химики, фармацевты и др.)	Формальдегид, хром, анилиновые красители, гидразиновые соединения, фармацевтические вещества, хлорамин	Кислоты, алкалоиды, дезинфектанты, порошки, растворители и т. д.	1,3–4,2 6,7	<i>Meredith</i> (1991), <i>Antony</i> (1994), <i>Slovak</i> (1981), Великобритания
Текстильная промышленность	Волокнистая пыль, красители, протеазы	Детергенты, растворители, отбеливатели и др. химикаты	1,0–4,2	<i>Meredith et al</i> (1991), Великобритания
Работники художественного промысла, маляры, красильщики	Эпоксидные смолы, формальдегид, изоцианаты, канифоль, протеазы, метилдопа	Ацетон, кислоты, бензин, пигментные красители, наждачная пыль, скипидар	1,4–6,4	<i>Burge</i> (1991), Франция; <i>N. Tayler</i> (1994), Великобритания; <i>Л. Зорина</i> (1986), Россия
Работники пищевой промышленности (пекари, тестоводы, кондитеры и др.)	Пшеничная, рисовая мука, α -амилаза, ароматизированные вещества, пищевые красители, яичный белок, солод, грибки, клещи	Специи, растительные масла, пудра	23,0 3,2–5,9	<i>Maio</i> (1995), Канада; <i>Valdivieso</i> (1994), Италия; <i>Herheimer</i> (1992), Германия; <i>Jwanson</i> (1991), США;
Обработка зерна и производство зернопродуктов	Зерновая, мучная пыль, патогенная микрофлора, амбарные клещи, насекомые, свободная двуокись кремния	Пестициды, удобрения, окись азота и др. токсические газы	1,9–3,2 7,5–12,8	<i>Маврина, Зерцалова, Поляков</i> (1976, 1985), Россия; <i>Alvanja</i> (1987), Италия; <i>Finn et al</i> (1992), Финляндия; <i>Iversen</i> (1994), Великобритания
Животноводство, птицеводство и кормопроизводство	Шерсть, эпидермис и экскременты животных, пух, перо птиц, куриный белок, комбикорма, плесневые грибы, бактерии, клещи, растительная пыль	Индол, скатол, азотистые соединения, сероводород, дезинфектанты, токсические газы и др.	4,5–13,8	<i>Эглите</i> (1982), <i>Спирин, Васильева</i> (1993), <i>Поляков</i> (1994), Россия; <i>Reijula et al</i> (1994), Финляндия; <i>Hage-Hanusten</i> (1987), <i>Kenter</i> (1993), Швеция, Германия
Резиновая промышленность (в т. ч. медицинского назначения)	Латекс, синтетические смолы	Парафенилен-диамин, оксид цинка, тиурам, тальк, дитиокарбонаты	1,5–6,0 2,0–5,0	<i>Vandenplas</i> (1998, 2000), Бельгия; <i>Tarlo</i> (2001), Канада; <i>Charous</i> (1999), США; <i>Чучалин, Васильева и соавт.</i> (2001), Россия

Отражением патофизиологических механизмов иммунной астмы является наличие латентного периода — ключевого признака отличия иммунной ПА от неиммунной и в первую очередь от *RADS*. Интересно, что у больных, перенесших *RADS*, иногда находят некоторые типы иммунокомпетентных клеток, к примеру лимфоциты, что свидетельствует о возможном вовлечении иммунных механизмов в дальнейшее развитие заболевания. Этот вопрос активно дискутируется на страницах медицинской печати, но пока убедительных клинических данных о формировании ПА после *RADS* нет [2, 4, 9, 15].

Главное отличие *RADS* от астмы заключается не только в отсутствии латентного периода заболевания, но и в переходящей обструкции дыхательных путей. Тем не менее ряд зарубежных ученых стоят на

той точке зрения, что *RADS* является разновидностью профессиональной астмы [1, 7, 8, 12, 18].

Клинические варианты ПА и их течение

1. Иммунная ПА, как уже было сказано выше, характеризуется появлением первых симптомов после латентного периода, который необходим для развития сенсибилизации к причинному агенту. По наблюдениям ряда авторов, этот период длится от 1 года до 5 лет и более, составляя в среднем 2,5 года [9, 10, 15, 17].

Клинически ПА не отличается от "обычной" астмы. Довольно типичным является описание пациентами эпизодов или приступов затрудненного дыхания со свистящими хрипами как проявление

гиперреактивности дыхательных путей на воздействие неспецифических (или производственных) триггеров, в т. ч. на физическую нагрузку. Пациенты могут также жаловаться на хронический кашель, усиленную продукцию мокроты и часто повторяющиеся респираторные инфекции.

2. Неиммунная (или острая) ПА — характеризуется быстрым развитием симптомов в течение нескольких часов после экспозиции на рабочем месте раздражающих веществ в высоких концентрациях.

Как уже было сказано выше, заболевание получило название реактивной дисфункции дыхательных путей (*RADS*), или астмы, индуцированной ирритантами.

К сожалению, в России и странах СНГ этот диагноз почти не ставится, более того, подвергается большому сомнению принадлежность "острой астмы" к профессиональному заболеванию, в связи с чем в списках профболезней синдром реактивной дисфункции дыхательных путей до сих пор не значится.

Диагностические критерии RADS [2, 5, 17]:

- документированное подтверждение отсутствия в анамнезе каких-либо заболеваний дыхательных путей;
- манифестация симптомов после эпизода однократной ингаляции раздражающих летучих или газообразных веществ в очень высоких концентрациях;
- развитие заболевания в течение 24 ч после экспозиции ирритантов с персистенцией симптомов на протяжении не менее 3 мес.;
- характер симптомов подобен бронхиальной астме;
- наличие обструктивного синдрома при исследованиях функции внешнего дыхания (ФВД);
- присутствие НГРБ.

Согласно принятой номенклатуре Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (*EAACI*) ПА, опосредованную иммунными механизмами, следует обозначать как "аллергическую ПА". Если в генезе астмы участвуют IgE, то используется термин "IgE-зависимая ПА"

Другие неиммунные формы астмы, причинно связанной с условиями работы, классифицируются как "неаллергическая ПА" [18–20].

3. Астма, агgravированная работой (производственно-обусловленная астма). Условно причислена к профессиональному заболеванию. Ее развитие изначально не связано с работой и может начаться задолго до контакта с вредными факторами. Как правило, симптомы астмы (после длительного латентного периода) возобновляются под воздействием профессиональных факторов, и течение ее резко ухудшается [21–23].

Производственно-обусловленная астма в нашей стране официально не считается профзаболеванием, и компенсацию больные не получают, но, тем не менее, в профцентрах за ними устанавливают диспансерное наблюдение с выдачей трудовых рекомендаций по ограничению контакта с профвредностями.

В зарубежной литературе последних лет можно встретить описание малоизвестных синдромов, которые рассматриваются как отдельные варианты профессиональной астмы. К ним относятся: эозинофильный бронхит (ЭБ), алюминиевая астма, астмоподобные синдромы от органической пыли [1, 2, 4, 5, 15].

Эозинофильный бронхит характеризуется хроническим кашлем, наличием эозинофилов в мокроте и лаважной жидкости с отсутствием НГРБ. В настоящее время только два опубликованных случая показали, что ЭБ может быть причинно связан с профессиональными агентами [23]. Провокационные ингаляционные тесты с предполагаемыми агентами (акрилаты в одном случае и латекс — в другом) вызвали значительное увеличение числа эозинофилов в мокроте без изменения реактивности дыхательных путей и бронхообструкции. Исход заболевания в настоящее время не известен, но существует точка зрения, что ЭБ может перейти в ПА [8, 14, 24].

Алюминиевая астма представляет собой симптомокомплекс респираторных расстройств, возникающих у рабочих во время плавки алюминия. Различные механизмы вовлечены в развитие симптомов, включая эффект раздражения дыхательных путей экспозицией токсических газов, дымов (диоксида серы, фтористого ангидрида и др.) и иммунную реакцию, направленную против больших доз металлов-аллергенов.

Таблица 2
Клинические варианты БА, вызванной условиями (O. Vandenplas, J-L. Malo, 2003 [1])

Характеристика	Профессиональная астма		Производственно-обусловленная БА	Варианты синдромов
	Иммунная	Неиммунная (ирритантная)		
Механизмы развития	IgE-зависимый (высокомолекулярные и низкомолекулярные агенты)	Острая дисфункция дыхательных путей (<i>RADS</i>) от однократного вдыхания высоких доз токсических раздражающих веществ	Не известны	Эндотоксины органической пыли (ЭОП) Не известны при ЭБ и АА
Клиническое течение	Латентный период	Нет латентного периода	Симптомы астмы на работе	При ЭОП — системные симптомы, при ЭБ и АА — кашель на рабочем месте, мокрота с эозинофилией
Установление связи с условиями труда	Провокационные тесты	Заключение о временной связи острого развития астмы и экспозиции токсического агента	Нет специфических тестов	Провокационные ингаляционные пробы

Примечание: БА — бронхиальная астма; ЭБ — эозинофильный бронхит; АА — алюминиевая астма; *RADS* — синдром реактивной дисфункции дыхательных путей.

Характеристика	Профессиональная астма		Аспирин-индуцированная БА	Сочетанная форма ПБА
	Аллергическая	Неаллергическая		
Механизмы развития	IgE- и IgG-зависимая, ЦИК, клеточные реакции	Либерация гистамина, альтернативный путь активации комплемента, нарушение регуляции бронхального тонуса	Нарушение метаболизма, синтеза арахидоновой кислоты, Т-клеточный механизм	Иммунный + неиммунный, инфекция, вирусы и прочее
Клиническое течение	Тяжелое при участии ЦИК и всех типов иммунных реакций	Симптомы элиминации и экспозиции	Симптомокомплекс "триады"	Симптом элиминации отсутствует, тест экспозиции положителен
Диагностика	Провокационный ингаляционный тест, ТТЕЭЛ	Провокационный ингаляционный тест	ТТЕЭЛ	ТТЕЭЛ + провокационная проба

Примечание: ТТЕЭЛ — тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов в ротовой полости; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

Характерны развитие НГРБ в течение экспозиции профвредностей и причинно связанные с работой изменения пиковой скорости выхода (PEF).

Астмоподобные заболевания охватывают группу синдромов, остро возникающих после вдыхания органической пыли (зерна, хлопка, табака, джута и другой волокнистой пыли) и пыли животноводческих помещений.

Дебют заболевания характеризуется быстрым падением (PEF) и FEV_1 , транзиторным повышением НГРБ и нейтрофильным воспалением дыхательных путей [4, 5, 7, 8, 11]. Многие авторы связывают развитие подобных состояний с воздействием бактериальных эндотоксинов, содержащихся в органической пыли. Клинические формы этих заболеваний известны как в нашей стране, так и за рубежом под следующими названиями: "острый синдром органической пыли" (ODTS), "зерновая лихорадка", "лихорадка молотильщиков", "биссиноз", "табакоз", "багассоз" и т. д. Все они имеют общие клинические симптомы, которые позволяют их дифференцировать с астмой [1, 2, 8, 18, 23], а именно:

- 1) наличие системных проявлений интоксикации;
- 2) снижение тяжести симптомов к завершению рабочей недели, т. е. развитие толерантности;
- 3) дебют симптоматики в 1-й день работы после выходного дня — "симптом понедельника";
- 4) отсутствие четкой связи изменений PEF с рабочей сменой;
- 5) НГРБ не является постоянным и, следовательно, решающим признаком заболевания.

Перечисленные формы ПА и варианты симптомов представлены в табл. 2 [1].

Для сравнения уместно привести классификацию ПА, принятую российскими профпатологами [24]. Наряду с аллергической и неаллергической астмой авторы выделяют как самостоятельную форму "аспирин-индуцированную БА" (табл. 3).

Установление связи данного варианта астмы с условиями работы представляется весьма сомнительным и требует убедительных доказательств, которые на сегодняшний день отсутствуют. Противоречивые данные существуют и в отношении чувствительности и специфичности предлагаемого диагностическо-

го теста торможения эмиграции лейкоцитов в ротовой полости для идентификации этиологического агента ПА.

Диагностика и установление причинно-следственной связи заболевания с профессией

"Золотым стандартом" диагностики ПА являются следующие методы:

- анкетный скрининг;
- иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* с предполагаемыми агентами;
- мониторинг PEF и FEV_1 в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды.

Поэтапная диагностика ПА показана на рисунке.

Разумеется, что прежде всего врач должен убедиться в наличии диагноза БА с последующим анализом ее причинной связи с условиями работы. Согласно требованиям Американского Национального

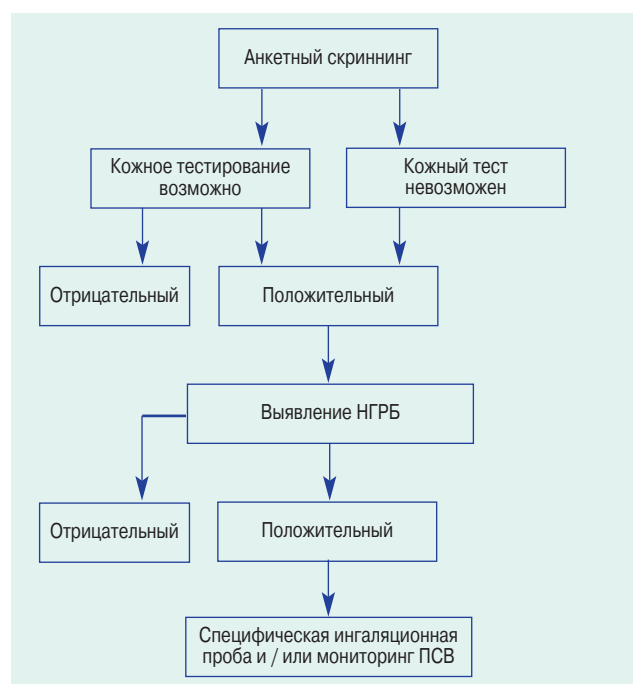


Рис. Ступени диагностики ПБА

института профессиональной защиты и здоровья [1] наличие 1 или более критериев из приведенных ниже позволяет установить связь астмы с профессией.

Критерии диагностики:

1. Усиление симптомов астмы или вынужденный прием дополнительной дозы лекарства под воздействием профессиональных факторов у пациентов с ранее существующей БА и лечением ее на протяжении 2 лет, предшествующих началу работы на новом предприятии.

2. Впервые развившиеся симптомы астмы в течение 24 ч после экспозиции высоких доз раздражающего газа, токсических паров и других с их персистенцией не менее 3 мес. (RADS).

3. Экспозиция на рабочем месте вещества, ранее вызывавшего приступ астмы.

4. Изменение FEV₁ при серийных измерениях и суточных разброс PEF, указывающие на развитие бронхоконструкции во время работы.

5. Динамические изменения чувствительности бронхов к неспецифическим раздражителям при измерениях ее в разные периоды работы и отдыха.

6. Положительный ответ на ингаляцию специфического агента, присутствующего на рабочем месте (провокационный тест).

Приведенные критерии диагностики относятся в основном к иммунной астме. Что касается других форм — неиммунной астмы и вариантов синдромов ПА, то в каждом конкретном случае следует учитывать клинические особенности развития и течения болезни, о чем было сказано выше.

Интересно отметить тот факт, что диагностические методы "золотого стандарта" не лишены слабых сторон по своей чувствительности и специфичности, что активно обсуждается в печати в последние годы. Ведущие зарубежные ученые (2003) опубликовали критические замечания, основанные на тщательном анализе информативности диагностических приемов [2, 8, 25], наглядно представленных в табл. 4.

Авторы указывают на сложность установления связи симптомов заболевания с работой, прежде всего в виду отсутствия валидизации опросников. В связи с этим диагноз ПА часто пропускается. Пациент может не заметить связь симптомов с работой, т. к. приступы удушья могут быть вызваны в любое время суток другими общеизвестными раздражителями: сигаретным дымом, выхлопными газами, холодом, резкими запахами, физической нагрузкой и т. д. [5, 18, 19].

Основной трудностью в постановке клинического диагноза ПА является то, что у некоторых больных на работе симптомы могут быть выражены незначительно, а в вечерние или ранние утренние часы — в большей степени. Другими словами, профессиональная астма не обязательно проявляется на работе, но является астмой от работы. Поэтому Nemery предлагает смысл вопросов, обычно задаваемых пациенту, изменить таким образом, чтобы сделать акцент на периодах улучшения самочувствия, например: "Свободнее ли ваше дыхание во время отдыха или праздников?" [22].

Дополнением к часто отсутствующей очевидной временной связи между воздействием агентов и симптомами астмы является то, что профессиональная астма часто хорошо отвечает на адекватное медикаментозное лечение, по крайней мере, на начальных этапах.

Другая сложность в постановке диагноза заключается в том, что существующая практика диагностики ГЧ (с помощью кожного тестирования или серологически) к основным вдыхаемым аллергенам иногда приводит к тому, что упускается из виду возможность наличия аллергии к другим агентам, например, присутствующим на рабочем месте [20, 26].

Иммунодиагностика

Подтверждением наличия сенсибилизации производственными агентами являются кожное аллерготестирование

Таблица 4
Противоречия в информативности диагностических тестов ПА [25]

Диагностический метод	Недостатки / вопросы	Предложения
Опросник	Не валидизирован опросник для эпидемиологических или клинических целей. Ключевые вопросы, такие как: "Ваши симптомы ухудшаются на работе?", "Как Вы себя чувствуете в конце рабочей недели?" — не валидизированы	Валидизировать опросники, привести их чувствительность к надлежащему уровню
Иммунологическое обследование	Существующие экстракты для прик-тестов и определения специфических IgE и IgG неудовлетворительны по чувствительности и специфичности	Стандартизировать антигены. Применять новые тесты, к примеру: определение моноцитарного хемотаксического протеина-1
Оценка ФВД	Может ли PC20 быть негативным во время экспозиции пыли на работе у больного БА? Каким образом можно оценить качество проведения пикфлоуметрии и ее интерпретацию?	Объективизировать изменения PC20 в период работы и вне ее. Сопоставить результаты комбинированного измерения FEV ₁ и PEF в одно время на работе
Специфическая ингаляционная провокация	Что принимать за лучший ответ?	Усовершенствовать методологию проведения и оценки теста
Оценка степени воспаления дыхательных путей	Какова чувствительность специфичность тестов?	Квалифицированный контроль диагностических центров с определением информативности тестов на большом массиве исследований

стирование (прик-тест) и определение специфического IgE. Эти методы наиболее приемлемы для диагностики ПА, вызванной агентами с ВММ. Однако чувствительность и специфичность этих тестов варьируется в больших пределах. Причиной тому могут явиться качество приготовленного экстракта для прик-теста, степень очистки его от балластных примесей, которые могут вызвать раздражение кожи (ложноположительный результат), неточность разведения аллергена и др. Еще сложнее использовать аллергодиагностику для подтверждения причинной связи астмы с веществами НММ: во-первых, из-за ограниченного числа коммерческих стандартизованных АГ (ввиду слишком большого разнообразия химических веществ, встречающихся в различных производствах), во-вторых, в связи с тем, что вещества с НММ — гаптены. Для развития аллергического ответа необходимо их (гаптен) соединение с белком — конъюгатом. В связи с этим информативность RAST или ELISA на обнаружение IgE к специфическому агенту подвергается сомнению [1, 2, 11, 15, 22].

Роль других иммуноглобулинов, например IgG4, в развитии ПА неясна, поэтому их обнаружение в клинической практике большого значения не имеет [27]. В распознавании агентов с НММ приоритет принадлежит изучению клеточного иммунитета, а именно: обнаружению активных CD8 Т-хелперов 2-го типа и экспрессии CD69 в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах, а также эозинофилии в периферической крови после провокационного ингаляционного теста [2, 20, 21].

Высокой чувствительностью (79 %) и специфичностью (91 %) обладает, по данным D. Bernstein и соавт. [2], измерение *in vitro* хемотаксичного моноцитарного протеина (MCP) в периферических мононуклеарных клетках после 48 ч их стимуляции химическим веществом, в данном случае — изоцианатами. Но в настоящее время этот метод мало кому известен и используется только в научных целях.

Спирометрия, исследование бронхальной чувствительности и пикфлоуметрия

Исследование ФВД в отрыве от других методов является менее информативным тестом в диагностике новых случаев ПА по сравнению с анкетным скринингом. Тем более что снижение FEV₁ и развитие ГЧ бронхов характерно для лиц, длительно подвергающихся воздействию производственных вредностей [1, 10, 25].

Несмотря на то что спирометрия в процессе работы является общеизвестным скрининговым методом диагностики ПА, G. Moscato et al. [25] высказывают некоторые сомнения по поводу высокой чувствительности теста и возможности с его помощью отличить рабочего с ПА от здорового в периоды высокой запыленности и загазованности воздуха. В таких случаях рекомендованы частые измерения FEV₁ в разные часы работы и, если это возможно, непосредственно после ингаляции причинного агента.

Метахолиновый и гистаминный провокационные тесты зарекомендовали себя как высокочувствительные в определении гиперреактивности бронхов, вызванной производственными факторами. Однако следует учесть, что тест может оказаться отрицательным и у больного ПА, если его измерение проводится в период отсутствия экспозиции (после отпуска или при смене характера работы) [15, 16, 27].

После установления диагноза астмы или гиперреактивности дыхательных путей необходимы серийные измерения PEF с помощью суточной пикфлоуметрии. Ее желательно проводить в динамике рабочего времени (не менее 2–3 измерений) на протяжении 2–4 нед., с повторным измерением после 3–4-недельного перерыва в работе. При наличии ПА показатели PEF снижаются во время контакта с этиологическим агентом и достоверно возрастают вне его воздействия [2, 10, 11, 14]. Проблема в установлении связи астмы с работой может возникнуть при отсутствии совпадения результатов метахолинового (гистаминного) теста и пикфлоуметрии.

В таком случае показан тест специфической провокационной ингаляции предполагаемого агента (ТСПИ). Он выполняется в специально оборудованном помещении (камере) хорошо обученными специалистами. Суть ТСПИ заключается в имитации трудового процесса с воздействием на испытуемого теми веществами (в подобранной концентрации), в контакте с которыми он находится на работе. Если "натурный эксперимент" выполнен правильно, то его результат является окончательным и неоспоримым в установлении профессиональной принадлежности астмы [2, 20, 25].

Профилактика профессиональной астмы

В идеале, причинный агент должен быть удален с рабочего места, что не всегда выполнимо, поэтому другим приемлемым решением может быть удаление рабочего из зоны воздействия путем перемещения в пределах одного и того же предприятия. В связи с тем, что даже низкие концентрации аллергена могут вызвать воспаление в бронхальном дереве и обструкцию, устранение от их воздействия должно быть полным и окончательным [22, 25, 27]. Позволить пациенту работать в том же помещении, где он получил ПА или поблизости от источника воздействия предполагаемого агента, безусловно, недопустимо. Установка вентиляционной трубы или ношение персоналом спецодежды, также не эффективны для уже заболевших работников, хотя такие меры могут быть рекомендованы для предупреждения новых случаев ПА. На практике перемещение работника в пределах одной компании зачастую невозможно и ему приходится оставить свою работу навсегда [2, 15, 22, 25].

Очевидно, что потеря единственной работы сопряжена с серьезными финансовыми последствиями для большинства людей. Это объясняет, почему

диагностика профессиональной астмы никогда не должна осуществляться слишком легко. В некоторых странах медицинские и социальные трудности, связанные с утратой работы, могут быть компенсированы официальными органами. Несмотря на это, для большинства пациентов с профессиональной астмой экономические последствия продолжают быть значимыми, даже в случае компенсации.

Некоторые пациенты, особенно предприниматели, не уходят или не могут уйти со своей работы. В таких случаях необходимо использование адекватной респираторной защиты с назначением соответствующих лекарственных препаратов. Пациенты нуждаются в строгом медицинском контроле [22].

Заключение

Изучение вопроса ПА должно базироваться на ступенчатом подходе с использованием современных методов доказательной медицины, которые позволяют с высокой точностью установить связь астмы с профессией, выявить особенности ее течения и синдромы, характерные вышеизложенным вариантам болезни. Диагноз ПА может быть установлен только при объективном подтверждении причинного фактора, что бывает сложно в отношении острой астмы и таких форм как ЭБ, *ODTS*, "зерновая лихорадка" и др. Эти синдромы требуют дальнейшего изучения, так же как и подтверждение их принадлежности к ПА.

Литература

1. *Vandenplas O., Malo J.-L.* Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 706–712.
2. *Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds.* Asthma in the workplace. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999.
3. *Newman Taylor A.J.* Occupational asthma. *Thorax* 1980; 35: 241–245.
4. *Parkes W.R.* Occupational asthma (including Byssinosis). In: *Occupational lung disorders*. 2nd ed. London: Butterworths; 1982. 415–453.
5. *Lemiere C., Chaboilliez S., Trudeau C. et al.* Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 1163–1170.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 601–641.
7. *Burge P.S.* Occupational asthma. In: *Barnes P., Rodger I.W., Thomson W.N.C., eds.* Asthma: Basic mechanisms and clinical management. London: Academic Press; 1988. 465–482.
8. *Malo J.L., Ghezzi H., L'Archeveque J., Cartier A.* Late asthmatic reactions to occupational sensitizing agents: frequency of changes in non-specific bronchial responsiveness and of response to inhaled beta 2-adrenergic agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 834–842.
9. *Pepys J.* Occupational asthma, review of present clinical and immunologic status. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 66: 179–185.
10. *Machado L.* Increased bronchial hypersensitivity after early and late bronchial reactions provoked by allergen inhalation. *Allergy* 1985; 40: 580–585.
11. *Brooks S.M.* Occupational asthma. *Chest* 1985; 87: 218S–222S.
12. *Cartier A., Thomson N.C., Frith P.A. et al.* Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 70: 170–177.
13. *Pin I., Freitag A.P., O'Byrne P.M. et al.* Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1265–1269.
14. *Ihre E., Zetterstrom O.* Increase in non-specific bronchial responsiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 298–305.
15. *Vandenplas O., Delwiche J.P., Jamart J., van de Weyer R.* Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1990; 51: 472–478.
16. *Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L.* Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 8: 376–384.
17. *Harving H., Korsgaard J., Dahl R. et al.* Low concentrations of formaldehyde in bronchial asthma: a study of exposure under controlled conditions. *Br. Med. J.* 1986; 293: 310.
18. *Harving H., Dahl R., Molhave L.* Lung function and bronchial reactivity in asthmatics during exposure to volatile organic compounds. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 751–754.
19. *De Luca S., Caire N., Cloutier Y. et al.* Acute exposure to sawdust does not alter airway caliber and responsiveness to histamine in asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 540–546.
20. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 3–50.
21. *Lemiere C., Chaboilliez S., Malo J.L., Cartier A.* Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 1063–1068.
22. *Nemery B.* Occupational asthma for clinicians. *Breathe* 2004; 1: 25–32.
23. *Gibson P.G., Fujimura M., Niimi A.* Eosinophil bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178–182.
24. Классификация профессиональной астмы: Метод. рекомендации. М.: ГУНИИ медицины труда, РАМН; 2004.
25. *Moscato G., Malo J.-L., Bernstein D.* Diagnosing occupational asthma: have, how much, how far? *Eur. Resp. J.* 2003; 21: 879–885.
26. *Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J.* A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 56: 813–824.
27. *Merchant J.A., Bernstein I.L., Pickering A.* Cotton and other textile dusts. In: *Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds.* Asthma in the workplace. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999. 595–616.

Поступила 15.07.05
© Васильева О.С., 2005
УДК [616.248-057]