

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

С.А. Даниленко, В.В. Войцеховский, Е.И. Смородина

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

учебное пособие

*Одобрено на заседании Экспертной комиссии по работе с учебными изданиями ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Протокол № 048 от «18» марта 2021 г. Регистрационный номер рецензии: 1315 ЭКУ от «18» марта 2021 г.*

Благовещенск, 2021

УДК 616.248

Рецензенты:

В.А. Невзорова, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, заведующий кафедрой терапии, ФД и УЗД ФПК и ППС, главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного ФО, д.м.н., профессор

И.В. Зайкова-Хелимская, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России д.м.н.

Авторы:

С.А. Даниленко, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

В.В. Войцеховский, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

Е.И. Смородина, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

Профессиональная бронхиальная астма: учебное пособие – Благовещенск: 2021, с. 88

В учебном пособии представлены современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клинической картины, дифференциальной диагностике профессиональной бронхиальной астмы. Приведены современные схемы терапии пациентов с данным заболеванием с учетом последних редакций международных и национальных рекомендаций.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования - программам специалитета по специальностям: 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
РАЗДЕЛ 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	6
РАЗДЕЛ 3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	9
РАЗДЕЛ 4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	17
РАЗДЕЛ 5. КЛАССИФИКАЦИЯ.....	21
РАЗДЕЛ 6. ОБОСТРЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	26
РАЗДЕЛ 7. ДИАГНОСТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	29
РАЗДЕЛ 8. ТЕРАПИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	42
РАЗДЕЛ 9. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЭКСПЕРТИЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	58
РАЗДЕЛ 10. ПРОГНОЗ.....	62
РАЗДЕЛ 11. ПРОФИЛАКТИКА.....	63
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	65
ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	78
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	79
ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	84
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	87

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТП – антилейкотриеновые препараты

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

БДБА – быстродействующий  $\beta$ -агонист

ГИБП – гено-инженерная биологическая терапия

ДДБА – длительнодействующий  $\beta$ -агонист

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ - интерлейкин

КДБА – короткодействующий  $\beta$ -агонист

МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> - – максимальные объемные скорости на уровне 25%, 50% и 75% объема ФЖЕЛ соответственно

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 сек.

ПБА – профессиональная бронхиальная астма

ПДК – предельно допустимая концентрация

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СГКС – системные глюкокортикостероиды

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФКР – Федеральные клинические рекомендации

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ERS – European Respiratory Society

GINA - Global Initiative for Asthma

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

IgE – иммуноглобулин E

PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови

SaO<sub>2</sub> — сатурация артериальной крови по лабораторным данным

SpO<sub>2</sub> — сатурация артериальной крови по данным пульсоксиметрии

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) — важнейшая проблема общества индустриально развитых стран. В последние годы отмечается повсеместный рост заболеваний ПБА, что составляет 15–20% всех зарегистрированных случаев БА взрослого населения. Профессиональная астма (или «астма на рабочем месте») все больше привлекает к себе внимание в связи с тем, что каждый случай заболевания создает серьезные медико-социальные проблемы как для работника, так и для работодателя. В современном обществе рыночной экономики заболевший работник не желает иметь диагноз профессиональной астмы, так как это нередко приводит к прекращению карьерного роста и материальным затруднениям. В связи с этим чрезвычайно важными являются раннее выявление предвестников БА и проведение профилактических мероприятий для предотвращения инвалидности и потери трудоспособности работника.

Астма на рабочем месте включает профессиональную астму и астму, агgravированную условиями труда. Профессиональная астма может быть вызвана аллергенами с развитием общей сенсibilизации организма или локальных аллергических реакций

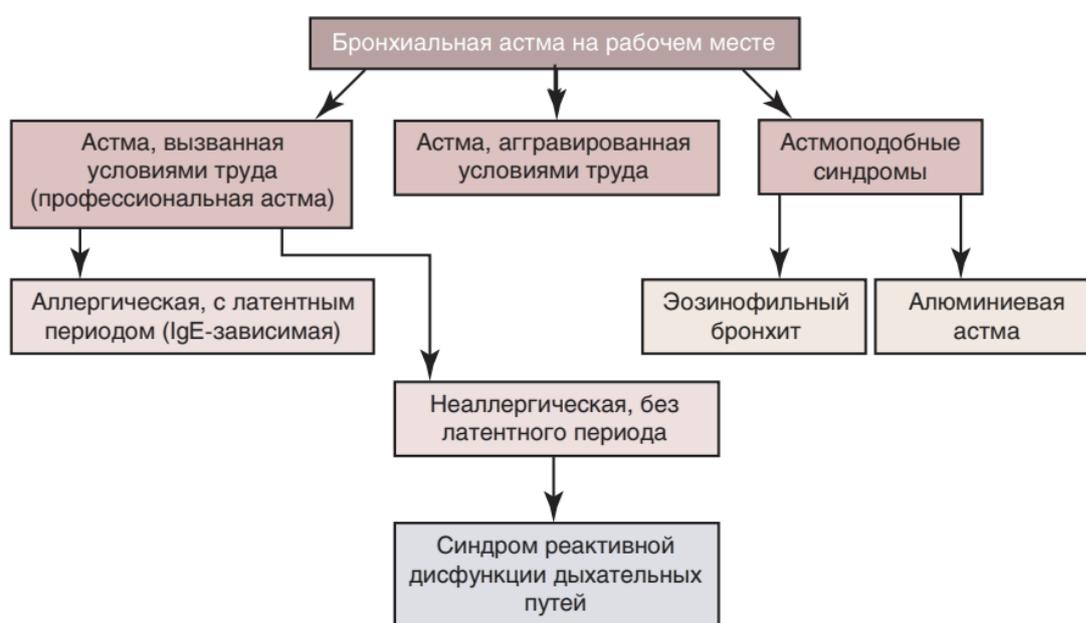
Профессиональная астма – заболевание, характеризующееся наличием обратимой обструкции и/или гиперреактивности воздухоносных путей, которые обусловлены воспалением, вызванным исключительно факторами производственной среды и никак не связанным с раздражителями вне рабочего места

Астма, агgravированная условиями труда – заболевание, характеризующееся временным или стойким ухудшением в связи с условиями труда обратимой обструк-

ции и/или гиперреактивности воздухоносных путей, обусловленных воспалением, существовавших до начала работы.

В 2012 г. эксперты ERS разработали клинические рекомендации (Guidelines for the management of work-related asthma), в которых представили классификацию и алгоритм диагностики различных фенотипов ПБА

**Рисунок 1.** Клинические варианты бронхиальной астмы, вызванной условиями труда (по Измерову И. Ф. , 2011).



## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным литературы, по крайней мере, 300 млн. пациентов во всем мире страдают БА. В РФ, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет около 7%, а среди детей и подростков – до 10%. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако до 1/3 больных имеет трудные для терапии фенотипы БА (тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией) и может быть рефрактерна к традиционной

терапии. У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью.

Вопрос распространенности профессиональной астмы все еще остается до конца не решенным, поскольку частоту случаев ПБА установить достаточно не просто. Анализ литературных источников последних 15 лет указывает на то, что 17,6% всех случаев астмы вызваны неблагоприятными условиями труда. Перекрестные исследования рабочих контингентов, подвергавшихся экспозиции аллергенов, свидетельствуют о большой вариабельности первичных случаев ПБА. Согласно проспективным исследованиям, среди лиц, работающих в контакте с лабораторными животными, латексом, зерном и мукой, первичные случаи ПБА диагностируются с частотой 1,8–4,1 в год на 100 работающих. Статистические данные указывают на ежегодное выявление от 24 до 174 случаев ПБА на 1 млн трудоспособного населения в разных странах. Частота заболевания варьирует в разных профессиональных группах в зависимости от характера и свойств вещества, вызвавшего астму. Несомненно, большая роль в развитии болезни принадлежит таким факторам, как атопия, генетическая предрасположенность к легочным заболеваниям, табакокурение. Неодинаковые показатели могут зависеть от различных географических условий и трудовой активности населения, а также от гетерогенности диагностических критериев и статистической обработки собранного материала. Европейское Респираторное общество предоставляет достаточно высокие цифры заболеваемости астмой, связанной с условиями труда: от 250 до 478 первичных случаев в год на 1 млн. населения. Расхождение данных указывает на то, что ПБА в ряде случаев остается нераспознанной ввиду недостатка тестов для объективизации диагноза.

Достаточно часто случаи заболевания регистрируются среди лиц, работающих в контакте с органической пылью (растительной, животного происхождения), лабораторными животными, протеолитическими ферментами и детергентами, зерновой, мучной и комбикормовой пылью. По данным ряда ученых, среди лиц, занятых обработкой зерна и зернопродуктов, астма встречается с частотой

7,5–12,8 случаев на 100 работающих. У животноводов и птицеводов — 4,5–13,8 случаев; среди сельскохозяйственных работников, применяющих пестициды и удобрения, ПБА диагностируется с частотой 1,9–3,2 случаев на 100 работающих. При работе с волокнистой пылью в текстильной промышленности — 1,0–4,6 случаев; в производстве моющих средств — от 2,7 до 12 случаев; среди пекарей, кондитеров, булочников регистрируется заболевание у 3,2–5,9 человек на 100 работающих. В последние десятилетия значительно растет количество медицинских работников, заболевших БА от аллергенов латекса, присутствующих в перчатках и других предметах, изготовленных из натурального каучука, — от 1,5 до 6,0 случаев.

Отдельного внимания заслуживает проблема низкомолекулярных соединений – гаптенов, которые при соединении в организме человека с белком-конъюгатом становятся полноценным аллергеном с высокой биологической активностью.

Частота случаев ПБА от воздействия низкомолекулярных веществ на сегодняшний день недостаточно изучена. Ряд исследователей сообщают о 1,8–8,4 случаев развития заболевания на 100 работников, подверженных экспозиции формальдегида, изоцианатов, эпоксидных смол, полиуретанов, фенолов и др. В частности изоцианаты вызывают развитие астмы у 2–10% лиц, работающих с ними, красный кедр и некоторые другие породы древесины — у 10% работников. Другие субстанции, например глутаралдегид, моющие средства, персульфаты, являются причиной возникновения астматических реакций у 1,6–9,7% медработников и работников сферы бытовых услуг.

Еще одним серьезным вызовом в клинике профессиональных болезней является проблема астмы, агgravированной условиями труда. По данным ряда публикаций частота случаев ее в структуре производственно обусловленной астмы достигает 13–58%. Исследования, проводимые среди больных астмой, выявили 14% лиц, у которых достоверно снижались показатели ПСВ во время работы по срав-

нению с базовыми значениями (до работы). На основании этого были сделаны заключения, что 21,5% от всех случаев астмы агgravированы условиями труда.

В последние годы все чаще регистрируются случаи профессиональной астмы и ХОБЛ, вызванные однородными производственными агентами. Это — изоцианаты, алюминий, кадмий, металлы-аллергены, аммоний, зерновая пыль и различные виды волокнистой пыли, эндотоксины. Несмотря на то, что астма и ХОБЛ — заболевания с разными патофизиологическими механизмами, возможно одновременное присутствие постоянного и обратимого компонента бронхообструкции у одного и того же работника. Нередко также наблюдается последовательное формирование бронхолегочной патологии с первоначальной клинической картиной астмы и с последующим переходом в ХОБЛ. По данным зарубежных исследователей, атрибутивный риск развития ПБА и ХОБЛ почти одинаков и составляет около 15%.

## **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Как было сказано ранее, бронхиальную астму могут вызвать огромное число производственных агентов (более 545). Данные соединения подразделяются на 2 основные группы: 1-я группа — вещества с высокой молекулярной массой; 2-я группа — агенты с низкой молекулярной массой. Сенсибилизирующие вещества с высокой (>5000 дальтон) молекулярной массой являются протеинами или гликопротеинами биологического происхождения. Вещества с низкой (<5000 дальтон) молекулярной массой представлены естественными или синтетическими химическими соединениями.

К 1-й группе относятся продукты животного, растительного и микробного происхождения, которые способны вызвать IgE-опосредованную аллергическую реакцию (реакция реагинового или I типа). К аллергенам животного происхождения относятся продукты жизнедеятельности млекопитающих (сельские, домашние и лабораторные животные), птиц (экскременты, яйца), членистоногих (насекомые, клещи), рыб и рептилий. Широко известными аллергенами растительного

происхождения являются зерно и мука (пшеница, рожь), бобовые (соя, кофе, пеленчатка), цветы, специи, травы, овощи, фрукты, а также натуральный каучуковый латекс (*Hevea brasiliensis*), красный кедр (пикриновая кислота), акация (растительный клей).

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. 2-я группа — агенты с низкой молекулярной массой, вызывающие развитие ПБА. Известно, что сенсибилизация низкомолекулярными веществами происходит в результате связывания гаптенных 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. Вещества с низкой молекулярной массой являются высокореактивными электрофильными соединениями, которые способны связываться с гидроксильными, тиоловыми и аминокетильными группами белков дыхательных путей.

Этиология около 50% всех случаев профессиональной бронхиальной астмы:

- мучная пыль
- диизоцианаты
- латекс
- соли персульфата
- альдегиды
- древесная пыль
- компоненты шерсти животных
- металлы
- энзимы

Помимо указанных этиологических факторов важное значение для развития ПБА имеют предрасполагающие факторы, поскольку они увеличивают вероятность заболевания и оказывают влияние на последующее течение болезни (таблица 1). К числу индивидуальных факторов риска относят, в частности, атопический статус, который расценивают как генетическую предрасположенность к продукции специфических IgE или врожденную неполноценность в системе аденилатциклазы (цАМФ).

Проведенные в последние годы исследования позволили выявить конкретные генетические признаки, которые свидетельствуют о высоком индивидуальном риске развития ПБА. Такими генетическими маркерами следует считать полиморфизм в геномном коде энзима глутатион S-трансферазы, обнаружение DRB1\*13, указывающего на риск развития ПБА от бобов сои, нарастающие фенотипические DR1 и DR4 у пациентов, сенсibilизированных латексом. Высокий риск развития ПБА, в частности, от изоцианатов, связан прежде всего с GSTM1 - недействительным генотипом. Степень риска развития ПБА зависит также от курения, частоты респираторных инфекций, экологических раздражителей.

**Таблица 1.** Факторы, влияющие на развитие и проявления бронхиальной астмы.

Факторы	Описание
Внутренние факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Генетическая предрасположенность к атопии</li> <li>• Генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности</li> <li>• Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин)</li> <li>• Ожирение</li> </ul>
Факторы окружающей среды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергены: клещи домашней пыли, аллергены домашних животных, аллергены тараканов, грибковые аллергены, пыльца растений</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфекционные агенты (преимущественно вирусные)</li> <li>• Профессиональные факторы</li> <li>• Аэрополлютанты: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым (активное и пассивное курение)</li> <li>• Диета: повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)</li> </ul>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

В патогенезе ПБА играют роль как иммунные, так и неиммунные механизмы (рисунок 2). Так в развитии IgE-зависимого варианта риск развития заболевания напрямую зависит от дозы экспонированного вещества. Это относится не только к высокомолекулярным агентам, но и к таким низкомолекулярным, как платиновая соль и ангидриды кислот. Наибольшая подверженность к заболеванию отмечена после первого года контакта с агентом, особенно при появлении симптомов риноконъюнктивита. Существует предположение о взаимодействии ирритантов и сенситизаторов. В частности, курение усиливает аллергенное действие платиновой соли и тетрахлорфталевого ангидрида, а в развитии бронхиальной гиперреактивности как одного из ключевых механизмов астмы большую роль играет экспозиция озона.

Большинство высокомолекулярных веществ, которые вызывают ПБА, представляют собой полные аллергены, которые стимулируют продукцию IgE. В случае IgE-зависимой ПБА ингалированные антигены связываются со специфическими антителами на поверхности тучных клеток, базофилов и, возможно, макрофагов, эозинофилов и тромбоцитов. Специфическая реакция между аллергеном и IgE вызывает каскад реакций, в результате которых происходит активация про-

воспалительных клеток. Активация эффекторных клеток ведет к немедленной реакции - высвобождению провоспалительных медиаторов: гистамина, лейкотриенов (C4, D4, E4), простагландина D2 – с развитием клинической картины бронхоконстрикции. Наряду с этим происходит экспрессия цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул, вовлекаемых в модулирование поздних воспалительных реакций после ингаляции аллергена.

При экспозиции веществ с низкой молекулярной массой IgE-антитела могут как выявляться, так и отсутствовать. В литературе описаны разные механизмы, лежащие в основе развития ПБА от низкой молекулярной массы с вовлечением иммунного ответа: высвобождение гистамина из базофилов с помощью тирозинкиназависимого механизма; конъюгация гаптен-сывороточным альбумином и т.д.

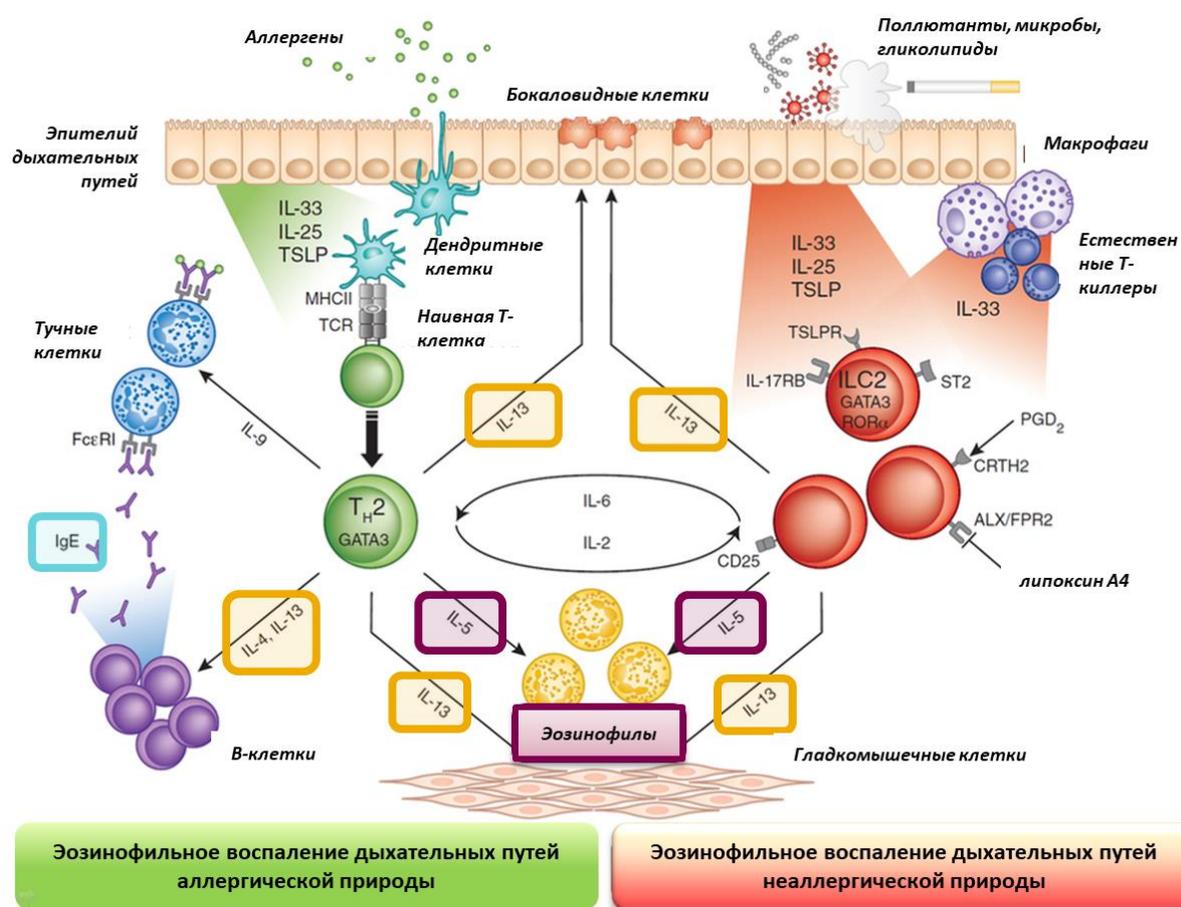
Клеточные реакции играют не менее важную роль при воздействии веществ с низкой молекулярной массой. С учетом превалирующих клеточных элементов, участвующих в патологических каскадах, разделяют эозинофильный, нейтрофильный и мало- или паугранулоцитарный эндотипы астмы. Несмотря на то, что иммунный ответ на химические агенты обусловлен в основном Т-хелперами II типа, другие клетки также имеют большое значение. К ним относятся CD4 и CD8 Т-клетки, различные цитокины, например, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-15, которые были найдены в биопсийном материале, БАЛ, индуцированной мокроте пациентов с ПБА, вызванной изоцианатами. Нейтрофилы также могут быть вовлечены в механизм развития астмы от изоцианатов. Об этом свидетельствуют повышенный уровень миелопероксидазы и ИЛ-8 после экспозиции толуен диизоцианата. Смешанная Th1/Th2-продукция цитокинов была выявлена у лиц с астмой от контакта с красным кедром. Более того, специфический ингаляционный провокационный тест вызвал смешанный Th1/Th2-ответ, при котором CD8+ клетки были основными источниками продукции интерферон гамма. Очевидна способность низкомолекулярных веществ, в частности изоцианатов, стимулировать иммунный ответ путем активации рецепторов моноцитов и повышения уровня хемокинов.

Последние, в свою очередь, регулируют миграцию моноцитов/макрофагов (фактор ингибиции миграции макрофагов), а также моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1. Повторная антигенная стимуляция мононуклеаров индуцирует синтез ФНО- $\alpha$  и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, но не ИЛ-4 или ИЛ-5. Существует гипотеза о том, что иммунная ПБА развивается, а в дальнейшем поддерживается благодаря персистенции активированных Т-клеток памяти, сенситизированных против профессиональных аэроаллергенов. При непрофессиональной астме большинство Т-клеток представлены CD4+, в то время как у больных с ПБА преобладают CD8+. Следует отметить, что некоторые низкомолекулярные субстанции могут функционировать как гаптен-протеиновые комплексы после объединения с белками-носителями и так же стимулировать выработку IgE. В противоположность к аллергическим белкам низкомолекулярные субстанции, которые способны вызвать астму, являются неполными антигенами (гаптенами). Для индукции иммунного ответа им необходимо соединиться с другими молекулами. Эти агенты известны своей высокой реактивностью и способностью к конъюгации со специфическими белками в дыхательных путях. Большинство низкомолекулярных субстанций действуют наподобие аллергенов и вызывают иммунную астму без вовлечения IgE. Характерно появление специфических антител — IgG и IgG4, которые характеризует, в первую очередь, не само заболевание, а уровень экспозиции вещества. При этом чаще развиваются замедленные аллергические реакции клеточного типа с участием CD4 лимфоцитов. Последние могут продуцировать IgE посредством В-лимфоцитов, а также вызывать воспалительный процесс, секретируя ИЛ-5. ИЛ-5 является потенциальным стимулятором и активатором эозинофилов в течение двойного аллергического ответа. В бронхиальных биоптатах пациентов с ПБА от низкомолекулярных веществ обнаруживается возросшее число активированных Т-лимфоцитов (которые экспрессируют рецепторы для ИЛ-2), активированных эозинофилов и тучных клеток. Отмечено также, что субстанции с низкой молекулярной массой могут оказывать и неиммунный провоспалительный эффект. Так в частности они связывают глю-

татион, вызывая его внутриклеточный дефицит, который проявляется снижением антиоксидантной защиты. К примеру, при воздействии изоцианатов наблюдается повышение концентрации пероксида. Таким образом, происходит повреждение клеток слизистой бронхов при экспозиции токсических аэрозолей. Низкомолекулярные субстанции могут вызвать развитие астмы прямым фармакологическим эффектом. К примеру, изоцианаты блокируют  $\beta_2$ -адренергические рецепторы, а высокие концентрации пликациновой кислоты могут активировать комплемент. Ангидриды кислот и изоцианаты также способны стимулировать сенсорные нервы, приводя к реализации субстанции P и другие нейропептиды. Они могут ингибировать нейтральную эндопептидазу, которая в норме инактивирует эти субстанции. Таким образом, поражаются различные клетки дыхательных путей, что клинически проявляется кашлем, спазмом гладкой мускулатуры и гиперпродукцией слизи.

Согласно представленной классификации, особое место в группе неаллергической ПБА занимает аспирин-индуцированная БА. Ключевое звено развития этой формы - образование цистеиновых лейкотриенов, продукцию которых в определенной степени регулирует простагландин E<sub>2</sub>. Несомненное доказательство профессиональной этиологии аспириновой астмы - положительная провокационная ингаляционная проба с профессиональными агентами, обусловленная неиммунными механизмами, о чем свидетельствуют отрицательные результаты аллергологического тестирования и данные иммунологического обследования. Детальные механизмы увеличения продукции лейкотриенов у больных с аспириновой БА неизвестны. Однако изучение показателей аденилатциклазной системы при аспириновой БА, вызванной металлами-аллергенами, формальдегидом и текстильной пылью, показало существенные изменения в соотношении циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), служащих посредниками, реализующими действия простагландинов.

**Рисунок 2.** Патогенетические механизмы T<sub>2</sub> астмы.



Адаптировано из работы Bruselle GG et al. 2013. T<sub>2</sub> - Т-хелперное воспаление 2-го типа; ALX/FPR2: рецептор липоксина A4; CRTH2: хемоаттрактантная молекула, гомологичная рецепторам, экспрессируемая на поверхности Th2 клеток; Fc $\epsilon$ RI: высокоаффинный рецептор IgE; GATA3: GATA-связывающий фактор 3; IgE: Иммуноглобулин E; IL/ИЛ: Интерлейкин; ILC2: Врожденные лимфоидные клетки 2 типа; PGD<sub>2</sub>: Простагландин D2; ROR $\alpha$ : орфанный рецептор  $\alpha$ , родственник рецептору ретиноевой кислоты; TSLP: тимусный стромальный лимфопоэтин; Th2: Т-хелпер 2 типа; ЭОЗ: эозинофил (Brusselle GG et al. Nat Med 2013; 19(8): 977-9)

Вне зависимости от патофизиологических механизмов формирования ПБА морфологические изменения, происходящие в дыхательных путях, аналогичны тем, которые имеются при БА общего генеза, за исключением того, что процессы ремоделирования в бронхах при ПБА сочетаются с дистрофическими изменения-

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

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

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Согласно МКБ 10, кодирование диагноза бронхиальной астмы осуществляется следующим образом:

Бронхиальная астма (J45):

J45.0 – Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента

J45.1 – Неаллергическая бронхиальная астма

J45.8 – Смешанная бронхиальная астма

J45.9 – Бронхиальная астма неуточненная

Клинические проявления БА могут провоцировать респираторные вирусные инфекции, физические упражнения, воздействие аллергенов, изменения погоды, контакт с неспецифическими ирритантами.

Клиническая симптоматика ПБА с типичными для этого заболевания приступами удушья (как правило, с затруднением выдоха), кашлем, который иногда служит единственным проявлением болезни и носит приступообразный характер (кашлевой вариант астмы), в большинстве случаев развивается спустя длительный

срок от начала работы в контакте с причинными производственными аллергенами, который в среднем составляет 5-10 лет. Однако в некоторых случаях, особенно при наличии индивидуальных факторов риска, этот срок может укорачиваться. Клинические признаки ПБА мало отличаются от симптоматики астмы другого генеза. В случаях воздействия агентов с высокой молекулярной массой нередко манифестации астмы предшествуют симптомы ринита или риноконъюнктивита, которые беспокоят в течение года или больше. Латентный период формирования сенсibilизации может длиться несколько лет, но в среднем, по наблюдениям исследователей, составляет 2,5 года от начала контакта с аллергенами. Около 70% лиц с иммунной астмой в начале болезни имеют синдром экспозиции и элиминации производственных факторов, для которого характерно проявление гиперчувствительности дыхательных путей на рабочем месте и снижение сенситизации на протяжении 24–48-часового перерыва контакта с причинным агентом. Симптомы астмы возобновляются при возвращении на работу. До 90% пациентов с ПБА чувствуют себя абсолютно здоровыми в отпускном периоде.

Аллергическая форма ПБА, в основе которой лежат IgE и IgG-обусловленные реакции, характеризуется сравнительно благоприятным течением с положительными симптомами экспозиции, элиминации и реэкспозиции, поздним развитием эмфиземы и дыхательной недостаточности, а также значительным облегчением состояния при правильном и своевременном трудоустройстве - в первые 1,5-2 года от начала болезни. Последнее наблюдается примерно у 25% заболевших. Нередко (в 30% случаев) эта форма ПБА сочетается с аллергическими поражениями кожного покрова и/или верхних дыхательных путей, которые у ряда пациентов предшествуют появлению приступов удушья. В случаях продолжения работы в прежних условиях течение вышеуказанной формы ПБА обычно ухудшается, что можно объяснить, помимо продолжающегося контакта с причинным агентом, дополнительным воздействием неспецифических раздражителей, особенно у пациентов с высокой степенью бронхиальной реактивности или присоединением инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях.

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

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

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

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

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

Диагноз БА рекомендуется устанавливать на основании:

- жалоб и анамнестических данных пациента
- результатов функциональных методов обследования
- специфического аллергологического обследования

- исключения других заболеваний
- При сборе анамнеза у пациента с БА рекомендуется выяснять:
  - причины возникновения клинических симптомов
  - продолжительность клинических проявлений
  - продолжительность разрешения симптомов
  - наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников
  - причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений

Наряду с представленными вариантами ПБА существуют разновидности ее синдромов. К ним относятся эозинофильный бронхит, алюминиевая астма и астмаподобный синдром от органической пыли (рисунок 3).

Эозинофильный бронхит характеризуется хроническим кашлем, наличием эозинофилов в мокроте, лаважной жидкости и отсутствием гиперреактивности бронхов. Провокационные ингаляционные тесты с предполагаемыми агентами вызывают значительное увеличение числа эозинофилов в периферической крови и мокроте, но не влияют на реактивность дыхательных путей и не вызывают бронхообструкцию. Целесообразно определение абсолютного содержания эозинофилов в периферической крови, учитывая, что процентное содержание в структуре лейкоцитарной формулы не может отражать в полной мере имеющиеся отклонения.

Алюминиевая астма представляет собой симптомокомплекс респираторных расстройств, возникающих у рабочих во время плавки алюминия. В развитие симптомов вовлечены различные механизмы, включающие эффект раздражения дыхательных путей экспозицией токсических аэрозолей, и иммунную реакцию, направленную против больших доз металлов-аллергенов.

Астмаподобные заболевания охватывают группу синдромов, остро возникающих после вдыхания органической пыли (зерно, хлопок, табак, джут и другие волокнистые пыли), пыли птицеводческих и животноводческих помещений. Дебют заболевания характеризуется быстрым падением ПСВ и ОФВ<sub>1</sub>, транзиторным по-

вышением гиперреактивности бронхов и довольно часто нейтрофильным воспалением дыхательных путей. Многие авторы связывают развитие подобных состояний с воздействием бактериальных эндотоксинов, присутствующих на растениях, в зерне, комбикормах и, соответственно, в воздухе помещений. Клинические формы этих состояний известны под следующими названиями: зерновая лихорадка, астмаподобный синдром от органической пыли, лихорадка молотильщиков, биссиноз, табакоз, багассоз. Перечисленные синдромы отличаются от классической формы БА следующими особенностями:

- наличием системных реакций интоксикации организма;
- снижением тяжести симптомов к концу рабочей недели (развитие толерантности);
- ухудшение самочувствия в первый день недели после выходных — «симптом понедельника»;
- отсутствие четкой связи снижения ПСВ с экспозицией производственных агентов;
- Гиперреактивность бронхов не является постоянной, а следовательно, и решающим критерием наличия заболевания.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

У пациентов с впервые выявленной БА классификация по степени тяжести проводится на основании клинической картины (Табл. 2).

Интермиттирующая астма характеризуется редкими эпизодическими приступами удушья (менее 1 раза в неделю) или респираторными симптомами в виде резкого раздражающего кашля, затрудненного дыхания, чувства заложенности в груди, связанными с предварительной экспозицией производственных агентов. Прекращение контакта с аллергенами или прием бронходилататоров быстро купирует перечисленные симптомы.

**Рисунок 3.** Клинические варианты бронхиальной астмы, вызванной условиями труда (по Измерову И. Ф. , 2011)..



Легкая персистирующая астма отличается более упорными астматическими проявлениями (чаще 1 раза в неделю), которые, как правило, имеют Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно, исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии.

Легкая персистирующая астма отличается более упорными астматическими проявлениями (чаще 1 раза в неделю), которые, как правило, имеют четкую связь с работой в контакте с аллергенами. Могут иметь место и ночные симптомы астмы. Четко выражен синдром экспозиции и элиминации производственных агентов. На этой стадии ПБА также легко поддается терапии, и возможна устойчивая ремиссия при смене характера работы.

При астме средней тяжести течения стираются специфические черты профессионального заболевания из-за перехода воспалительного процесса в хроническую форму. Учащаются приступы удушья, отсутствует четкая их временная связь с условиями труда. Степень выраженности симптомов астмы зависит уже не

только от контакта с этиологическим агентом, но и от воздействия целого ряда непрофессиональных триггеров.

Тяжелая астма характеризуется теми же клиническими признаками, что и астма любого другого генеза. В этой стадии больной нетрудоспособен, и установить первостепенную роль профессиональных факторов в развитии астмы бывает крайне сложно. Крайне важным является проведение дифференциальной диагностики трудно контролируемой бронхиальной астмы, при которой достижение стабилизации состояния пациента достигается влиянием на модифицируемые факторы риска и обучением пациента от настоящей тяжелой БА.

У некоторых пациентов, длительно работающих в условиях повышенной запыленности воздушной среды, предшествовать астме может формирование пылевого бронхита. Клинически он характеризуется постоянным кашлем, сухим или со скудной мокротой, одышкой при физической нагрузке. Для других работников характерен кашлевой вариант ПБА с ночными пробуждениями, что также затрудняет установить связь с условиями труда. Кроме того, у ряда пациентов возможно сочетание сразу двух нозологических единиц – астмы и ХОБЛ.

**Таблица 2.** Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести.

Характеристики*	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в неделю	Чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; Ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; Ограничение физической активности;

Ночные Симптомы	Не чаще 2-х раз в месяц	Чаще 2-х раз в месяц	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю;	Частые ночные симптомы;
Обострения	Обострения короткие	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели	ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\geq 80\%$ от должного;	ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\geq 80\%$ от должного;	ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ 60—80% от должного;	ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\leq 60\%$ от должного;
Разброс ПСВ	Разброс ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> < 20%.	Разброс ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> 20-30%.	Разброс ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> > 30%.	Разброс ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> > 30%.

\*Примечание: Достаточно наличия одного из перечисленных критериев тяжести соответствующей группы, чтобы отнести больного к более тяжелой степени тяжести.

Постановка степени тяжести заболевания у лиц с ранее установленным диагнозом основывается на объеме терапии, необходимом для достижения контроля астмы (таблица 3). Ступенчатый подход, используемый в качестве основного в терапии заболевания, учитывает количество применяемых пациентом классов лекарственных препаратов, их суточную дозировку.

**Таблица 3.** Классификация БА по степени тяжести у пациентов, уже получающих лечение.

Степень тяжести	Определение (степень терапии)	Получаемое лечение
Легкая БА	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 1 и 2	Низкие дозы ИГКС-БДБА по потребности или низкие дозы ИГКС или АЛТР
БА средней степени тяжести	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3	Низкие дозы ИГКС/ДДБА
Тяжелая БА	Астма, требующая терапии ступени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (степень 5)	Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА, тиотропия бромид, таргетная терапия и/или СГКС

Для оценки уровня текущего контроля могут использоваться различные инструменты (опросники АСТ, АСQ-5, уровень вариабельности ПСВ и т.д.). Однако наиболее простым в практическом использовании является применение опросника GINA (таблица 4). Оценка контроля симптомов БА проводится на основании клинических признаков за последние 4 недели.

**Таблица 4.** Определение уровня контроля симптомов БА(по GINA, 2020).

Уровни контроля			
В течение последних 4 недель пациент имел:	Хороший контроль	Частичный контроль	Неконтроль
Дневные симптомы более чем несколько минут, более чем 2 раза в неделю	Ничего из перечисленного	1-2 симптома	3-4 симптома
Ограничивает ли астма физическую активность (бегает/играет меньше других детей, легче устает во время прогулки/игры)?			
Использование препаратов для купирования симптомов более чем два раза в неделю			
Наличие ночных пробуждений из-за астмы?			

## ОБОСТРЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Отдельного внимания заслуживает проблема обострений БА. Обострение бронхиальной астмы – эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Обострения БА могут возникать даже если пациент принимает противоастматические препараты. При неконтролируемой БА или у пациентов из группы высокого риска такие эпизоды бывают более частыми и тяжелыми и могут приводить к смертельному исходу. Основные характеристики различных степеней тяжести обострений БА приведены в таблице 5.

Астматический статус - эпизод острой дыхательной недостаточности вследствие обострения БА. В современных классификациях астматический статус эквивалентен понятиям "жизнеугрожающая астма" и "астма, близкая к фатальной".

К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление дыхательных путей или провоцирующие острый бронхоспазм:

- инфекции респираторного тракта (в основном, вирусы, чаще всего – риновирусы)
- аллергены
- аэрополлютанты
- физическая нагрузка
- метеорологические факторы
- прием некоторых лекарственных препаратов ( $\beta$ -блокаторы, у пациентов с «аспириновой БА» - нестероидные противовоспалительные препараты)
- эмоциональные реакции
- другие факторы, например, обострение риносинусита, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность, недостаточная терапия

Факторы риска развития обострений БА

- симптомы неконтролируемой БА
- Отсутствие в схеме терапии ИГКС, плохая приверженность рекомендованной терапии, неверное выполнение ингаляций
- чрезмерное использование КДБА (риск увеличения смертности при применении более одного 200-дозного баллончика в месяц)
- низкий ОФВ<sub>1</sub>, особенно <60 % от должного
- значительные психологические или социально-экономические проблемы
- внешние воздействия: курение, воздействие аллергена
- сопутствующие заболевания: риносинусит, ГЭРБ, подтвержденная пищевая аллергия, ожирение
- эозинофилия мокроты или крови
- беременность

- эпизоды интубации или интенсивной терапии из-за обострения БА
- наличие 1 и более тяжелых обострений за последние 12 месяцев

Наличие одного или более таких факторов риска повышает риск обострений, даже если симптомы БА хорошо контролируются.

**Таблица 5.** Классификация обострений БА

Степень тяжести	Критерии
Легкое обострение БА или обострение БА средней степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление симптомов</li> <li>• ПСВ ~ 50-75% от лучшего или расчетного результата</li> <li>• Повышение частоты использования препаратов скорой помощи <math>\geq 50\%</math> или дополнительное их применение в форме небулайзера</li> <li>• Ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи</li> </ul>
Тяжелое обострение БА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСВ ~ 33-50% от лучших значений</li> <li>• Частота дыхания <math>\geq 25</math> мин-1</li> <li>• Пульс <math>\geq 110</math> мин-1</li> <li>• Невозможность произнести фразу на одном выдохе</li> </ul>
Жизнеугрожающая астма	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСВ <math>&lt; 33\%</math> от лучших значений</li> <li>• SpO<sub>2</sub> <math>&lt; 92\%</math></li> <li>• PaO<sub>2</sub> <math>&lt; 60</math> мм рт.ст.</li> <li>• Нормокапния (PaCO<sub>2</sub> 35-45 мм рт.ст.)</li> <li>• "Немое" легкое</li> <li>• Цианоз</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слабые дыхательные усилия</li> <li>• Брадикардия</li> <li>• Гипотензия</li> <li>• Утомление</li> <li>• Оглушение</li> <li>• Кома</li> </ul>
Астма, близкая к фатальной	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперкапния (<math>\text{PaCO}_2 &gt; 45</math> мм рт.ст.) и/или</li> <li>• Потребность в проведении механической вентиляции легких</li> </ul>

## ДИАГНОСТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Перед выяснением возможной профессиональной этиологии БА необходимо подтвердить сам факт наличия этого заболевания. Диагноз БА рекомендуется устанавливать на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов функциональных методов обследования, специфического аллергологического обследования и исключения других заболеваний. Характерными симптомами БА являются свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель. Симптомы переменны по времени и интенсивности и часто ухудшаются ночью или рано утром. Клинические проявления БА могут провоцировать респираторные вирусные инфекции, физические упражнения, воздействие аллергенов, изменения погоды, контакт с неспецифическими ирритантами (таблица 6).

**Таблица 6.** Клинические признаки, увеличивающие и уменьшающие вероятность наличия БА.

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия БА	Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия БА
---------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Наличие более одного из следующих симптомов - хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ухудшения симптомов ночью и рано утром;</li> <li>○ возникновения симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха;</li> <li>○ возникновения симптомов после приема аспирина или бета-блокаторов.</li> </ul> </li> <li>➤ Атопические заболевания в анамнезе;</li> <li>➤ БА и/или атопические заболевания у родственников;</li> <li>➤ Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки;</li> <li>➤ Низкие показатели ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами;</li> <li>➤ Эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии;</li> <li>➤ Хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья;</li> <li>➤ Постоянно нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики;</li> <li>➤ Изменение голоса;</li> <li>➤ Возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний;</li> <li>➤ Наличие большого стажа курения (более 20 пачек/лет);</li> <li>➤ Заболевания сердца;</li> <li>➤ Нормальные показатели ПСВ или спирометрии при наличии клинических проявлений</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Диагноз профессиональной астмы достаточно сложно установить. В первую очередь необходимо подтвердить наличие БА, а затем - определить ее связи с условиями труда. Причинно-следственная связь БА с профессией устанавливается

с помощью объективных диагностических тестов. Необходимо тщательно изучить анамнез и профанамнез заболевания, анализ профмаршрута больного с оценкой санитарно-гигиенических условий его труда.

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

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

Изучение анамнеза болезни позволяет определить время возникновения первых симптомов заболевания, их характер (приступы удушья, симптомы риноконъюнктивита, поражения кожи) и последовательность развития; связь с выполняемой работой; симптомы экспозиции, элиминации и реэкспозиции, а также подтвердить полученные сведения от больного записями в соответствующих медицинских документах.

«Золотым стандартом» диагностики ПБА являются следующие методы:

- анкетный скрининг;
- иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* с предполагаемыми агентами;
- мониторинг ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды.

Связь симптомов БА с работой можно предполагать в тех случаях, когда имеется хотя бы один из следующих критериев:

- усиление симптомов заболевания или их проявление только на работе;
- купирование симптомов в выходные дни или в отпускной период;

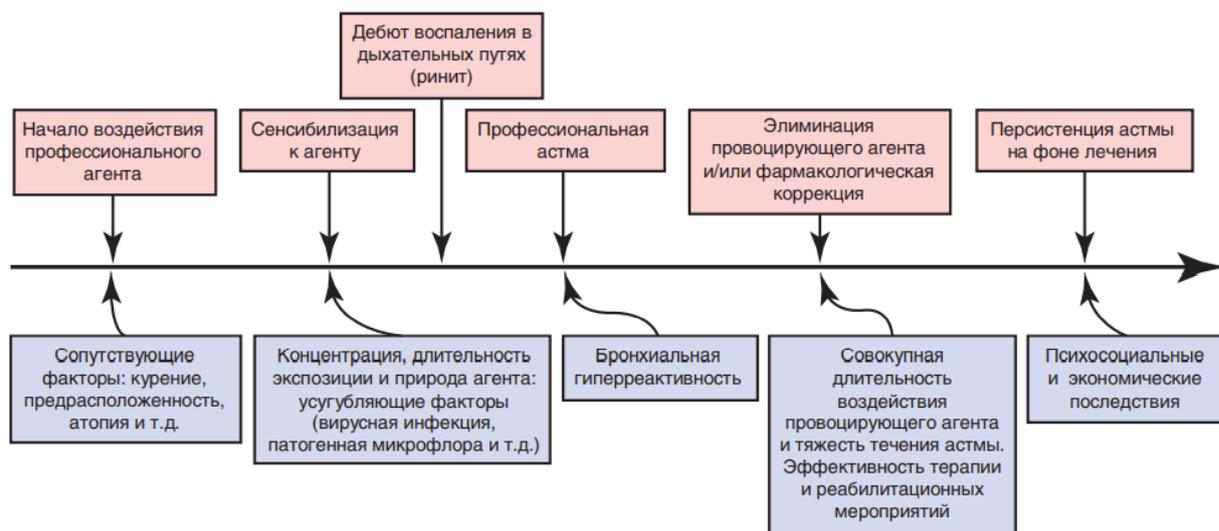
- регулярное проявление астматических реакций после рабочей смены;
- нарастание симптомов к концу рабочей недели;
- улучшение самочувствия вплоть до полного исчезновения симптомов при смене характера выполняемой работы (прекращение контакта с причинными агентами).

Для установления диагноза профессиональной астмы необходимо изучение особенностей ее развития и дальнейшего течения. Следует обращать внимание не только на симптомы, связанные с бронхиальной проходимостью, но и на состояние верхних дыхательных путей, глаз и кожных покровов. Риск профессиональной астмы наиболее высок в первые годы работы с веществами высокой молекулярной массы, преимущественно животного происхождения, а также с агентами низкой молекулярной массы, например, с ангидридами кислот, изоцианатами и другими химическими веществами. Наличие в анамнезе атопии является абсолютным фактором риска развития ПБА только при контакте с агентами высокой молекулярной массы. Наличие аллергического ринита повышает риск развития ПБА в 4,8 раза в первые годы работы. Часто симптомы со стороны верхних дыхательных путей опережают появление первых признаков астмы, особенно в случае воздействия высокомолекулярных агентов. До развития клинической картины иммунной астмы, как правило, имеет место так называемый скрытый, или латентный, период. Он может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет. Но это не означает, что ранее появившиеся симптомы астмы не должны быть учтены как возможный сигнал формирования профессионального заболевания (рисунок 4).

Крайне важным является установление причинно-следственной связи отсутствия симптомов астмы с периодом элиминации аллергенов и появлением (или возобновлением) их при экспозиции. Иногда пациенты четко указывают время развития симптомов после контакта с производственными факторами. В других случаях симптомы могут себя проявить вечером после работы или в течение ночи. Это порой осложняет установление связи появившихся жалоб с условиями труда.

Здесь может прийти на помощь положительная динамика симптоматики заболевания во время выходных дней и отпускного периода.

**Рисунок 4.** Особенности течения профессиональной астмы (по Измерову И. Ф., 2011).



Для выяснения генеза БА в период ремиссии заболевания проводят обязательное аллергологическое обследование, включающее постановку кожных скарификационных тестов со стандартным набором аллергенов - эпидермальных, пылевых, пылевых, бытовых. Особо значимо это исследование для высокомолекулярных аллергенов органического происхождения, которые у ряда больных могут быть «виновными» производственными агентами. К достоинствам аллергологического тестирования относят простоту, низкую стоимость и высокую чувствительность. Однако следует иметь в виду, что кожные скарификационные тесты с химическими аллергенами при БА, в отличие от аллергических заболеваний кожи, неинформативны.

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

никновение аллергена можно судить о патофизиологических механизмах, лежащих в основе различных форм БА.

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

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

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

При относительно невысоком уровне сенсибилизации и сомнительных результатах аллергологического тестирования наиболее информативна постановка специфических тестов *in vitro* до и после провокационной ингаляционной пробы. Высокой чувствительностью (79%) и специфичностью (91%) обладает изменение *in vitro* хемотоксичного моноцитарного протеина в периферических мононуклеарных клетках после 48 ч их стимуляции химическим веществом. Однако этот метод используется в настоящее время только в научных целях и нуждается в дальнейшем изучении.

Наряду с указанными специфическими иммунологическими изменениями у большинства больных с ПБА наблюдают снижение Т-общих лимфоцитов (CD3+) с преимущественным количественным дефицитом Т-хелперов-индукторов (CD4+), тенденцию к снижению малодифференцированных и зрелых клеток В-лимфоцитов и активацию гуморального звена иммунитета, что проявляется частым повышением в сыворотке крови концентрации IgA. У значительного числа больных с ПБА повышается титр Р-регуляторных белков, обладающих супероксиддисмутазной активностью и характеризующих состояние клеточных мембран.

В качестве маркеров аллергического воспаления при БА рекомендуется исследовать фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO) и уровень эозинофилов в мокроте (таблица 7). Повышение эозинофилов в индуцированной мокроте  $\geq 3\%$  наиболее часто рассматривается как критерий эозинофильного воспаления дыхательных путей. Эозинофилия крови и мокроты является фактором риска развития обострений и необратимой бронхиальной обструкции при БА. Показатель FENO повышен при эозинофильной БА и ассоциируется с хорошим краткосрочным ответом на ИГКС. Уровень FENO также повышен при эозинофильном бронхите, атопии и аллергическом рините, снижен у курильщиков, во время бронхоспазма и ранней фазы аллергической реакции. Нормальные значения FENO, особенно в момент, когда симптоматика отсутствует, не исключают диагноз БА.

**Таблица 7.** Методы оценки воспаления дыхательных путей.

Тест	Норма	Валидность	
		Чувствительность	Специфичность
Метахолиновая ПК20	>8 мг/мл	Высокая	Умеренная
Физическая нагрузка	Падение ОФВ <sub>1</sub> >10 %	Умеренная	Высокая

	от исходных значений		
FENO	<250 ppb	Высокая#	Средняя
Эозинофилы в мокроте	<2%	Высокая#	Средняя
Вариабельность ПСВ (% от максимума)	<8** <20%***	Низкая	Средняя

Примечание: ПК20 – провокационная концентрация метахолина, вызывающая 20% падение ОФВ<sub>1</sub>; # у нелеченных пациентов; \*\*при двукратном измерении в течении суток; \*\*\*при более чем четырехкратных измерениях

У всех пациентов с подозрением на БА рекомендуется использовать спирометрию в качестве начального исследования для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей. Повторные исследования функции легких часто более информативны, чем единичное обследование. Нормальные показатели спирометрии (или пикфлоуметрии) не исключают диагноза БА. Всем пациентам с БА рекомендуется выполнять бронходилатационный тест для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации по объему форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) составляет не менее 12%, и при этом абсолютный прирост составляет 200 мл и более.

У пациентов с нормальными показателями спирометрии и отрицательным бронходилатационным тестом для подтверждения диагноза БА рекомендуется использовать тесты на выявление бронхиальной гиперреактивности (БГР) – бронхоконстрикторные тесты. Обычно выявление БГР основано на измерении ответа показателя ОФВ<sub>1</sub> на ингаляцию повышающихся концентраций метахолина. Ответ рассчитывается в виде концентрации (или дозы) провокационного агента, вызывающего 20% падение показателя ОФВ<sub>1</sub>. Пациентам с подозрением на т.н. «астму физического усилия», рекомендуется проведение бронхоконстрикторного теста с физической нагрузкой для исключения бронхоспазма, вызванного охлаждением и

высушиванием слизистой дыхательных путей при физической нагрузке. Положительный ответ на нагрузку (падение  $ОФВ_1$  более чем на 10%) – специфический индикатор БА. Этот тест более специфичен, но менее чувствительный, чем исследование с метахолином, для диагностики бронхиальной астмы.

Бронхиальные провокационные тесты способны подтвердить подозрения на наличие БА, обусловленной факторами, присутствующими на рабочем месте. Однако подтверждение связи заболевания с условиями труда не означает выявление конкретного агента, вызвавшего развитие астмы. Когда причинный фактор риска общеизвестен и довольно часто регистрируются случаи ПБА, диагностический процесс значительно упрощается. Но необходимы наблюдения за работником в течение, как минимум, 2 недель с измерением показателей ФВД до и после ингаляции бронходилататоров и бронхоконстрикторов. Следует учитывать тот факт, что в периоды высокой запыленности или загазованности воздуха даже у здоровых работников могут иметь место кратковременные снижения легочных объемов, что не позволяет отличить их от больных ПБА. В связи с этим целесообразны неоднократные измерения  $ОФВ_1$  до начала работы и в разные часы контакта с аллергенами (рисунок 5).

Провокационные тесты с метахолином или гистамином зарекомендовали себя как высокочувствительные в определении ГРБ, вызванной производственными факторами. При отсутствии других методов обследования, в частности аллергологических, провокационный тест, выполненный в динамике экспозиции и элиминации причинных агентов (в период работы и после отпуска), может служить альтернативой в решении вопроса о связи БА с профессией. Тест считается положительным, если в ответ на ингаляцию определенной дозы (от 1 до 8 мкг/мл) метахолина регистрируется падение  $ОФВ_1$  на 20% и более. Отрицательный результат не может полностью исключить наличие ПБА, если больной в течение нескольких дней не имел контакта с производственным агентом. Если негативная реакция на метахолин отмечена в рабочее время, связать астму с условиями труда не предоставляется возможным. После установления диагноза БА или выявления

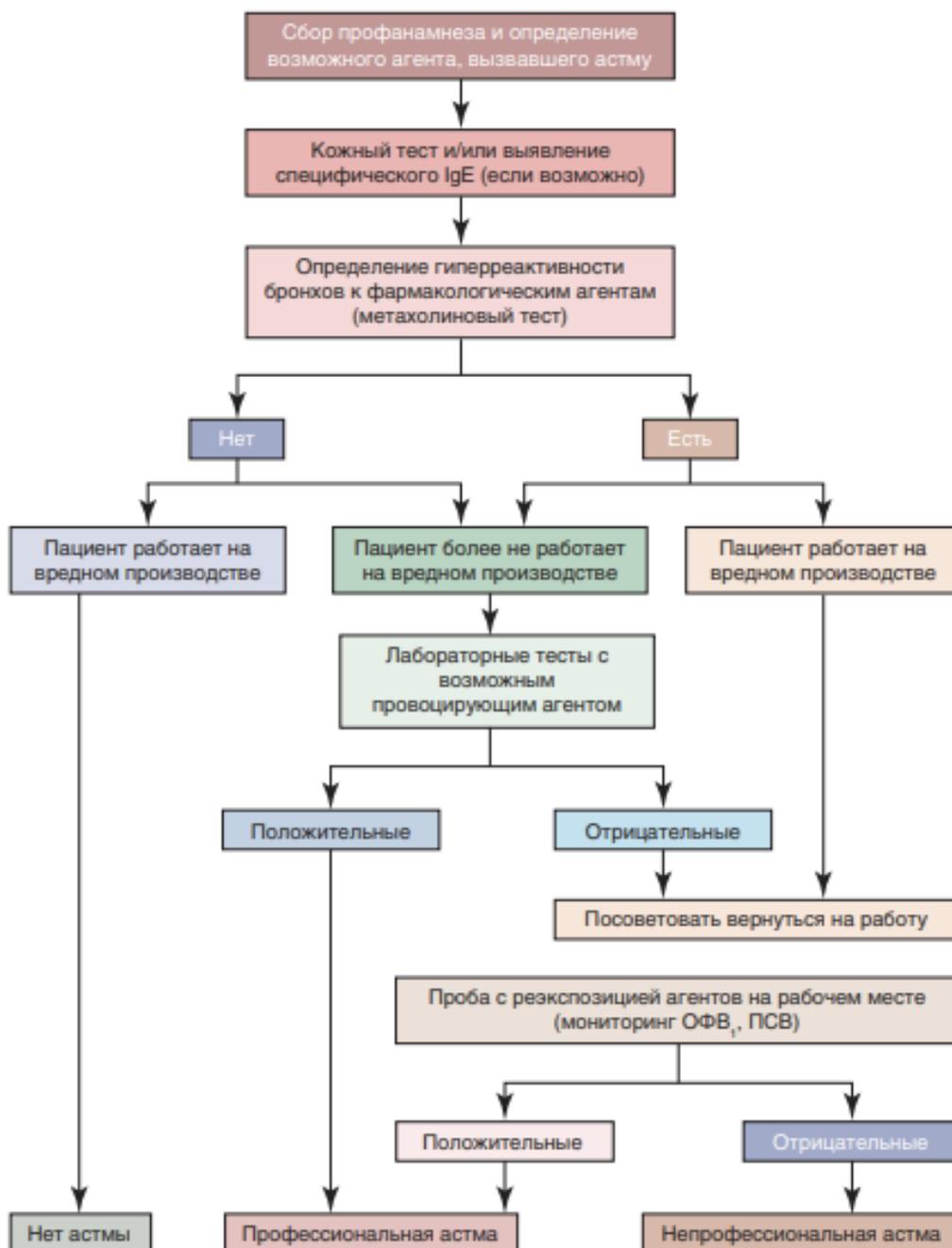
гиперреактивности бронхов необходимы дополнительные серийные измерения ПСВ с помощью пикфлоуметрии. Гиперчувствительность дыхательных путей, как правило, регистрируется при максимальной экспозиции аллергена, в то время как в период его элиминации нивелируется. Исследования желательно проводить в динамике рабочего времени (не менее 2–3 измерений) на протяжении 2–4 нед. с повторным измерением после 3–4-недельного перерыва в работе. При наличии ПБА коэффициент разброса показателей ПСВ в динамике экспозиции и элиминации аллергенов достигает достоверных значений ( $\geq 20\%$ ).

Если результаты клинического обследования, метахолинового (гистаминового) теста и пикфлоуметрии не совпадают, показано проведение натурального эксперимента — пробы с реэкспозицией производственных агентов на рабочем месте. Суть его заключается в том, что после перерыва в работе (выходные дни или отпускной период) больному предлагают приступить к трудовой деятельности с обязательным выполнением привычных операций, во время которых проводится мониторинг  $ОФВ_1$  и/или ПСВ. Снижение показателей в пределах 20% от базисных величин будет свидетельствовать в пользу профессионального генеза БА.

Ответная реакция на экспозицию производственного аллергена может быть неоднозначной. Различают 4 типа ответа:

- 1) ухудшение симптоматики заболевания и показателей  $ОФВ_1$  и ПСВ в течение рабочего дня с полным восстановлением к следующему утру;
- 2) прогрессирующее ухудшение в течение недели с выздоровлением в выходные дни;
- 3) ухудшение от недели к неделе с восстановлением только лишь по истечении 3-дневного отдыха;
- 4) максимальное ухудшение в понедельник с постепенным улучшением (или даже восстановлением) к концу недели — «синдром понедельника».

**Рисунок 5.** Алгоритм диагностики профессиональной астмы (по Измерову И. Ф., 2011)..



Специфический бронхопровокационный ингаляционный тест считается самым информативным в диагностике ПБА, однако в большинстве случаев он не используется. Необходимость в проведении теста может возникнуть в следующих ситуациях:

- при подозрении на участие неизвестного ранее агента в развитии БА;

- для идентификации основного причинного фактора среди других экспонированных субстанций;
- при наличии резко выраженной астматической реакции по возвращении на работу после перерыва;
- в случаях, когда все предыдущие методы обследования дали сомнительный результат.

Выполнение специфического ингаляционного провокационного теста показано только в условиях специализированных клиник из-за возможных серьезных осложнений (астматический приступ, анафилактический шок и др.). Проводят специфический ингаляционный провокационный тест в специальной кабине, допустимо — в отдельной комнате, оборудованной с соблюдением требований к диагностическим аллергокабинетам. Доза ингалированного агента должна соответствовать той, что на рабочем месте, или быть меньше. Если агент растворимый, его можно ингалировать с помощью небулайзера в возрастающей дозе до появления реакции. Тест можно считать положительным, если ОФВ<sub>1</sub> снижается на 20%. Показаны измерения ОФВ<sub>1</sub> каждый час на протяжении 24 ч.

У пациентов с клиническими симптомами БА, у которых нет возможности провести спирометрию или дополнительные диагностические тесты рекомендуется использовать множественные измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ), выполняемые в течение по меньшей мере 2-х недель для подтверждения вариабельности скорости воздушного потока (таблица 8). У пациентов с типичными респираторными симптомами выявление повышенной средней суточной вариабельности ПСВ (>10% у взрослых) подтверждает диагноз БА. Результаты мониторинга ПСВ должны интерпретироваться с учетом клинической ситуации, поскольку вариабельность ПСВ может быть повышена при заболеваниях, с которыми чаще всего проводится дифференциальная диагностика БА.

**Таблица 8.** Инструментальная диагностика БА.

Спирометрия	У всех пациентов с подозрением на БА рекомендуется использовать спирометрию в качестве начального исследования для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей
Бронходилатационный тест	Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации по ОФВ <sub>1</sub> составляет не менее 12%, и при этом абсолютный прирост составляет 200 мл и более
Исследование бронхиальной гиперреактивности (БГР)	Обычно выявление БГР основано на измерении ответа показателя ОФВ <sub>1</sub> на ингаляцию повышающихся концентраций метахолина. Ответ рассчитывается в виде концентрации (или дозы) провокационного агента, вызывающего 20% падение показателя ОФВ <sub>1</sub> . Положительный ответ на нагрузку (падение ОФВ <sub>1</sub> более чем на 10%) – специфический индикатор БА (рекомендован пациентам с подозрением на т.н. «астму физического усилия», особенно у детей и пациентов младшего возраста)
Мониторирование пиковой скорости выдоха (ПСВ)	У пациентов с типичными респираторными симптомами выявление повышенной средней суточной вариабельности ПСВ (>10% у взрослых) подтверждает диагноз БА

В «золотой стандарт» диагностики ПБА входит также мониторинг пиковой скорости выдоха и/или объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды. Для получения достоверных данных эти исследования проводят 3-4 раза в день на про-

тяжении 2-3 нед. Особую значимость исследование этих показателей приобретает при отсутствии других способов обследования больного или в случае предполагаемой неаллергической формы ПБА, поскольку основные методы доказательства последней - исключение аллергической формы болезни и проведение провокационной ингаляционной пробы, возможность для постановки которой имеется далеко не всегда.

## **ТЕРАПИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Терапия больных с ПБА проводят по общим принципам лечения больных с другими формами БА, но его обязательное условие - прекращение контакта больного с любыми производственными веществами, обладающими сенсibiliзирующим и раздражающим эффектом. Современными целями терапии БА являются: Достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени

Минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии

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

В ходе обследования и лечения по поводу ПБА очень важно достичь взаимопонимания врача и пациента. Лечащий врач должен предоставить больному необходимую информацию, касающуюся его заболевания, получить согласие на проведение обследования (особенно это касается аллергологического обследования). С пациентом проводят беседы о возможном прогнозе заболевания, необходимости рационального трудоустройства. Важно также объяснить пациенту, как пользоваться теми или иными устройствами для ингаляционного введения лекарственных средств, помочь приобрести практические навыки самоконтроля, в частности пикфлоуметрии. Следует убедить больного отказаться от курения.

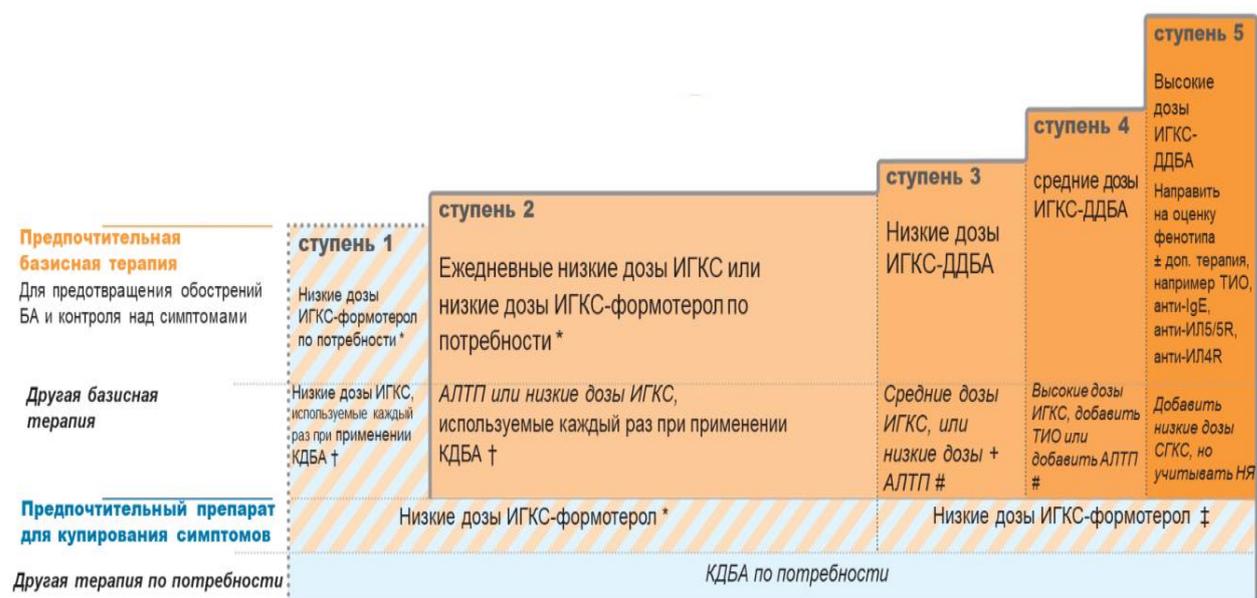
В настоящее время всем взрослым и подросткам с БА рекомендуется применять противовоспалительную терапию (низкие дозы ИГКС) симптоматически или регулярно для снижения риска тяжелых обострений БА. Монотерапия КДБА, ранее включаемая в схему ступенчатой терапии, более не рекомендуется, поскольку существующие данные доказывают факт небезопасности чрезмерного использования  $\beta$ -агонистов короткого действия:

выдача  $\geq 3$  ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА

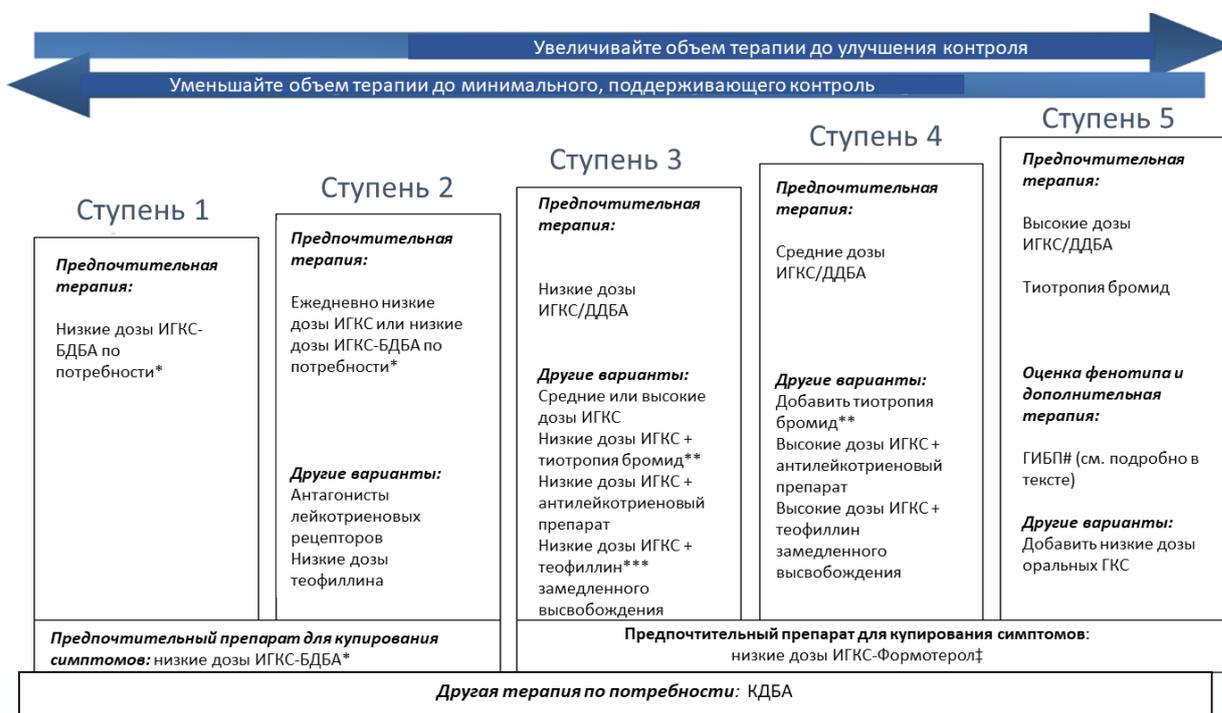
применение  $\geq 12$  ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА

При лечении БА GINA и Федеральными клиническими рекомендациями рекомендуется использовать ступенчатый подход, корректируя объем терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений БА (рисунки 6 и 7).

**Рисунок 6.** Схема ступенчатой терапии согласно рекомендациям The Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 г.



**Рисунок 7.** Схема ступенчатой терапии бронхиальной астмы согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2019 г.



Комментарии: \*Фиксированная комбинация будесонид-формотерол Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза зарегистрирована в РФ в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов у взрослых и подростков 12 лет и старше; фиксированная комбинация сальбутамола и беклометазона зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18 летнего возраста \*\*Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА ‡Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид-формотерол или беклометазон-формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора для пациентов с 18 летнего возраста (для препарата будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер® – с 12 лет); \*\*\*Для детей 6-11 лет теofilлин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС # - Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

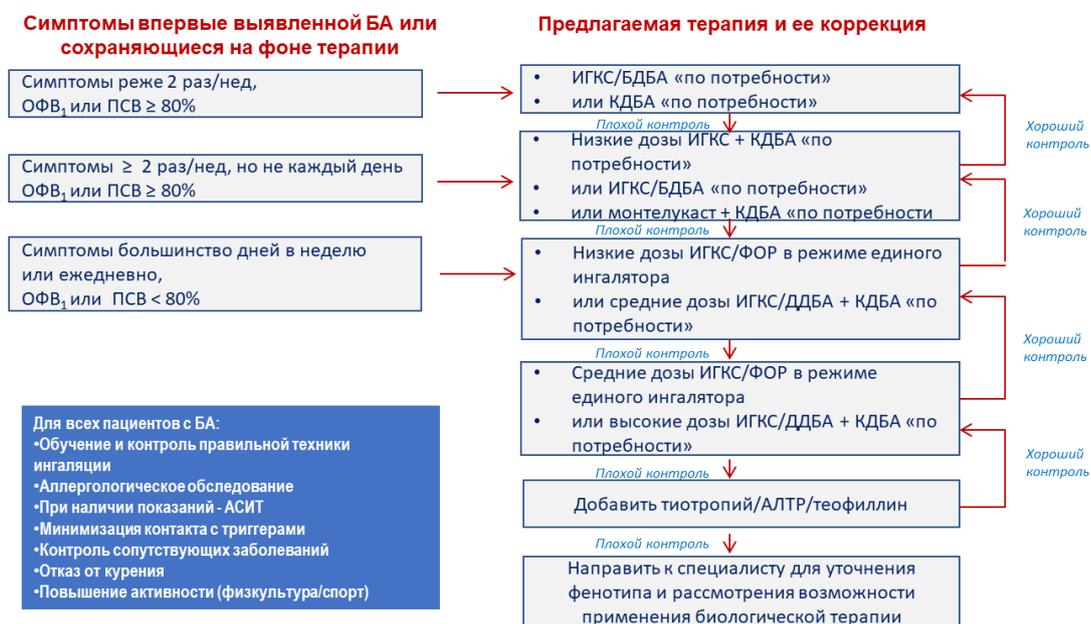
Увеличение объема терапии (переход на ступень вверх) показано при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений. Снижение объема терапии показано при достижении и сохранении стабильного контроля  $\geq 3$  месяцев и отсутствии факторов риска с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля. Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности.

Первоначальный выбор ступени терапии зависит от выраженности клинических проявлений БА (рисунок 8). Для унифицирования тактических подходов при ведении пациентов с астмой С.Н. Авдеевым и соавторами был предложен алгоритм медикаментозного лечения (рисунок 9).

**Рисунок 8.** Начальная терапия для контроля заболевания у взрослых и подростков с БА.



**Рисунок 9.** Алгоритм терапии пациента старше 18 лет с БА для врачей первичного звена (по Авдееву С.Н., 2019).



При принятии решения, какой препарат снижать первым и с какой скоростью, должны быть приняты во внимание тяжесть БА, побочные эффекты лечения, продолжительность приема текущей дозы, достигнутый положительный эффект и предпочтения пациента. Снижение дозы ИГКС должно быть медленным в связи с возможностью развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца, примерно на 25-50%.

Раннее назначение ИГКС служит защитой для дыхательных путей от дальнейшего развития аллергического воспаления даже при продолжении контакта с вредными факторами. Однако добиться купирования симптомов астмы и длительной ремиссии заболевания даже с помощью ингаляционных ГК возможно только при исключении или ограничении экспозиции вредных аэрозолей. Полная элиминация аллергенов, токсических и раздражающих веществ является единственным эффективным подходом к снижению бремени ПБА. В связи с наличием связи «доза–эффект» представляется весьма вероятным уменьшение симптомов астмы у заболевших работников и предупреждение ее развития у здоровых лиц. К примеру, замена латексных перчаток на виниловые или другие, не содержащие в

своем составе натурального каучука, приводит, по нашим наблюдениям, к улучшению симптоматики аллергии и БА, что дает возможность медицинским работникам (хирургам, гинекологам, стоматологам, патологоанатомам и среднему медперсоналу) продолжать работу по специальности. Однако уровень доказательств этих способов защиты на сегодняшний день невелик. Приводимые в Российских Федеральных клинических рекомендациях схемы для лечения пациентов с БА (в первую очередь легкой степени) несколько отличаются от протоколов GINA.

**Ступень 1.** У взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) с легкой БА в качестве предпочтительной терапии БА рекомендуются низкие дозы фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и быстродействующего  $\beta_2$ -агониста (ИГКС-БДБА) «по потребности»: будесонид-формотерол 160/4,5 мкг Турбухалер® для купирования приступов и симптомов в режиме «по потребности» (у взрослых и подростков 12 лет и старше) или же сальбутамол/беклометазона дипропионат (БДП) для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА. Пациентам с БА с наличием факторов риска обострений рекомендуется назначать регулярную терапию низкими дозами ИГКС в дополнение к КДБА по потребности.  $\beta\beta$

**Ступень 2.** На ступени 2 рекомендуется регулярное применение низких доз ИГКС в качестве базисной терапии и КДБА для купирования симптомов. Начальная доза ИГКС выбирается согласно тяжести заболевания. У взрослых стартовая доза, как правило, эквивалентна дозе беклометазона дипропионата 400 мкг в день. Первоначально ИГКС назначаются два раза в день, за исключением циклесонида, мометазона фууроата, будесонида, назначаемых однократно в день. После достижения хорошего контроля ИГКС можно применять один раз в день в той же суточной дозе. Лечение низкими дозами ИГКС редуцирует симптомы БА, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА. ИГКС более эффективны чем АЛР.

В качестве предпочтительной базисной терапии на ступени 2 также рекомендуются низкие дозы фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикосте-

роида и быстродействующего  $\beta_2$ -агониста (ИГКС-БДБА) «по потребности»: будесонид-формотерол 160/4,5 мкг Турбухалер® для купирования приступов и симптомов в режиме «по потребности» (у взрослых и подростков 12 лет и старше).

АЛТР рекомендуются для терапии БА в сочетании с аллергическим ринитом, при вирусиндуцированной БА, астме физического усилия. У взрослых пациентов с легкой БА, у которых сохраняется контроль на фоне постоянной терапии ИГКС, рекомендуется рассмотреть перевод на использование фиксированной комбинации ИГКС-БДБА только по потребности. Указанный режим терапии позволит избежать типичного для больных легкой астмой отказа от ИГКС, сохранив минимальный объем противовоспалительной терапии в период появления симптомов.

**Ступень 3.** Взрослым пациентам с БА на 3-й ступени терапии рекомендуется комбинация низких доз ИГКС и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов как поддерживающая терапия и КДБА по потребности. Ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации, гарантируют применение ДДБА только вместе с ИГКС и могут улучшать комплайнс. При уменьшении объема терапии, включающей комбинацию ИГКС/ДДБА, вероятность сохранения контроля выше при уменьшении дозы ИГКС в составе комбинации и отмене ДДБА после перехода на низкие дозы ИГКС. Добавление ДДБА к той же самой дозе ИГКС обеспечивает дополнительное улучшение симптомов и легочной функции с редукцией риска обострений, по сравнению с увеличением дозы ИГКС. Пациентам с БА старше 18 лет из группы риска по развитию обострений рекомендуется комбинация низких доз ИГКС/формотерол (будесонид или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов – т.н. режим единого ингалятора. Режим единого ингалятора зарегистрирован для препаратов будесонид/формотерол (фиксированные комбинации) в виде дозированного порошкового ингалятора и беклометазон/формотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора. У пациентов групп риска ИГКС/формотерол в качестве единого ингалятора значительно редуцирует обострения и обеспечивает такой же уровень контроля БА на относительно низких дозах ИГКС, по сравнению с фиксированными дозами

ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии + КДБА по потребности или по сравнению с высокими дозами ИГКС + КДБА по потребности.

При наличии у пациента с БА, получающего терапию ИГКС, ограничений по применению ДДБА (нежелательных эффектов, противопоказаний или индивидуальной непереносимости) в качестве альтернативы ДДБА рекомендуется использовать тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе. Тиотропия бромид в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения больных БА с 6 лет. Препарат назначают при сохранении симптомов на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА. Назначение тиотропия бромида в жидкостном ингаляторе рекомендуется в дополнение к терапии ИГКС/ДДБА у пациентов с частыми и/или тяжелыми обострениями БА. Показанием к назначению тиотропия бромида служит наличие 2-х и более обострений в год или наличие хотя бы 1 обострения, потребовавшего назначения СГКС или госпитализации.

**Ступень 4.** На 4-й ступени лечения взрослым пациентам с БА рекомендуется назначение комбинации низких доз ИГКС (будесонид или беклометазон)/формотерол в режиме единого ингалятора или комбинации средних доз ИГКС/ДДБА и КДБА по потребности. Взрослым с БА, имеющим  $\geq 1$  обострения за предшествующий год, для снижения частоты обострений рекомендуется назначение комбинации низких доз ИГКС (будесонид или беклометазон)/формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов. Пациентам  $\geq 6$  лет, получающим терапию ступеней 3–4, у которых не был достигнут контроль БА или имели место частые и/или тяжелые обострения заболевания рекомендуется назначение тиотропия бромида в жидкостном ингаляторе.

У пациентов с БА старше 12 лет при недостаточном контроле БА на фоне использования 800 мкг беклометазона дипропионата или его эквивалента в день в комбинации с ДДБА рекомендуется повышение дозы ИГКС до максимальной в сочетании с ДДБА или добавление АЛТР или добавление теофиллина замедленного высвобождения. Высокие дозы ИГКС могут применяться с помощью ДАИ со спейсером или через небулайзер.

**Степень 5.** Всех пациентов с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему 4-й степени лечения БА, рекомендуется направлять к специалисту, занимающемуся экспертизой и лечением тяжелой БА. В качестве дополнительной терапии к максимальной дозе ИГКС  $\geq 1000$  мкг в эквиваленте БДП рекомендуются тиотропия бромид. В случае Т2-астмы целесообразно рассмотреть применение ГИБП: омализумаба, меполизумаба, реслизумаба, бенрализумаба, дупилумаба. Менее желательным вариантом терапии является минимально возможная доза пероральных ГКС. Взрослым пациентам, получающим терапию 4-й степени лечения БА, у которых не был достигнут контроль БА или сохраняются частые ( $\geq 2$  в год) и/или тяжелые обострения БА (хотя бы 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения системных глюкокортикостероидов (СГКС) или госпитализации) рекомендуется назначение тиотропия бромида в жидкостном ингаляторе.

**Рисунок 10.** Интегрированный мультидисциплинарный подход к оценке и первичному лечению тяжелой астмы у взрослых.



В настоящее время существуют новые важные подходы к терапии – как фармакологические, так и интервенционные, которые, как было показано, могут приводить к улучшению лечения тяжелой БА (бронхиальная термопластика, биологические препараты) (рисунок 10). В разных исследованиях было продемонстрировано, что варианты терапии, блокирующие активность различных звеньев патогенеза, например интерлейкинов-4, -5 (ИЛ-4, ИЛ-5), иммуноглобулина E, высокоэффективны при определенном фенотипе. Тактика применения ГИБП у лиц с тяжелой бронхиальной астмой подробно изложена в специальном руководстве GINA «GINA Pocket Guide Difficult to treat and severe asthma in adults and adolescents».

Терапия **омализумабом** рекомендуется взрослым, подросткам и детям старше 6 лет с тяжелой аллергической БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4. Для назначения терапии омализумабом у пациентов должно быть наличие клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов/обострений БА; уровень общего IgE крови до начала биологической терапии 30-1500 МЕ/мл; умеренная эозинофилия крови.

Терапия **меполизумабом** (анти-ИЛ-5, 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели) рекомендуется взрослым пациентами с тяжелой эозинофильной БА (число эозинофилов в периферической крови  $\geq 150$  клеток/мкл на момент начала терапии или  $\geq 300$  клеток/мкл наблюдавшееся в течение предыдущих 12 месяцев) и обострениями в анамнезе.

Терапия **реслизумабом** (анти-ИЛ-5) рекомендуется взрослым пациентам ( $\geq 18$  лет) с тяжелой БА и эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови  $\geq 400$  клеток/мкл).

Терапия **бенрализумабом** (моноклональное антитело против  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ-5) рекомендуется взрослым пациентам  $\geq 18$  лет с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным фенотипом (уровень эозинофилов

крови  $\geq 300$  клеток/мкл). Препарат вводится в дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 недели первые 3 инъекции, далее один раз в 8 недель. Введение бенрализумаба позволяет добиться практически полной деплеции эозинофилов в течение 1-х суток после инъекции за счет механизма антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). В обширных рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано влияние терапии бенрализумабом на частоту обострений тяжелой БА, контроль астмы, вентиляционную функцию легких, качество жизни пациентов, а также возможность снижения дозы СГКС вплоть до полной их отмены у лиц, принимающих их в качестве регулярной базисной терапии. Доза препарата не зависит от веса пациента и каких-либо биомаркеров бронхиальной астмы.

Терапия **дупилумабом** (человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ИЛ-4R $\alpha$ , ингибирующее передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13; 200 или 300 мг подкожно 1 раз в 2 недели) рекомендуется пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы (число эозинофилов в периферической крови  $\geq 150$  клеток/мкл) или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды (независимо от числа эозинофилов в периферической крови). Дупилумаб значительно снижает частоту обострений, улучшает легочную функцию, контроль бронхиальной астмы и качество жизни, даже у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой при одновременном снижении дозы пероральных глюкокортикостероидов. Дупилумаб также может рассматриваться как терапевтическая опция для пациентов с сочетанием тяжелой бронхиальной астмы и среднетяжелого, и тяжелого атопического дерматита. Доза препарата не зависит от веса пациента и каких-либо биомаркеров бронхиальной астмы.

Для пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, как правило, характерно позднее начало БА, наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы часто в сочетании с назальными полипами), наличие фиксированной бронхиальной обструкции, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтури-

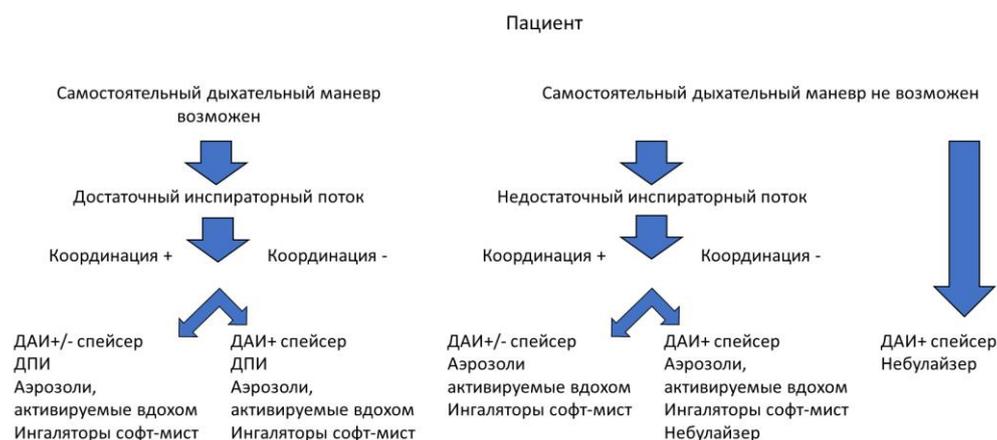
рующих мелкие бронхи. Взрослым пациентам с БА на пероральных ГКС, которые ранее не получали ингаляционной терапии, рекомендуется постепенная отмена или уменьшения дозы СГКС при применении ИГКС в дозах до 2000 мкг/сутки, если потребуется.

Отдельного внимания требует подбор ингаляционного устройства доставки лекарственного препарата пациентам с БА. Рекомендуется назначать ингаляторы только после того, как пациенты прошли обучение по использованию устройства и показали удовлетворительную технику ингаляции. Выбор ингаляционного устройства для терапии стабильной БА рекомендуется основывать на предпочтении пациента и оценке правильности использования ингалятора (рисунок 11). У взрослых и подростков со стабильным течением заболевания ДАИ + спейсер столь же эффективен, как любой другой ручной ингалятор, хотя пациенты могут предпочесть некоторые виды ДПИ. Многие пациенты не готовы использовать спейсер, предпочитая небулайзер.

Преимуществами ингаляционной терапии являются:

- непосредственное воздействие на орган-мишень – трахеобронхиальное дерево;
- высокая концентрация лекарственного препарата в легких;
- эффективность значительно меньшей (в 15–20 раз) дозы по сравнению с вводимой внутрь;
- отсутствие при местном применении побочных явлений (неизбежны при системном действии препаратов);
- быстрый ответ на препарат;
- проникновение препарата в дистальные отделы дыхательных путей.

**Рисунок 11.** Алгоритм выбора ингаляционного устройства доставки.



### Другие виды терапии

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) используется у детей старше 5 лет, подростков и взрослых, если аллергия играет ведущую роль в патогенезе БА. В результате АСИТ ожидается умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА, стероид-спаринговый эффект, улучшение качества жизни, уменьшение специфической БГР. В настоящее время существует два метода АСИТ: подкожная АСИТ (ПКИТ) и сублингвальная АСИТ (СЛИТ). АСИТ рекомендуются к применению у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется фармакотерапией. СЛИТ аллергеном клеща домашней пыли рекомендуется в качестве дополнительного варианта терапии на ступени лечения БА 3 и 4 у взрослых пациентов с БА и аллергическим ринитом, сенсibilизированных к клещу домашней пыли в случае, если они имеют обострения, несмотря на лечение ИГКС и  $ОФВ_1 > 70\%$  должного.

В связи с отсутствием доказательств положительного клинического влияния на течение БА и улучшение функции легких у пациентов с БА не рекомендуется применение таких методов как иглоукалывание, китайская медицина, гомеопатия, гипноз, техники релаксации, применение ионизаторов воздуха.

Дыхание по методу Бутейко (дыхательная техника, направленная на контроль гипервентиляции) рекомендуется как вспомогательное средство снижения уровня восприятия симптомов преимущественно у пациентов с сочетанием БА и гипервентиляционным синдромом и пациентов, необоснованно часто использующих КДБА.

Учитывая сложности ведения пациентов с БА в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, 19 марта 2020 г. Глобальной инициативой по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma - GINA) были опубликованы рекомендации для специалистов здравоохранения по ведению пациентов в период вирусной инфекции, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды. Аналогичные обновления были сделаны Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD). Экспертными группами GINA и GOLD было обозначено, что пациенты должны продолжать терапию назначенными ингаляционными препаратами, включая ингаляционные глюкокортикостероиды. Пациенты с БА должны продолжать терапию ингаляционными лекарственными препаратами по время эпидемии COVID-19, включая ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Прекращение терапии с применением ИГКС может приводит к потенциально опасному ухудшению течения заболевания. При острых приступах астмы пациентам должны назначаться короткие курсы оральных глюкокортикостероидов (СГКС) с целью предотвращения серьезных осложнений. В редких случаях, пациенты с тяжелой БА могут нуждаться в назначении длительных курсов СГКС в дополнение к базисной терапии. Назначение СГКС должно осуществляться в низких дозах, с целью предотвращения риска развития тяжелых обострений астмы. Терапию биологическими препаратами у пациентов с тяжелой БА следует применять у пациентов нуждающихся в ней и с целью снижения риска назначения СГКС.

**Таблица 9.** Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии БА у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA, 2020).

Взрослые и подростки (в возрасте от 12 лет и старше)			
Ингаляционные глюкокортикостероиды	Общая суточная доза ИГКС (мкг)		
	Низкая	Средняя	Высокая
Беклометазона дипропионат (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазона дипропионат (ДАИ, ультрамелкий размер частиц*, ГФА)	100-200	>200-400	>400
Будесонид (ДПИ)	200-400	>400-800	>800
Циклесонид (ДАИ, ультрамелкий размер частиц*, ГФА)	80-160	>160-320	>320
Флутиказона фуруат (ДПИ)	100		200
Флутиказона пропионат (ДПИ)	100-250	>250-500	>500
Флутиказона пропионат (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	100-250	>250-500	>500
Мометазона фуруат (ДПИ)	200		400
Мометазона фуруат (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	200-400		>400

ГФА - гидрофторалкан пропеллент; ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

### Терапия обострений бронхиальной астмы

Целями лечения обострений БА является как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов. Нетяжелые обострения, для которых характерно снижение ПСВ на 25-50%, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в КДБА, рекомендуется лечить в амбулаторных условиях. При легком и среднетяжелом обострении БА всем пациентам рекомендуется многократное применение ингаляционных КДБА или комбинаций КДБА и ипратропия бромидом.

СГКС рекомендуется использовать для лечения всех обострений БА, кроме самых легких. Назначение СГКС особенно показано, если начальная терапия ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами не обеспечила длительного улучшения; обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГКС; предшествующие обострения требовали назначения пероральных ГКС. Пероральные ГКС обычно не уступают по эффективности внутривенным ГКС и являются предпочтительными средствами. Рекомендуется назначение преднизолона (или его эквивалента) в дозе 40-50 мг/сут 1 раз в сутки сроком на 5-7 дней

Тяжелые обострения БА относятся к опасным для жизни экстренным ситуациям. Лечение тяжелых обострений БА рекомендуется проводить в стационарах с наличием ОРИТ. Пациентам с обострением БА и SpO<sub>2</sub> менее 90% рекомендуется назначение небольших доз кислорода (1-4 литра в минуту через носовые канюли).

Проведение ИВЛ требуется больным с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными. ИВЛ рекомендуется при обострении БА в следующих случаях:

- Остановка дыхания;
- Нарушение сознания (сопор, кома);
- Нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (АД) < 50 мм рт.ст. в мин или > 160 мм рт.ст. в мин);
- Общее утомление, «истощение» больного;
- Утомление дыхательных мышц;
- Рефрактерная гипоксемия (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>) < 60 мм рт.ст. при фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO<sub>2</sub>) > 60%).

Реабилитация пациентов с ПБА включает:

- медицинскую реабилитацию (стационарное, амбулаторное, санаторно-курортное лечение и оздоровление в условиях профилактория, дома отдыха, пансионата, группы здоровья);
- социальную реабилитацию (материальная компенсация ущерба здоровью по группе инвалидности и проценту утраты профессиональной и общей трудоспособности, материальное обеспечение льгот профессиональных больных и др.);
- трудовую реабилитацию (временное и постоянное рациональное трудоустройство, бесплатное обучение или переобучение новой профессии).

## **ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЭКСПЕРТИЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Основным в лечении ПБА является своевременное отстранение больного от воздействия тех производственных факторов, которые вызвали развитие заболевания. Причинный агент должен быть удален с рабочего места, что, как правило, сделать не удастся. В связи с этим другим приемлемым решением становится удаление больного из зоны воздействия пыли и аллергенов путем перемещения его в пределах одного и того же предприятия. Учитывая тот факт, что даже низкие дозы аллергена могут вызвать воспаление в бронхиальном дереве и обструкцию, устранение их воздействия должно быть полным и окончательным. Позволять пациенту работать в том же помещении, где имеется причинно значимый аллерген, или даже поблизости от источника воздействия предполагаемого агента недопустимо. Постоянный перевод на работу вне контакта с причинным фактором заболевания обеспечивает купирование симптомов и восстановление уровня реактивности бронхов у одной трети пациентов. Снижение концентрации аллергенов и ирритантов в воздухе рабочей зоны может привести к уменьшению или купированию симптомов астмы и бронхиальной гиперреактивности, в то же время данный подход является менее эффективным, чем полное прекращение контакта с этиологическим фактором астмы. Установка вентиляции или использование респираторов малоэффективны для уже заболевших работников. Такие меры рекомендованы только для предупреждения новых случаев ПБА. В целом применение средств индивидуальной защиты органов дыхания может привести к улучшению течения, но не к полному купированию респираторных симптомов и обструкции дыхательных путей в краткосрочной перспективе. Персистенция экспозиции причинного агента, по наблюдениям целого ряда отечественных и зарубежных исследователей, — основная причина ухудшения течения астмы и развития осложнений, приводящих к инвалидизации.

Если контакт с причинным агентом прекращен на стадии интермиттирующей и даже легкой персистирующей астмы с давностью заболевания не более 1,5–2 лет, то в 60% случаев удается добиться не только длительной ремиссии, но и полного выздоровления. Снижение концентрации аллергенов и токсических агентов на рабочем месте может привести к уменьшению или купированию симптомов астмы и ГРБ, но далеко не всегда способствует стойкой ремиссии заболевания.

Лица с ирритативной ПБА, которые временно были переведены на другие производственные операции, могут продолжать работать в прежней профессии после обратного развития симптомов при условии соблюдения правил личной безопасности и предупреждения повторной ингаляции токсических аэрозолей в высоких концентрациях. Если больной отказывается менять прежнее место работы, необходимо принять меры совместно с работодателем и инженером по охране труда по возможному ограничению его от контакта с причинным фактором заболевания. Целесообразны изменения характера трудовых операций и графика работы, увеличение перерыва в контакте с пылью и аэрозолями, а также подбор индивидуального респиратора, способного защитить органы дыхания от максимального попадания инородных частиц. Прекращение экспозиции производственных агентов в первую очередь предусматривает нормализацию ФВД. Согласно многочисленным наблюдениям, улучшения вентиляционной функции удается добиться не более чем на 50%. Остановить полностью воспалительный процесс в бронхах возможно только у 25% больных. Прогноз ПБА после отстранения от работы зависит от ряда условий: стадии заболевания, сроков, прошедших от начала заболевания до прекращения контакта с аллергенами, эффективности терапии астмы. ПБА может привести к ранней инвалидности, если вовремя не отстранить больного от воздействия вредных агентов и не проводить лечения базисными препаратами, рекомендуемыми руководствами.

Правилом при определении трудоспособности больных БА является следующее: наличие заболевания считается абсолютным противопоказанием к продол-

жению работы в контакте с аллергенами или химическими веществами раздражающего действия. Пациенты с БА не являются пригодными к работам в условиях контакта с аллергенами и химическими веществами. Согласно Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 г. "Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда" (с изменениями и дополнениями) №302н, общим противопоказанием для допуска к работе больных БА является дыхательная или легочно-сердечная недостаточность 2 - 3 степени.

Диспансерное наблюдение пациентов с ПБА является важным этапом ведения больных. Рекомендован ежегодный осмотр врача-терапевта, врача-пульмонолога, врача-профпатолога с проведением анкетирования, исследованием ФВД (пикфлоуметрии, спирометрии), иммунологических тестов, рентгенографии органов грудной клетки для исключения осложнений, коморбидных состояний и дифференциальной диагностики.

Определение степени утраты трудоспособности находится в компетенции государственных бюро медико-социальной экспертизы. При трудоустройстве со снижением квалификации и заработной платы пациент направляется на бюро медико-социальной экспертизы для определения процента (степени) утраты общей и профессиональной трудоспособности и или группы инвалидности по профессиональному заболеванию на период переквалификации (примерно на 1 год). При наличии тяжелой БА больной признается полностью утратившим общую и профессиональную трудоспособность, нетрудоспособным и вне своей профессии, нуждающимся в направлении на бюро медико - социальной экспертизы для определения II инвалидности по профессиональному заболеванию и процента общей и профессиональной утраты трудоспособности. Больной признается частично утра-

тившим трудоспособность в своей профессии, нуждается в постоянном рациональном трудоустройстве.

Основными нормативно-правовыми документами, регламентирующими ведение пациентов с ПБА, являются:

- Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 N 967 (ред. от 24.12.2014) "Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний"
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 г №302н «Об утверждении перечней вредных и(или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и работах с вредными и(или) опасными условиями труда», зарегистрирован в Минюсте 21.10.2011г., рег № 22111
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012№417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», зарегистрирован в Минюсте 15.05.2012г, рег. №24168
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 ноября 2012 г. № 911н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях". Зарегистрировано в Минюсте РФ 21 декабря 2012 г.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 916н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "пульмонология". Зарегистрировано в Минюсте РФ 21 декабря 2012 г.
- Приказ Минздрава РФ от 28.05.2001 N 176 (ред. от 15.08.2011) "О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации" (вместе с "Инструкцией о порядке примене-

ния Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 N 967") (Зарегистрировано в Минюсте РФ 27.07.2001 N 2828)

## **ПРОГНОЗ**

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

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

По данным ряда авторов, факторами повышенного риска персистенции симптомов ПБА являются: длительная экспозиция причинного агента до установления диагноза, давность течения болезни до отстранения от контакта с поллютантами, тяжесть течения астмы до определения ее связи с условиями труда. При своевременном отстранении от работы симптомы купируются уже в первые 1–2 года перерыва контакта с профессиональными вредностями. В первую очередь повышаются показатели спирометрии и снижается гиперреактивность бронхов. Параллельно уменьшается число клеток воспалительного ряда в слизистой бронхов и прекращается образование субэпителиального фиброза. Отдаленные последствия ирритантной астмы могут быть разными в зависимости от сроков прекращения воздействия раздражителей. Раннее отстранение от повторных экспозиций токсических веществ приводит либо к полному выздоровлению, либо к сохранению симптомов раздражения дыхательных путей и неспецифической ГРБ на протяжении года. Повторные неоднократные случаи экспозиции токсических аэрозолей способствуют развитию иммунной астмы или ХОБЛ.

## ПРОФИЛАКТИКА

В предупреждении развития ПБА большое значение имеют инженерно-технические мероприятия, ограничивающие контакт работников с различными агентами производственной среды, которые могут быть причиной этого заболевания. Регулярный контроль за соблюдением ПДК веществ, способных вызвать ПБА, может уменьшить число пациентов с возможным формированием сенсibilизации. Однако следует учитывать возможность развития ПБА, особенно у рабочих с индивидуальными факторами риска, при контакте с производственными агентами, не превышающими ПДК. Использование средств индивидуальной защиты (респираторы, маски и др.) будет способствовать первичной профилактике профессиональной астмы, однако доказательства этого ограничены. Замена веществ/предметов сенсibilизирующего воздействия на безопасные, к примеру, медицинские перчатки из натурального латекса на виниловые и др., снижает уровень сенсibilизации и возникновения латекс-обусловленной астмы

Существенная роль в профилактике ПБА принадлежит предварительным медицинским осмотрам, которые позволяют провести тщательный медицинский отбор поступающих на работу, где возможен контакт с производственными аллергенами. Врачи, участвующие в профосмотрах, должны учитывать, что лица с атопией и аллергическими реакциями в анамнезе имеют высокий риск развития астмы на рабочем месте в условиях воздействия пыли, раздражающих и токсических аэрозолей. В связи с этим им следует рекомендовать либо другой вид профессиональной деятельности на том же предприятии, либо покинуть его совсем.

Наличие сенсibilизации к производственным аллергенам может быть выявлено уже на этапе предварительного медицинского осмотра. В этих случаях работника направляют на дополнительное (к обязательному перечню обследований, регламентируемых приказом Минздрава) аллерго- и иммунообследование в специализированные медучреждения для проведения прик-теста с профессиональными аллергенами и определения уровня специфического IgE. Обязательными с диагностической точки зрения являются методы, позволяющие оценить вентиля-

ционную функцию легких, гиперреактивность бронхов и обратимость бронхиальной обструкции. Скрининг и мониторинг данных характеристик позволяет предупредить развитие ПБА и решить экспертные вопросы о смене характера выполняемой деятельности, а в случаях приема на работу не рекомендовать искомую профессиональную деятельность.

Определение генетических маркеров на этапе предварительного медицинского осмотра, безусловно, важно для оценки степени риска развития легочного профессионального заболевания, в том числе ПБА. Однако эти методы достаточно трудоемкие и затратные в финансовом отношении, что не позволяет им быть общедоступными.

Вторичная профилактика ПБА включает в себя также следующие мероприятия:

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

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один вариант ответа

1. К БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИМ  $\beta$ -АГОНИСТАМ ОТНОСИТСЯ:

- 1) сальметерол
- 2) формотерол
- 3) вилантерол
- 4) олодатерол

2. КРИТЕРИИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ БРОНХОДИЛАТАЦИОННОЙ ПРОБЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СПИРОМЕТРИИ:

- 1) прирост ОФВ<sub>1</sub> более чем на 12% и 200 мл
- 2) прирост ФЖЕЛ более чем на 15% и 250 мл
- 3) прирост ОФВ<sub>1</sub> более чем на 15% и 300 мл
- 4) прирост МОС<sub>75%</sub> более чем на 12%

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ РАННЕ УСТАНОВЛЕННОМ ДИАГНОЗЕ ОСНОВЫВАЕТСЯ:

- 1) на показателях вентиляционной функции легких
- 2) на объеме терапии, необходимой для поддержания контроля
- 3) на частоте дневных и ночных симптомов
- 4) на уровне оксида азота в выдыхаемом воздухе

4. СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ GINA ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА 1-2 СТУПЕНЯХ ТЕРАПИИ ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:

- 1) низкие дозы ИГКС-формотерол в режиме по требованию
- 2) низкие дозы ИГКС-формотерол в режиме регулярной базисной терапии
- 3) средние дозы ИГКС-ДДБА в режиме регулярной базисной терапии
- 4) высокие дозы ИГКС-ДДБА в режиме регулярной базисной терапии

5. СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ GINA ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА 3 СТУПЕНИ ТЕРАПИИ ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:

- 1) низкие дозы ИГКС-формотерол в режиме по требованию

- 2) низкие дозы ИГКС-формотерол в режиме регулярной базисной терапии
- 3) средние дозы ИГКС-ДДБА в режиме регулярной базисной терапии
- 4) высокие дозы ИГКС-ДДБА в режиме регулярной базисной терапии

6. СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ GINA ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА 4 СТУПЕНИ ТЕРАПИИ ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:

- 1) низкие дозы ИГКС-формотерол в режиме по требованию
- 2) низкие дозы ИГКС-формотерол в режиме регулярной базисной терапии
- 3) средние дозы ИГКС-ДДБА в режиме регулярной базисной терапии
- 4) высокие дозы ИГКС-ДДБА в режиме регулярной базисной терапии

7. ПОЛНАЯ АСПИРИНОВАЯ ТРИАДА НЕ ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:

- 1) полипозный риносинусит
- 2) атопический дерматит
- 3) бронхиальная астма
- 4) непереносимость НПВС

8. ПРИМЕНЕНИЕ ГИБП ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ СОГЛАСНО GINA РЕКОМЕНДОВАНО НА СТУПЕНИ:

- 1) первая и вторая ступень
- 2) третья ступень
- 3) четвертая ступень
- 4) пятая ступень

9. ОСНОВНОЙ МИШЕНЬЮ ГИБП ПРИ АСТМЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) интерлейкин 5 (ИЛ 5)
- 2) иммуноглобулин E (IgE)
- 3) интерлейкин 4 (ИЛ 4)
- 4) интерлейкин 18 (ИЛ 18)

10. К ИНГАЛЯЦИОННЫМ УСТРОЙСТВАМ ДОСТАВКИ НЕ ОТНОСИТСЯ:

- 1) дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ)
- 2) спейсер
- 3) дозированный порошковый ингалятор (ДПИ)

4) небулайзер

11. ПРИМЕНЕНИЕ СГКС ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ СОГЛАСНО GINA МОЖЕТ БЫТЬ РЕКОМЕНДОВАНО В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА СТУПЕНИ:

- 1) первая и вторая ступень
- 2) третья ступень
- 3) четвертая ступень
- 4) пятая ступень

12. СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ GINA, ПРИМЕНЕНИЕ ИГКС ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ SARS COVID-19:

- 1) проводится в полном ранее рекомендованном объеме
- 2) должно быть отменено
- 3) требует снижения дозы в 2 раза
- 4) требует дополнительного назначения тиотропия

13. ДЛЯ РЕШЕНИЯ ВОПРОСА О ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ХАРАКТЕРЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО АЛЛЕРГЕНА:

- 1) имеет решающее значение
- 2) не имеет решающего значения

14. МЕТОДАМИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ, НАИБОЛЕЕ ПОКАЗАННЫМИ ПРИ РЕШЕНИИ ВОПРОСА ОБ ЭТИОЛОГИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ВЫЗВАННОЙ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ АЛЛЕРГЕНОВ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) кожные пробы
- 2) назальный провокационный тест
- 3) провокационная ингаляционная проба
- 4) методы специфической иммунодиагностики
- 5) правильные ответы 3 и 4

15. К АЛЛЕРГЕНАМ РАСТИТЕЛЬНОЙ ПРИРОДЫ НЕ ОТНОСИТСЯ:

- 1) хлопок
- 2) лен
- 3) асбест
- 4) джут

16. К АЛЛЕРГЕНАМ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) шерсть различных видов животных
- 2) натуральный шелк
- 3) прополис
- 4) все перечисленное.

17. К ПРОИЗВОДСТВЕННЫМ АЛЛЕРГЕНАМ ИЗ ПРЕДСТАВЛЕННОГО СПИСКА ОТНОСЯТСЯ:

- 1) азотная кислота
- 2) аммиак
- 3) сероуглерод
- 4) формальдегид
- 5) хром
- 6) верно 1 и 2
- 7) верно 3 и 4
- 8) верно 4 и 5

18. НАИМЕНЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЯВЛЯЕТСЯ НАЛИЧИЕ У ПАЦИЕНТА:

- 1) симптома экспозиции
- 2) неотягощенного аллергологического анамнеза
- 3) симптома элиминации
- 4) выраженной дыхательной недостаточности

19. РАЗВИТИЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ НЕ СВЯЗАНО:

- 1) со спазмом гладких мышц бронхов
- 2) с отеком слизистой оболочки бронхов

- 3) с наличием вязкого секрета в просвете бронхов
- 4) со спазмом голосовых связок

#### 20. ДЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ХАРАКТЕРНО:

- 1) ночные приступы удушья с поверхностным частым дыханием, могут сопровождаться пенистой мокротой
- 2) приступы удушья с затрудненным выдохом, после окончания приступа выделяется стекловидная вязкая мокрота
- 3) ослабленное везикулярное дыхание
- 4) вне приступа в нижних отделах легких выслушиваются мелкопузырчатые незвучные влажные хрипы

#### 21. КЛЕТКИ, ПРИНИМАЮЩИЕ УЧАСТИЕ В ВОСПАЛЕНИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ:

- 1) эозинофилы
- 2) тучные клетки
- 3) нейтрофилы
- 4) Т-лимфоциты
- 5) все вышеперечисленное

#### 22. ВЕРНЫМИ УТВЕРЖДЕНИЯМИ В ОТНОШЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) часто требует постоянного лечения
- 2) гиперреактивность бронхов является обязательным признаком бронхиальной астмы
- 3) даже в период ремиссии в бронхах имеются признаки воспаления
- 4) все вышеперечисленное

#### 23. ФАКТОРАМИ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИМИ К РАЗВИТИЮ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) обострение хронического бронхита
- 2) проведение диагностических скарификационных проб
- 3) отмена гормональной терапии

- 4) острая респираторная вирусная инфекция
- 5) все вышеперечисленное

24. К ИНГАЛЯЦИОННОМУ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НЕ ОТНОСИТСЯ:

- 1) фенотерол
- 2) теофедрин
- 3) ипратропия бромид
- 4) сальбутамол

25. ДЛЯ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ХАРАКТЕРНО:

- 1) ночные приступы 2 раза в месяц и реже
- 2) отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями
- 3) пиковая скорость выдоха 80% от должного, суточные колебания ее менее 20%
4. все вышеперечисленное

26. БАЗИСНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) фенотерол
- 2) будесонид
- 3) N-ацетилцистеин
- 4) анаприлин

27. ДИАГНОЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ УСТАНОВЛИВАЮТ ПРИ СООТНОШЕНИИ ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ:

- 1) не имеет значения
- 2) менее 0,7
- 3) менее 0,8
- 4) менее 0,9

28. ДИНАМИЧЕСКОЙ ГИПЕРИНФЛЯЦИЕЙ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) гиперинфляция, развивающаяся в динамике
- 2) гиперинфляция при физической нагрузке
- 3) врожденная гиперинфляция

4) гиперинфляция при динамическом контроле

#### 29. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ:

1) снижают частоту обострений

2) нормализуют артериальное давление

3) снижают уровень глюкозы в крови

4) способствуют прогрессированию бронхиальной астмы

#### 30. ПРИМЕНЕНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ ТРЕБУЕТ ОТ ПАЦИЕНТА:

1) сильного дыхательного усилия, создающего высокое сопротивление на вдохе

2) синхронизации нажатия на ингалятор с вдохом

3) обязательного применения спейсера

4) отсутствие задержки выдоха сразу после ингаляции

#### 31. ПРИМЕНЕНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ ИНГАЛЯТОРОВ НЕ ТРЕБУЕТ ОТ ПАЦИЕНТА:

1) встряхивания флакона перед ингаляцией

2) синхронизации нажатия на ингалятор с вдохом

3) сильного дыхательного усилия, создающего высокое сопротивление на вдохе

4) возможности применения спейсера

#### 32. ФАКТОРАМИ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ПЕРСИСТЕНЦИИ СИМПТОМОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЯВЛЯЮТСЯ:

1) длительная экспозиция причинного агента до установления диагноза

2) давность течения болезни до отстранения от контакта с поллютантами

3) тяжесть течения астмы до определения ее связи с условиями труда

4) все вышперечисленное

#### 33. У ПАЦИЕНТОВ С ТИПИЧНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ СИМПТОМАМИ ПОДТВЕРЖДАЕТ ДИАГНОЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ УРОВЕНЬ ВАРИАбельности ПСВ:

1) >20%

2) >30%

3) >10%

4) <10%

#### 34. НАИБОЛЕЕ ТОЧНАЯ ФОРМУЛИРОВКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ:

- 1) заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, возникающим в ответ на контакт с некоторыми химическими веществами, находящимися на производстве.
- 2) хроническое иммунное заболевание бронхолегочной системы, возникающее в условиях воздействия на органы дыхания токсико-химических агентов
- 3) хроническое профессиональное заболевание органов дыхания, проявляющееся неспецифической гиперреактивностью бронхолегочной системы в ответ на воздействие аэрозолей и пыли некоторых химических веществ, присутствующих на рабочем месте больного
- 4) все соответствуют определению профессиональной бронхиальной астмы
- 5) ни одна из формулировок не соответствует такому определению

#### 35. АЛЛЕРГЕНАМИ, ЧАЩЕ ВСЕГО ЯВЛЯЮЩИМИСЯ ПРИЧИНОЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) высокомолекулярные вещества (молекулярный вес свыше 500 дальтон) животного и растительного происхождения, встречающиеся в производственных условиях
- 2) низкомолекулярные вещества (молекулярный вес меньше 500 дальтон), применяемые в химической и фармацевтической промышленности
- 3) пыльца цветущих злаков в весенне-летний период
- 4) пищевые аллергены (контакт с ними вне производственного процесса)
- 5) верные ответы 1 и 2

#### 36. ОБСТОЯТЕЛЬСТВА, ТИПИЧНЫЕ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ:

- 1) гиперчувствительность I типа (атопическая) к какому либо аллергену, присутствующему на рабочем месте заболевшего

- 2) возникновение на рабочем месте приступов сухого кашля, экспираторной одышки, приступов удушья при вдыхании воздуха, содержащего аллергены с постепенным улучшением состояния к окончанию смены
- 3) приступы удушья начинают беспокоить больного только в конце рабочей смены или по возвращению домой, нередко в ночное время
- 4) все типичны
- 5) все не типичны

37. ПРЕПАРАТОМ, ВЛИЯЮЩИМ НА  $\alpha$ -СУБЪЕДИНИЦУ РЕЦЕПТОРА ИЛ-5, ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) дупилумаб
- 2) бенрализумаб
- 3) реслизумаб
- 4) омализумаб
- 5) меполизумаб

38. ПРЕПАРАТОМ, ВЛИЯЮЩИМ НА ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ИЛ-5, ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) дупилумаб
- 2) бенрализумаб
- 3) омализумаб
- 4) меполизумаб

39. ПРЕПАРАТОМ, ВЛИЯЮЩИМ НА IgE, ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) дупилумаб
- 2) бенрализумаб
- 3) реслизумаб
- 4) омализумаб
- 5) меполизумаб

40. ПРЕПАРАТОМ, ВЛИЯЮЩИМ НА РЕЦЕПТОР ИЛ4/13, ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) дупилумаб
- 2) бенрализумаб
- 3) реслизумаб

- 4) омализумаб
- 5) меполизумаб

41. УРОВЕНЬ ЭОЗИНОФИЛОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ:

- 1) коррелирует с частотой обострений БА
- 2) коррелирует с уровнем эозинофилов в дыхательных путях
- 3) коррелирует со скоростью падения вентиляционной функции легких
- 4) верно все перечисленное

42. ДИАГНОСТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ, ПОЗВОЛЯЮЩИМИ ПОДТВЕРДИТЬ НАЛИЧИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) ингаляционный холодовой тест
- 2) проба с сальбутамолом
- 3) проба с дозированной физической нагрузкой
- 4) метахолиновая проба

43. КРИТЕРИЯМИ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИМИ О ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИРОДЕ АСТМЫ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) наличие феномена реэкспозиции
- 2) наличие феномена элиминации
- 3) отсутствие связи клинических проявлений с концентрацией причинного агента в воздухе производственных помещений
- 4) все перечисленное

44. К ВНЕШНИМ ФАКТОРАМ, СПОСОБСТВУЮЩИМ РАЗВИТИЮ БА, НЕ ОТНОСИТСЯ:

- 1) вирусные инфекции
- 2) аэрополлютанты
- 3) наследственная предрасположенность
- 4) стресс

45. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БА ВКЛЮЧАЮТ В СЕБЯ:

- 1) кашель

- 2) свистящие хрипы
- 3) одышка
- 4) чувство стеснения в груди
- 5) все перечисленное

46. КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ МОЖЕТ СТРОИТЬСЯ:

- 1) на уровне контроля заболевания
- 2) на степени тяжести заболевания
- 3) на фенотипе заболевания
- 4) всем перечисленном

47. ОЦЕНКА УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БА ОСНОВЫВАЕТСЯ НА ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ В ПОСЛЕДНИЕ:

- 1) 4 недели
- 2) 6 месяцев
- 3) 2 недели
- 4) 7 дней

48. ТЯЖЕЛОЕ ОБОСТРЕНИЕ БА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ:

- 1) ПСВ 33-50% от лучших значений
- 2) частота дыхания  $\geq 25$  в мин
- 3) пульс  $\geq 110$  в мин
- 4) невозможность произнести фразу на одном выдохе
- 5) все перечисленное

49. СНИЖЕНИЕ ОБЪЕМА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА ФОНЕ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ АСТМЫ ВОЗМОЖНО ПРИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ:

- 1) более 2 недель
- 2) более 3 месяцев
- 3) более 1 недели
- 4) более 1 года

50. К ПРЕИМУЩЕСТВАМ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ОТНОСИТСЯ:

- 1) обеспечение проникновения даже в плохо вентилируемые участки дыхательных путей
- 2) отсутствие необходимости координации движений и вдоха
- 3) в одной камере небулайзера можно сочетать препараты, предназначенные для небулизации
- 4) все перечисленное

#### 51. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИГКС У ПАЦИЕНТОВ С БА НА ЛЮБОЙ СТУПЕНИ ТЕРАПИИ:

- 1) влияют на воспаление в бронхах
- 2) улучшают качество жизни пациентов
- 3) снижают потребность в препаратах экстренной помощи
- 4) все перечисленное

#### 52. ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ИГКС-ФОРМОТЕРОЛА В РЕЖИМЕ ПО ТРЕБОВАНИЮ НА 2 СТУПЕНИ ТЕРАПИИ ПОЗВОЛЯЕТ:

- 1) снизить частоту обострений астмы
- 2) уменьшить куммулятивную дозу применяемых ИГКС
- 3) улучшить приверженность пациентов к лечению
- 4) все перечисленное

#### 53. КРИТЕРИЕМ НАЗНАЧЕНИЯ И ВЫБОРА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЕ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) уровень контроля астмы
- 2) уровень эозинофилов в периферической крови
- 3) значение постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>
- 4) уровень ПСВ

#### 54. КОНТРОЛЬ ПРАВИЛЬНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯТОРА ПАЦИЕНТОМ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ:

- 1) каждые 6 месяцев
- 2) каждые 7 дней
- 3) при каждом обращении пациента к врачу

4) при проведенном обучении в начале терапии в дальнейшем не проводится

55. ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОТЕРАПИИ КДБА ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ АСТМЫ НА ПЕРВЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ СВЯЗАНО:

- 1) с повышением риска нежелательных явлений
- 2) с повышением риска смерти
- 3) с повышением риска обострений астмы
- 4) все перечисленное

56. ЗАДАЧЕЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ БА ЯВЛЯЕТСЯ ПОДДЕРЖАНИЕ  $S_pO_2$  НА УРОВНЕ:

- 1) 90-93%
- 2) 98-100%
- 3) 93-95%
- 4) 85-90%

57. В СТРУКТУРЕ ДИАГНОЗА БА ДОЛЖНА БЫТЬ ОТРАЖЕНА:

- 1) этиология
- 2) степень тяжести
- 3) уровень контроля
- 4) все перечисленное

58. НОРМАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАХОЛИНОВОЙ ПРОБЫ ПК20:

- 1) более 8 мг/мл
- 2) менее 8 мг/мл
- 3) более 3 мг/мл
- 4) менее 3 мг/мл

59. «ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ» ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДУКТОРОВ И ТРИГГЕРОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) бодиплетизмография
- 2) специфический бронхопровокационный тест
- 3) реовазография
- 4) определение общего IgE

60. ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСОВ ГРИППА И ПНЕВМОКОККОВ ПАЦИЕНТАМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ:

- 1) не рекомендована
- 2) рекомендована
- 3) рекомендована только против вирусов гриппа
- 4) рекомендована только против пневмококков

**ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

<b>Вопрос</b>	<b>Верный вариант</b>						
1	2	16	4	31	3	46	4
2	1	17	8	32	4	47	1
3	2	18	4	33	3	48	5
4	1	19	4	34	1	49	2
5	2	20	2	35	5	50	4
6	3	21	5	36	4	51	4
7	2	22	4	37	2	52	4
8	4	23	5	38	4	53	2
9	4	24	2	39	4	54	3
10	2	25	4	40	1	55	4
11	4	26	2	41	4	56	3
12	1	27	1	42	2	57	4
13	2	28	2	43	4	58	1
14	5	29	1	44	3	59	2
15	3	30	1	45	5	60	2

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Клиническая задача №1.

Больная В., 32 года, выбойщица мелькомбината. Предъявляет жалобы на приступы удушья 1-2 раза в день, купируемые сальбутамолом, кашель со скудной слизистой мокротой, одышку при ходьбе.

В течение 12 лет работает выбойщицей на мелькомбинате, в процессе работы заполняет мешки с мукой, придерживая их края, подвергается действию мучной пыли в 6-8 раз больше ПДК. Заболела 3 года назад, когда стала отмечать «выделение слизи из носа» во время работы. Неоднократно получала лечение по поводу острой респираторной вирусной инфекции (до 5-6 раз в год). Позже присоединились зуд и покраснение кожи век и глаз, диагностирован конъюнктивит. После этого появился кашель, сначала сухой, затем со скудной мокротой. В выходные дни и в отпуске эти явления проходили. 2 месяца назад появились приступы удушья в конце рабочего дня.

Состояние удовлетворительное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, единичные сухие свистящие хрипы в нижних отделах, усиливающиеся при форсированном дыхании. ЧДД 14 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 120 и 80 мм рт. ст., пульс 72 в минуту, ритмичный.

По данным спирографии: ЖЕЛ 96%, ФЖЕЛ 92%, ОФВ<sub>1</sub> 65%, при проведении пробы с сальбутамолом отмечается прирост ОФВ<sub>1</sub> на 13% (245 мл).

Задание: Основываясь на предоставленных данных, сформулируйте диагноз, составьте план лечения. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику? Укажите основные классы лекарственных препаратов, используемых в терапии БА.

### Клиническая задача №2.

Больная М., 30 лет, страдает бронхиальной астмой. Направлена на консультацию к профпатологу для установления (или исключения) связи заболевания с

профессией. Длительность заболевания - 5 лет. Работает медицинской сестрой в процедурном кабинете терапевтического отделения центральной районной больницы. Около года назад при контакте с антибиотиками пенициллинового ряда стали беспокоить першение в горле и приступообразный кашель, затем появились приступы удушья с затруднённым выдохом, затруднение носового дыхания, слизистое отделяемое из носа. По совету коллег стала принимать таблетки эуфиллина и ингаляции сальбутамола с выраженным положительным эффектом. В выходные дни, во время отгулов, в отпуске чувствовала себя лучше, обходилась без лекарств. При возвращении на работу симптомы заболевания появлялись вновь. Последнее время приступы стали тяжелее, но по-прежнему возникают при контакте с препаратами пенициллинового ряда. В анамнезе редкие респираторные инфекции. Аллергических заболеваний до развития приступов удушья не отмечала. Среди представленной медицинской документации имеется заключение о наличии у больной типичных приступов бронхиальной астмы, появляющихся при выполнении инъекций антибиотиков пенициллинового ряда, а также положительных кожных проб с раствором ампициллина. Проба экспозиции на рабочем месте положительная (при работе с антибиотиком развился приступ удушья).

Задание: достаточны ли приведённые данные для решения вопроса о связи имеющейся у больной бронхиальной астмы с профессией. Если недостаточны, то укажите, какие нужны дополнительные сведения. Укажите критерии положительной бронходилатационной пробы при спирографическом исследовании. Укажите препараты, относящиеся к быстродействующим бронхолитикам.

### Клиническая задача №3.

Больная Д., 53 года, поступила в отделение пульмонологии в воскресенье с приступом бронхиальной астмы. Доставлена бригадой скорой помощи из дома. Пациентка работает аппаратчицей на фармацевтическом производстве в течение 9 лет. В течение последних 2 суток предъявляет жалобы на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, одышку при умеренной физической нагрузке, присту-

пы удушья с затруднённым выдохом. Приступы появляются при выходе из тёплого помещения на холод, при контакте с резкими запахами. Аналогичные эпизоды были и ранее, особенно после перенесенных простудных заболеваний. По данным анамнеза и выписки из амбулаторной карты 10 лет назад после перенесённого острого респираторного заболевания, осложнённого очаговой пневмонией, больная стала обращаться с жалобами на сухой кашель. Через 3-4 года в весенне-осенний период кашель усиливался, мокрота приобретала слизисто-гнойный характер, наблюдалась субфебрильная температура. Присоединилась одышка при физической нагрузке. Приступы удушья в течение последних 6 месяцев. По совету соседней применяла с умеренным эффектом сальбутамол, за медицинской помощью не обращалась. Приступы и кашель с одинаковой частотой беспокоят и дома и на работе. Во время последнего очередного отпуска дважды вызывала бригаду скорой медицинской помощи из-за приступов удушья. При объективном обследовании отмечается небольшой цианоз слизистых. Грудная клетка ригидная, межрёберные промежутки расширены. Перкуторно лёгочный звук с коробочным оттенком. При аускультации выдох удлинён. Выслушивается ослабленное везикулярное дыхание, по всем лёгочным полям свистящие и жужжащие хрипы. По данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда на фармацевтической фабрике больная занималась грануляцией и таблетированием аминазина, антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Запылённость на рабочем месте превышала предельно-допустимые концентрации в 1,1-1,3 раза.

Задание: основываясь на приведённых данных, выскажете своё мнение о генезе заболевания. Обоснуйте свой ответ. Какие факторы могут провоцировать манифестацию клинической картины бронхиальной астмы?

#### Клиническая задача №4.

Больной Н, 44 года, доставлен в стационар с затянувшимся приступом удушья, кашлем с отхождением вязкой, трудно отделяемой мокроты в небольшом количестве. Работает в пекарне тестомесом. При сборе анамнеза выяснилось, что

пациент страдает приступами экспираторного удушья около года, сопровождающихся слизистым отделяемым из носа. До этого в течение года беспокоил сухой кашель. Первый приступ удушья развился на работе, где в здравпункте внутривенно вводили 10 мл 2,4% раствора эуфиллина с хорошим эффектом. В дальнейшем приступы развивались через 4-5 часов от начала рабочей смены. Самостоятельно при приступах ингалировал фенотерол и принимал таблетки эуфиллина. До развития астмы аллергологических заболеваний по данным анамнеза и амбулаторной карты не отмечено. В выходные дни, во время отпусков приступы удушья и кашель практически не беспокоили. В анамнезе: хронический панкреатит, поясничный остеохондроз, редко респираторные вирусные инфекции. Объективно: состояние средней тяжести, на расстоянии выслушиваются дистанционные свистящие хрипы. При аускультации на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивается масса сухих свистящих хрипов. Число дыхательных движений 32 в минуту. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, число сердечных сокращений 90 в минуту, артериальное давление – 120/60 мм. рт. ст. Консультация оториноларинголога: аллергический ринит.

Задание: сформулируйте и обоснуйте диагноз. Какие дополнительные данные и исследования нужны для подтверждения диагноза? Назначьте лечение, проведите экспертизу трудоспособности.

#### Клиническая задача №5.

Больная О., 48 лет, сборщица микросхем на радиозаводе. Обратилась с жалобами на приступы удушья, возникающие на работе, купирующиеся ингаляцией фенотерола до 3-5 раз в неделю. В выходные дни и в отпуске приступов удушья не отмечалось. Стаж работы в данной профессии 25 лет. Контактует с клеем, который содержит канифоль и эпоксидную смолу. ПДК данных веществ не превышено. Приступы появились в последние 3 года и постепенно усиливаются. В общем анализе крови – эозинофилия до 450 клеток/мкл. Общий анализ мочи - без особенностей. Биохимический анализ крови - без особенностей.

Задание: сформулируйте предполагаемый диагноз. Какой фактор сыграл роль в развитии болезни? Какие дополнительные методы обследования необходимо рекомендовать?

Клиническая задача №6.

Больная М., 42 года, провизор аптеки. Поступила с жалобами на приступы удушья 2-3 раза в день, проходящие после использования сальбутамола или фенотерола, кашель с мокротой желтого цвета.

Больна с 1992 года, когда при лечении пневмонии зафиксировано появление крапивница на фоне введения пенициллина, через 2 года при применении сульфаниламидных препаратов отмечено развитие отека Квинке. Пациентка отмечает появление кашля с мокротой после переохлаждения. С 1996 года при работе с антибиотиками беспокоит слезотечение и слизистое отделяемое из носа. С 2008 года на высоте клинических проявлений очаговой пневмонии стали беспокоить приступы удушья. Мать больной страдала бронхиальной астмой, у дочери – поллиноз.

Объективно: состояние средней тяжести. Умеренный диффузный цианоз. Подмышечные лимфоузлы до 0,6 мм в диаметре. Над легкими звук с коробочным оттенком. Дыхание везикулярное, в нижних отделах ослаблено, единичные сухие хрипы. АД 130/85 мм. рт. ст., пульс 86 в минуту, ритмичный.

Задание: сформулируйте предполагаемый диагноз. Какие дополнительные данные и исследования нужны для подтверждения диагноза? С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальную диагностику? Назначьте лечение.

## ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Клиническая задача №1.

Профессиональная бронхиальная астма, аллергическая форма (сенсibilизация к мучной пыли). Персистирующее течение, средней степени тяжести, частично контролируемая (заболевание профессиональное, установлено впервые). Аллергический риноконъюнктивит. Назначение терапии согласно 3 ступени GINA и ФКР – низкие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА в режиме регулярной базисной терапии+препараты для купирования симптомов или фиксированная комбинация ИГКС с формотеролом в режиме базисной терапии+для купирования симптомов. Проведение дифференциальной диагностики с бронхиальной астмой непрофессиональной этиологией. Основные классы лекарственных препаратов, применяемых в базисной терапии БА: ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, длительнодействующие  $\beta$ -агонисты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, тиотропия бромид, ГИБП (в Федеральных клинических рекомендациях также теofilлины замедленного высвобождения). В качестве препаратов для купирования симптомов – короткодействующие  $\beta$ -агонисты.

### Клиническая задача №2.

Приведённых клинических данных достаточно для решения вопроса о связи имеющейся у пациентки бронхиальной астмы с её профессией. Критерии положительной бронходилатационной пробы при выполнении спирографии - прирост ОФВ<sub>1</sub> на 12% и более и 200 мл и более от исходного значения. К бронходилататорам быстрого действия относятся короткодействующие  $\beta$ -агонисты и формотерол.

### Клиническая задача №3.

Несмотря на наличие на рабочем месте аэрозоля амиазина, антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, обладающего сенсibilизирующим действием, бронхиальная астма в описанном случае имеет скорее всего инфекционно-

аллергическое происхождение. Это подтверждается анамнезом начального периода заболевания: появлением сухого кашля до начала профессионального контакта с аллергенами (медикаментами), развитием бронхиальной астмы после перенесённой пневмонии и формирования хронического бронхита. Против профессионального характера бронхиальной астмы говорит отсутствие симптомов экспозиции, элиминации, реэкспозиции, сезонность обострений заболевания. Клинические проявления БА могут провоцировать респираторные вирусные инфекции, физические упражнения, воздействие аллергенов, изменения погоды, контакт с неспецифическими ирритантами.

Клиническая задача №4.

Диагноз: профессиональная бронхиальная астма, аллергическая форма, средней тяжести, неконтролируемая, обострение (приступный период), эмфизема лёгких, диффузный пневмосклероз, дыхательная недостаточность II степени. Дополнительные данные: санитарно-гигиеническая характеристика условий труда с указанием аллергенов, присутствующих на рабочем месте; копия трудовой книжки; выписка из амбулаторной карты о проведённых предварительных и периодических медицинских осмотрах; данные кожных аллергологических проб с бытовыми аллергенами; определить общий иммуноглобулин E и типоспецифические иммуноглобулины E к бытовым аллергенам и аллергенам, присутствующим на рабочем месте. Лечение: исключить контакт с промышленным аллергеном, вызвавшим развитие заболевания; ежедневная превентивная терапия: ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры пролонгированного действия; при необходимости  $\beta$ 2-агонисты короткого действия. Экспертиза трудоспособности: работа в условиях воздействия сенсibilизаторов, веществ раздражающего действия, неблагоприятного микроклимата, физических нагрузок противопоказаны. Направить на МСЭК для определения процентов утраты трудоспособности и группы инвалидности. Рекомендуется переквалификация и рациональное трудоустройство.

#### Клиническая задача №5.

Диагноз: профессиональная бронхиальная астма, аллергическая форма, средней тяжести, неконтролируемая. Основными провоцирующими фактором служат канифоль и эпоксидная смола, применяемые для сборки микросхем (выраженные проявления феномена элиминации и реэкспозиции). В план обследования необходимо включить оценку вентиляционной функции легких (спирографическое исследование с проведением бронхолитической пробы, мониторингирование ПСВ), по показаниям – провокационную пробу и пробы на бронхиальную гиперреактивность). Необходимо определение наличия сенсibilизации к компонентам, используемым для сборки микросхем.

#### Клиническая задача №6.

Профессиональная бронхиальная астма, аллергическая форма. Персистирующее течение, средней степени тяжести, частично контролируемая. Поливалентная лекарственная аллергия (сенсibilизация к антибактериальным препаратам различных групп). Необходимо проведение дифференциального диагноза с непрофессиональной бронхиальной астмой (семейный анамнез, отсутствие данных об эффективности элиминации и реэкспозиции). Назначение терапии согласно 3 ступени GINA и ФКР – низкие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА в режиме регулярной базисной терапии+препараты для купирования симптомов или фиксированная комбинация ИГКС с формотеролом в режиме базисной терапии+для купирования симптомов.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная

1. Мухин Н.А., Профессиональные болезни [Электронный ресурс]: учебник / Н.А. Мухин, В.В. Косарев, С.А. Бабанов, В.В. Фомин - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 496 с. - ISBN 978-5-9704-2402-5 - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424025.html>
2. Профессиональные болезни: учебник/под ред. Н.Ф. Измерова. - М.: Изд. центр «Академия», 2011.-464с.
3. Профессиональные болезни: учебник / Н.А. Мухин [и др.]. Изд.2-е, перераб. и доп. - М.:ГЭОТАР - Медиа, 2016. - 512 с.: ил. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970436660.html>

### Дополнительная

1. Профессиональная бронхиальная астма (клинические рекомендации), 2017. Ассоциация врачей и специалистов медицины труда (АМТ). [Электронный ресурс], Режим доступа: <http://amt-oha.ru/documents/fkr/FedClinRekProfAstma.pdf>
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Бронхиальной Астмы 2019. Российское респираторное общество. [Электронный ресурс], Режим доступа: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
3. Измеров Н.Ф., Профессиональные заболевания органов дыхания [Электронный ресурс]: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 792 с. (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-3574-8 - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970435748.html>
4. Измеров И.Ф. Профессиональная патология [Электронный ресурс]: национальное руководство / Под ред. И.Ф. Измерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 784 с. - ISBN 978-5-9704-1947-2 - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970419472.html>

5. Авдеев С.Н., Белевский А.С. , Айсанов З.Р. Новые подходы и алгоритм ведения пациентов с бронхиальной астмой. Практическая пульмонология 2019 №1 стр. 3-5
6. Профессиональные заболевания органов дыхания: Монография / С.А. Бабанов. – Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,, 2018. – 200 с.: ил. ISBN 978-5-473-01199-9
7. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. [Электронный ресурс], Режим доступа: <http://www.ginasthma.org/>
8. GINA Pocket Guide Difficult to treat and severe asthma in adults and adolescents v. 2.0 (2019). [Электронный ресурс], Режим доступа: <https://ginasthma.org/severeasthma/>
9. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, Rooyackers J, Schlünssen V, Vandenplas O, Wilken D; ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. Guidelines for the management of work-related asthma. Eur Respir J. 2012 Mar;39(3):529-45. doi: 10.1183/09031936.00096111. Erratum in: Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1553. PMID: 22379148.
10. Jolly AT, Klees JE, Pacheco KA, Guidotti TL, Kipen HM, Biggs JJ, Hyman MH, Bohnker BK, Thiese MS, Hegmann KT, Harber P. Work-Related Asthma. J Occup Environ Med. 2015 Oct;57(10):e121-9. doi: 10.1097/JOM.0000000000000572. PMID: 26461873.
11. [Centers for Disease Control and Prevention](https://www.cdc.gov/niosh/topics/asthma/default.html) [Электронный ресурс]: Режим доступа: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/asthma/default.html>