

# Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний

О.С.Васильева<sup>1,2</sup> ✉, Л.П.Кузьмина<sup>2,3</sup>, А.В.Черняк<sup>4</sup>, Н.Ю.Кравченко<sup>4</sup>, М.М.Коляскина<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»: 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, 31

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

## Резюме

За последние десятилетия в мире отмечен рост профессиональных легочных заболеваний, среди которых ведущее место занимают бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В статье представлены результаты 5-летнего наблюдения работников пищевой промышленности. Проведены клинично-функциональные и молекулярно-генетические исследования, при помощи которых выявлены частота и степень выраженности БА и ХОБЛ с определением индивидуальной предрасположенности к развитию легочной патологии. **Материалы и методы.** В амбулаторных условиях обследованы мужчины и женщины ( $n = 76$ ; средний возраст —  $43,5 \pm 3,6$  года), осуществлявшие повседневный контакт с токсикоаллергенными аэрозолями и пылью органоминерального состава. Проводилась оценка состояния функции внешнего дыхания (ФВД) и наличия гиперреактивности бронхов к профессиональным факторам методом спирометрии и пикфлоуметрии в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей. Проведены иммунологические и молекулярно-генетические исследования — выявление гипосекреторных аллелей гена  $\alpha_1$ -AT, определение полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1*, определение иммуноглобулинов (Ig)-E, -M, -G и цитокинового статуса (уровень интерлейкинов (IL)-4, -6, -8; фактора некроза опухоли- $\alpha$ ). **Результаты.** За период 5-летнего наблюдения отмечен значимый рост (36,8 %) числа лиц с выраженными респираторными симптомами (95%-ный доверительный интервал — 21,2–36,8) и статистически достоверным снижением показателей вентилиционной функции легких ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). Прогрессирующее снижение показателей ФВД у практически здоровых лиц и появление новых случаев БА и ХОБЛ с ухудшением течения регистрировались в первую очередь среди лиц с гипосекреторными аллелями гена  $\alpha_1$ -AT и / или нулевыми аллелями генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* и *GSTT1*) в сочетании с нарушениями цитокинового статуса. **Заключение.** Индивидуальными факторами риска развития БА и ХОБЛ у лиц, работающих в контакте с токсикоаллергенными аэрозолями и органоминеральной пылью, являются наличие гипосекреторного PIMZ варианта гена  $\alpha_1$ -AT и делеция генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0) с нарушениями цитокинового статуса. По данным отдаленных результатов исследований указывается на прогностическое значение оценки индивидуальной чувствительности к производственным аэрозолям и развитию бронхолегочной патологии.

**Ключевые слова:** производственные аэрозоли, профессиональная бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, генетические факторы риска, индивидуальная чувствительность, динамические наблюдения.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., Кравченко Н.Ю., Коляскина М.М. Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 463–468. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468

## The role of occupational factors and individual susceptibility in the development and course of bronchopulmonary diseases

Olga S. Vasilieva<sup>1,2</sup> ✉, Lyudmila P. Kuzmina<sup>2,3</sup>, Alexandr V. Chernyak<sup>4</sup>, Natalia Yu. Kravchenko<sup>4</sup>, Marija M. Koljaskina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> The Federal State Budgetary Scientific Institution “Izmerov Research Institute of Occupational Health”: prosp. Budennogo 31, Moscow, 105275, Russia

<sup>3</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>4</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Over the past decades, the world has seen an increase in occupational lung diseases, the leaders being asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The article presents the results of 5-year observation of food industry workers. Clinical functional and molecular genetic studies have been carried out to identify the frequency and severity of asthma and COPD along with the individual predisposition to pulmonary conditions. **Methods.** 76 people of both sexes with the average age of  $43.5 \pm 3.6$  years were examined on an outpatient basis. All subjects had daily contact with toxic and allergenic aerosols and organo-mineral dust. The respiratory function and the presence of bronchial hyperresponsiveness to occupational factors was assessed by spirometry and peak flowmetry in response to exposure and elimination of industrial aerosols. Immunological and molecular genetic tests were performed: identification of hyposecretory alleles of the  $\alpha_1$ -AT gene, determination of polymorphisms of the *GSTM1* and *GSTT1* genes, immunoglobulin levels (IgE, IgM, IgG) and cytokine status (IL-4, -6, -8; TNF- $\alpha$ ). **Results.** During the 5-year follow-up period, there was a significant increase in the number of employees with severe respiratory symptoms — 36.8% (95% CI — 21.2–36.8;  $p < 0.05$ ) and a statistically significant decrease in the respiratory function ( $p < 0.001$ ). Progressive decrease in the respiratory function in healthy individuals and the appearance of new and more severe cases of asthma and COPD were registered primarily among workers with hyposecretory alleles of the  $\alpha_1$ -AT gene and/or zero alleles of the glutathione-S-transferase genes (*GSTM1* and *GSTT1*) in combination with abnormal cytokine status. **Conclusion.** Individual risk factors for the development of asthma and COPD in individuals working in contact with toxic and allergenic aerosols and organo-mineral dust are hyposecretory PiMZ variant of the  $\alpha_1$ -AT gene and deletions in the glutathione-S-transferase genes (*GSTM1* 0/0 and *GSTT1* 0/0) in combination with abnormal cytokine status. Long-term research results suggest the prognostic value of assessing individual sensitivity to industrial aerosols and the development of bronchopulmonary pathology. **Key words:** industrial aerosols, occupational asthma, chronic obstructive pulmonary disease, genetic risk factors, individual sensitivity, long-term observations.

**Conflict of interest.** No conflict of interest is declared by the authors.

For citation: Vasileva O.S., Kuzmina L.P., Chernyak A.V., Kravchenko N.Yu., Koljaskina M.M. The role of occupational factors and individual susceptibility in the development and course of bronchopulmonary diseases. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 463–468 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-463-468

Профессиональные заболевания легких на современном этапе представлены широким спектром патологических состояний, возникающих в результате экспозиции на рабочем месте специфических агентов — аллергенов, пылевых частиц, газов, паров или дыма. Аэрополлютанты производственной среды занимают одно из ведущих мест среди причин развития респираторных заболеваний [1–3].

По данным Международной организации труда, 2 млн работников из 2,5 млрд трудящихся всего мира ежегодно умирают от профессиональных заболеваний или травм, полученных на рабочем месте. Профессиональные факторы являются причиной развития примерно 17–20 % случаев бронхиальной астмы (БА); 15–20 % — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); 5–15 % рака бронхолегочной системы и 10 % случаев интерстициальных заболеваний легких от общего числа случаев, ежегодно регистрируемых у взрослого населения [4].

Наиболее распространенными респираторными заболеваниями, обусловленными условиями труда, являются профессиональная БА (ПБА) и профессиональная ХОБЛ. ПБА связана с проявлением аллергии на вещества как с высокой молекулярной массой, так и воздействием агентов низкой молекулярной массы (НММ). Также ПБА может быть вызвана раздражающими и токсичными аэрозолями [5, 6].

Для индустриально развитых стран ПБА стала весьма обычным заболеванием. В настоящее время насчитываются от 350 до 400 агентов, потенциально способных вызвать ПБА. Ежегодно регистрируются до 10 новых, ранее неизвестных этиологических факторов ПБА.

БА, связанная с работой («БА на рабочем месте»), включает заболевания 2 основных типов:

- ПБА, развитие которой обусловлено условиями труда;
- БА, агравированная условиями труда (АУТ), течение которой усугубляется под воздействием факторов производственной среды.

Как истинная ПБА, так и БА АУТ широко распространены. Предполагаемый популяционный риск «БА на рабочем месте» среди взрослого населения составляет 16,3 %, а распространенность БА АУТ среди больных БА составляет 21,5 % [7]. По сравнению с ПБА течение БА АУТ, как правило, более тяжелое, что приводит к частому обращению больных за медицинской помощью и более высоким прямым экономическим расходам. Вероятность потерять работу у больных БА АУТ намного выше, чем у лиц с начальными проявлениями ПБА. В последнее десятилетие в Европе все чаще регистрируются случаи неаллергической БА, сравнимой с профессиональной эпидемией у работников, подвергающихся экспозиции новых биологически активных веществ НММ. Эти низкомолекулярные вещества действуют как irritants и sensitizers (хлор, краски, клеи, биоциды, моющие средства и др.). Точных данных о патогенезе БА, вызванной irritants, до сих пор не получено [8, 9].

При развитии ХОБЛ бывает сложно оценить ведущую роль профессиональных факторов, прежде всего — из-за причинно-следственной связи с курением табака и возрастом работника, т. к. для ХОБЛ характерно позднее начало, часто по достижении пенсионного возраста. Тем не менее по данным ряда исследований установлено, что от 9 до 25 % всех случаев ХОБЛ связаны с воздействием паров, газа и пыли среди работников горнодобывающей индустрии, текстильной промышленности, строительного-ремонтных компаний и сельского хозяйства [8].

#### Индивидуальная восприимчивость работников к воздействию профессиональных факторов

Восприимчивость к профессиональным агентам на рабочем месте зависит в первую очередь от наличия определенного генотипа гиперчувствительности, который в дальнейшем определяет различные фенотипы заболевания.

Генетические факторы усиливают неблагоприятное воздействие агентов производственной среды на организм работающих и выступают в роли модификаторов их патогенного эффекта [10]. По данным исследований последних лет показано, что предрасположенность к легочным заболеваниям, в частности БА и ХОБЛ, зависит от наличия определенного генотипа гиперчувствительности, на основании которого формируются различные фенотипы заболеваний. В частности, человеческий генетический вариант (HLA II) (DQB1\*0503 аллель) ассоциирован с высокой гиперчувствительностью и подверженностью БА. Мутации генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* и *GSTT1*) связаны с подверженностью развитию профессиональных респираторных заболеваний, в т. ч. злокачественных образований, таких как рак легкого и мезотелиома плевры. Гипосекреторные варианты гена  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -AT) являются известной наследственной причиной раннего развития эмфиземы и хронических обструктивных заболеваний легких. При воздействии пыли, газов и паров у лиц с наличием гетерозиготного варианта гена  $\alpha_1$ -AT по сравнению с больными с нормальным генотипом, чаще проявляется гиперреактивность дыхательных путей, характерная для БА [9, 10]. Подтверждением участия генетических факторов в развитии профессиональных бронхолегочных заболеваний у работников пищевой промышленности, контактирующих с аэрозолями НММ токсикоаллергенного свойства, явились и результаты предыдущих исследований [11, 12].

Целью работы явилось изучение состояния бронхолегочной системы в отдаленном периоде у ранее обследованных работников пищевого производства.

## Материалы и методы

В течение 5 лет проводилось динамическое клинико-функциональное наблюдение состояния органов дыхания у лиц ( $n = 76$ : 26 мужчин, 50 женщин; средний возраст —  $43,5 \pm 3,6$  года), контактирующих с веществами с высокой молекулярной массой (аллергены растительного и животного происхождения) и токсическими аэрозолями НММ (поливинилхлоридные пары, минеральная пыль). Обследования проводились в рамках периодических медицинских осмотров в амбулаторных условиях медико-санитарной части предприятий пищевой промышленности. Влияние профессиональных факторов на респираторную систему оценивалось с помощью спирографии и пикфлоуметрии в периоды экспозиции и элиминации производственных агентов. Определены основные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) — жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), соотношение  $ОФВ_1$  / ФЖЕЛ, кривая «поток—объем», пиковая скорость выдоха (ПСВ). Дополнительно проводились бронходилатационный тест (ингаляция вентолина 200–400 мкг) и бронхokonстрикторный (метахолиновый) тест (ингаляция 0,03–8 мкг / мл метахолина) с целью выявления неспецифической гиперреактивности бронхов в конце рабочего дня [13–15].

При помощи амплификатора *Bio Rad CFX 96* (*Bio Rad*, США) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлены мутантные аллели гена  $\alpha_1$ -AT и определены полиморфизмы генов детоксикации *GSTM1* и *GSTT1* методом ПЦР с электрофоретической детекцией при помощи амплификатора *Bio Rad T100 Thermal Cycler* (*Bio Rad*, США) и гель-документирующей системы *Gel Doc* (*Bio Rad*, США). Иммуноферментным методом проводилась оценка иммунного статуса с определением иммуноглобулинов (Ig) E, -G, -M и цитокинов (интерлейкинов (IL)-4, -6, -8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  — TNF- $\alpha$ ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических прикладных программ *Statistica for Windows*, Release 6.0 *StatSoft Inc.* [12].

## Результаты

Из 24 (21,2 %) выявленных ранее при первоначальном обследовании ( $n = 113$ ) больных только 6 последовали совету сменить свое рабочее место, предварительно оформив документы на признание БА профессиональным заболеванием. Остальные работники с клинико-функциональными признаками начальной ХОБЛ ( $n = 11$ ), гиперреактивностью дыхательных путей и БА легкого течения ( $n = 7$ ) продолжали работать в прежних профессионально-производственных условиях.

У 7,3 % лиц с обструктивными нарушениями ФВД, выявленными при помощи спирометрии, и 5,5 % больных с диагнозами ПБА и БА АУТ легкого течения выявлены гипосекреторные варианты  $\alpha_1$ -AT — PiMZ и PiMS. При одновременном наличии дефицитного варианта гена  $\alpha_1$ -AT и гомозигот по дефицитному варианту генов *GSTM1* и *GSTT1* (*GSTM1* 0/0, *GSTT1* 0/0) наблюдалось более тяжелое течение и раннее развитие бронхолегочной патологии в условиях воздействия токсикоаллергенных аэрозолей. По результатам анализа иммунного статуса лиц с респираторными симптомами установлено повышение уровней IgE и IgM, а также экспрессия провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ . Прослежена умеренная обратная корреляционная связь повышения уровня провоспалительных цитокинов со степенью снижения  $ОФВ_1$  ( $R = -0,27$ – $-0,32$ ).

При сравнении результатов анкетного скрининга, физикального обследования и показателей ФВД за период наблюдения показан значимый рост числа лиц с выраженными респираторными симптомами — 28 (36,8 %) из 76 (95%-ный доверительный интервал — 21,2–36,8) и статистически достоверным ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) снижением показателей вентилиционной функции легких (табл. 1).

В первую очередь наблюдалось снижение  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1$  / ФЖЕЛ (от умеренных до значительных показателей), что является патогномичным для обструктивных заболеваний легких. Наличие гиперчувствительности дыхательных путей к производственным аэрозолям подтверждено результатами мониторинга ПСВ. В рабочие дни коэффициент разброса ПСВ ( $\Delta K$ ) был значительно выше, чем в выходные

**Таблица 1**  
**Показатели функции внешнего дыхания у лиц в динамике 5-летнего наблюдения**  
**(средние данные по клиническим группам)**

**Table 1**  
**Respiratory function of the employees over the 5-year follow-up (average values for the clinical groups)**

| Показатели ФВД          | Больные ПБА легкого течения |             | Больные ХОБЛ 1–2-й стадии |             | Практически здоровые |             |
|-------------------------|-----------------------------|-------------|---------------------------|-------------|----------------------|-------------|
|                         | базовые значения            | через 5 лет | базовые значения          | через 5 лет | базовые значения     | через 5 лет |
| ФЖЕЛ                    | 99,6                        | 77,4*       | 99,7                      | 90,1*       | 1 02,3               | 95,4        |
| ОФВ <sub>1</sub>        | 91,4                        | 67,8**      | 94,0                      | 71,7*       | 98,5                 | 77,3**      |
| ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ | 92,1                        | 84,4        | 87,9                      | 70,0**      | 94,2                 | 79,6*       |
| ПСВ                     | 88,5                        | 70,5**      | 91,6                      | 80,2*       | 94,8                 | 89,6        |

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ПБА – профессиональная бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Note: \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,001$ .

(15,8 % vs 7,3 %). Разница разброса показателей в период экспозиции и элиминации производственных аэрозолей оказалась статистически достоверной с высокой степенью вероятности ( $p < 0,001$ ). Диагнозы среднетяжелая персистирующая БА и ХОБЛ средней степени тяжести установлены у 7 и 11 работников соответственно, у которых ранее отмечались начальные проявления бронхолегочных заболеваний и / или нарушения вентиляционной функции легкой степени.

Отмечена также взаимосвязь клинко-функциональных нарушений и степени выраженности респираторных симптомов у прежде здоровых лиц, с одной стороны – со стажем работы в контакте с производственными аэрозолями (табл. 2), с другой – с наличием гипосекреторных вариантов  $\alpha_1$ -AT (PiMZ, MS) и / или нулевым генотипом *GSTM1* / *GSTT1*.

## Обсуждение

Таким образом, по результатам динамического наблюдения за здоровыми работниками и лицами с начальными клинко-функциональными признаками БА и ХОБЛ подтвердилось участие в развитии бронхолегочных заболеваний генетических факторов наряду с профессиональными патогенами. Эти данные согласуются с таковыми, полученными по результатам отечественных и зарубежных работ [16, 17].

Наличие респираторных симптомов с нарушениями ФВД, а также утяжеление течения БА и ХОБЛ регистрировались в первую очередь среди лиц с наличием гипосекреторных аллелей гена  $\alpha_1$ -AT и / или нулевыми аллелями генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* и *GSTT1*). Продемонстрирована важная роль индивидуальной восприимчивости к воздействию профессиональных агентов на рабочем месте, а также свидетельствуют о том, что генетические факторы потенцируют неблагоприятное воздействие агентов производственной среды.

Общеизвестно, что профессиональные заболевания легких можно предупредить, выполняя 3 основных этапа профилактических мер [18, 19]:

- первичная профилактика ставит своей целью не допустить развитие болезни;
- вторичная – не допустить ее прогрессирование;
- третичная – предотвратить инвалидизацию работника.

Успех раннего выявления профессионального легочного заболевания зависит от качества осмотра и обследования ФВД с проведением диагностических тестов согласно существующим требованиям [20, 21]. Поскольку пациент с респираторными симптомами обращается вначале к терапевту или пульмонологу, то первостепенной задачей врача является тщательное изучение общего и профессионального анамнеза. Это,

**Таблица 2**  
**Параметры функции внешнего дыхания и развитие заболеваний в зависимости от стажа работы**  
**(средние данные), %**

**Table 2**  
**Respiratory function and course of the diseases depending on the length of employment (average data), %**

| Профессиональный стаж, годы | ОФВ <sub>1</sub> | ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ | Частота ХОБЛ и БА |
|-----------------------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| 7,8 ± 0,3                   | 98,0 ± 2,3       | 97,5 ± 4,2              | 0                 |
| 10,6 ± 0,9                  | 86,0 ± 4,1       | 82,4 ± 3,8              | 3,3–5,2           |
| 15,3 ± 1,4                  | 80,8 ± 3,6       | 79,6 ± 5,0              | 6,4–7,3           |
| 25,7 ± 2,6                  | 70,9 ± 6,4       | 75,5 ± 4,7              | 9,0–8,5           |

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

как правило, игнорируется и приводит к утяжелению заболевания с развитием осложнений в условиях воздействия неблагоприятных профессионально-производственных факторов.

Учитывая, что в последние годы значительно возросла подверженность респираторным заболеваниям на рабочем месте, необходимо включение в программы дополнительного образования врачей актуальных вопросов профессиональной патологии легких.

## Заключение

Наряду с необходимостью проведения инженерных, санитарно-гигиенических и общемедицинских мер профилактики развития профессиональных легочных заболеваний следует принимать во внимание индивидуальные особенности организма работника. По отдаленным результатам исследований указывается на прогностическое значение оценки индивидуальной чувствительности к производственным аэрозолям и развитию бронхолегочной патологии.

На сегодняшний день очевидна необходимость проведения дальнейших широкомасштабных клинико-гигиенических и молекулярно-генетических исследований, благодаря результатам которых снизятся производственные риски и будет разработана система персонифицированных профилактических мероприятий.

В мире активно дискутируется вопрос о правовой основе проведения массовых или индивидуальных генетических исследований в целях предотвращения развития заболеваний и их последствий. В качестве ответа должны выступить научные доказательства.

## Литература

- De Matteis S., Heederik D., Burdorf A. et al. Current and new challenges in occupational lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2017.
- Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 529–545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
- Suganuma N., Natori Y., Kurosawa H. et al. Update of occupational lung disease. *J. Occup. Health.* 2019; 61 (1): 10–18. DOI: 10.1002/1348-9585.12031.
- Thirteenth Session of the Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health. Report of the Committee, JCOH/XIII/D.4. Geneva, 9–12 December, 2003. Available at: [http://www.icohweb.org/site/multimedia/asbestos/Enclosure\\_5.pdf](http://www.icohweb.org/site/multimedia/asbestos/Enclosure_5.pdf) [Accessed: July 1, 2021].
- Kobayashi S., Hanagama M., Yamada S. et al. Impact of a large-scale natural disaster on patients with chronic obstructive pulmonary disease: the aftermath of the 2011 Great East Japan Earthquake. *Respir. Investig.* 2013; 51 (1): 17–23. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.10.004.
- Tarlo S.M. Occupational lung diseases. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2020; 4 (Suppl. 1): S6–8. DOI: 10.1080/24745332.2020.1726231.
- Cullinan P., Muñoz X., Suojalehto H. et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 445–455. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30424-6.
- European Lung White Book. Occupational risk factors. Available at: <https://www.erswhitebook.org/chapters/occupational-risk-factors/> [Accessed: July 1, 2021].
- Burge P.S. Recent developments in occupational asthma. *Swiss. Med. Wkly.* 2010; 140 (9–10): 128–132.
- Schulte P., Howard J. Genetic susceptibility and the setting of occupational health standards. *Annu. Rev. Public. Health.* 2011; 32: 149–159. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101144.

- Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коляскина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования бронхиальной астмы мясоупаковщиков. *Пульмонология.* 2012; (3): 39–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-39-44.
- Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г. Молекулярные механизмы нозологической синтропии профессиональной бронхиальной астмы. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 180–187.
- Park D., Moore V.C., Burge C.B.S. et al. Serial PEF measurement is superior to cross-shift change in diagnosing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 574–578. DOI: 10.1183/09031936.00150108.
- Васильева О.С., Соркина Н.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 338–363.
- Васильева О.С., Черняк А.В., Неклюдова Г.В. и др. Клинико-функциональные методы обследования в диагностике профессиональных бронхолегочных заболеваний. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 607–634.
- Burge S. Management of an individual worker with occupational asthma. In: Sigsgaard T., Heederik D., eds. *Occupational Asthma. Progress in Inflammation Research.* Birkhäuser Basel. 2010: 249–270. DOI: 10.1007/978-3-7643-8556-9\_14.
- Trivedi V., Apala D.R., Iyer V.N. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (2): 177–183. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000352.
- Lemiere C., Bernstein D. Occupational asthma: Management, prognosis and prevention. *UpToDate.* November 07, 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/occupational-asthma-management-prognosis-and-prevention> [Accessed: July 1, 2021].
- British Thoracic Society. British Guidelines on the Management of Asthma. Revised 2017. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk> [Accessed: July 6, 2018].
- Mehta A.J., Miedinger D., Keidel D. et al. Occupational exposure to dusts, gases and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the swiss cohort study on air pollution and lung and heart diseases in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (12): 1292–1300. DOI: 10.1164/rccm.201110-1917OC.
- Kurth L., Doney B., Weinmann S. Occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparison of a COPD-specific job exposure matrix and expert-evaluated occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2017; 74 (4): 290–293. DOI: 10.1136/oemed-2016-103753.

Поступила: 19.06.20  
Принята к печати: 31.07.20

## References

- De Matteis S., Heederik D., Burdorf A. et al. Current and new challenges in occupational lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2017.
- Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 529–545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
- Suganuma N., Natori Y., Kurosawa H. et al. Update of occupational lung disease. *J. Occup. Health.* 2019; 61 (1): 10–18. DOI: 10.1002/1348-9585.12031.
- Thirteenth Session of the Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health. Report of the Committee, JCOH/XIII/D.4. Geneva, 9–12 December, 2003. Available at: [http://www.icohweb.org/site/multimedia/asbestos/Enclosure\\_5.pdf](http://www.icohweb.org/site/multimedia/asbestos/Enclosure_5.pdf) [Accessed: July 6, 2018].
- Kobayashi S., Hanagama M., Yamada S. et al. Impact of a large-scale natural disaster on patients with chronic obstructive pulmonary disease: the aftermath of the 2011 Great East Japan Earthquake. *Respir. Investig.* 2013; 51 (1): 17–23. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.10.004.
- Tarlo S.M. Occupational lung diseases. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2020; 4 (Suppl. 1): S6–8. DOI: 10.1080/24745332.2020.1726231.
- Cullinan P., Muñoz X., Suojalehto H. et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 445–455. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30424-6.
- European Lung White Book. Occupational risk factors. Available at: <https://www.erswhitebook.org/chapters/occupational-risk-factors/> [Accessed: July 6, 2018].
- Burge P.S. Recent developments in occupational asthma. *Swiss. Med. Wkly.* 2010; 140 (9–10): 128–132.

10. Schulte P., Howard J. Genetic susceptibility and the setting of occupational health standards. *Annu. Rev. Public. Health.* 2011; 32: 149–159. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101144.
11. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kulemina E.A., Kolyaskina M.M. [Clinical and molecular aspects of occupational asthma development in meat packers]. *Pul'monologiya.* 2012; (3): 39–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-39-44 (in Russian).
12. Kuz'mina L.P., Khotuleva A.G. [Molecular mechanisms of nosological syntropy of occupational bronchial asthma]. In: Izmerov N.F., ed. [Occupational Respiratory Diseases: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 180–187 (in Russian).
13. Park D., Moore V.C., Burge C.B.S. et al. Serial PEF measurement is superior to cross-shift change in diagnosing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 574–578. DOI: 10.1183/09031936.00150108.
14. Vasil'eva O.S., Sorokina N.S. [Occupational bronchial asthma]. In: Izmerov N.F., ed. [Occupational Respiratory Diseases: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 338–363 (in Russian).
15. Vasil'eva O.S., Chernyak A.V., Neklyudova G.V. et al. [Clinical and functional examination methods in the diagnosis of occupational bronchopulmonary diseases]. In: Izmerov N.F., ed. [Occupational Respiratory Diseases: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 607–634 (in Russian).
16. Burge S. Management of an individual worker with occupational asthma. In: Sigsgaard T., Heederik D., eds. Occupational Asthma. Progress in Inflammation Research. Birkhäuser Basel. 2010: 249–270. DOI: 10.1007/978-3-7643-8556-9\_14.
17. Trivedi V., Apala D.R., Iyer V.N. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (2): 177–183. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000352.
18. Lemiere C., Bernstein D. Occupational asthma: Management, prognosis and prevention. *UpToDate.* November 07, 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/occupational-asthma-management-prognosis-and-prevention> [Accessed: July 1, 2021].
19. British Thoracic Society. British Guidelines on the Management of Asthma. Revised 2017. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk> [Accessed: July 6, 2018].
20. Mehta A.J., Miedinger D., Keidel D. et al. Occupational exposure to dusts, gases and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the swiss cohort study on air pollution and lung and heart diseases in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (12): 1292–1300. DOI: 10.1164/rccm.201110-1917OC.
21. Kurth L., Doney B., Weinmann S. Occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparison of a COPD-specific job exposure matrix and expert-evaluated occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2017; 74 (4): 290–293. DOI: 10.1136/oemed-2016-103753.

Received: June 19, 2020

Accepted for publication: July 31, 2020

### Информация об авторах / Author Information

**Васильева Ольга Сергеевна** — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного послепригодного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»; тел.: (495) 365-02-09; e-mail: ovasil@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>)

**Olga S. Vasilieva**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology of the Faculty of Additional Postgraduate Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health"; tel.: (495) 365-02-09; e-mail: ovasil@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>)

**Кузьмина Людмила Павловна** — д. б. н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова», профессор кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 365-14-90; e-mail: lpkuzmina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>)

**Lyudmila P. Kuzmina**, Doctor of Biology, Professor, Deputy Director for Research, The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", Professor, Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 365-14-90; e-mail: LPKuzmina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>)

**Черняк Александр Владимирович** — к. м. н. заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования

Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-83-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

**Alexandr V. Chernyak**, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-83-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

**Кравченко Наталья Юрьевна** — старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-83-93; e-mail: pulmokongress@mail.ru

**Natalia Yu. Kravchenko**, Senior Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-83-93; e-mail: pulmokongress@mail.ru

**Коляскина Мария Михайловна** — к. м. н., преподаватель кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»; тел.: (495) 365-59-41; e-mail: kolaskina\_m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5356-1598>)

**Mariya M. Koljaskina**, Candidate of Medicine, Lecturer of the Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine Department, The Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health", Department, Senior Researcher, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 365-59-41; e-mail: kolaskina\_m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5356-1598>)

### Участие авторов

**Васильева О. С.** — сбор материала, анализ результатов обследования, обработка данных, написание статьи (50 %)

**Кузьмина Л. П.** — анализ результатов молекулярно-генетического исследования (20 %)

**Черняк А. В.** — выполнение спирометрии (10 %)

**Кравченко Н. Ю.** — осмотр больных, данные которых вошли в обработку (10 %)

**Коляскина М.М.** — проведение лабораторных исследований (10 %)

### Authors Contribution

**Vasilieva O.S.** — collection of material, analysis of survey results, data processing, writing an article (50%)

**Kuzmina L.P.** — analysis of the results of molecular genetic research (20%)

**Chernyak A.V.** — performing spirometry (10%)

**Kravchenko N. Yu.** — examination of patients whose data were included in the processing (10%)

**Koljaskina M.M.** — laboratory research (10%)