

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

**Рецензия к.м.н., доцента кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО,
Павловой Натальи Юрьевны на реферат ординатора второго года обучения по
специальности «Терапия», Адамян Рипсима Ашотовны по теме: «Профессиональная
бронхиальная астма»**

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента: Тема раскрыта полностью, на современной уровне; реферат содержательный, прекрасно иллюстрирован, приведен обширный список литературы в конце темы, убедительный.

Дата:

Подпись рецензента:

Павлова Н.Ю.

Подпись ординатора:

Адамян Р.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Профессиональная бронхиальная астма»

Выполнила:
Ординатор 2 года
Обучения, Адамян Р. А.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений

Термины и определения

Краткая информация

Диагностика

Лечение

Реабилитация и диспансерное наблюдение

Профилактика

Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Список литературы

Приложение 1. Алгоритмы ведения пациента

Приложение 2. Таблица 4. Классификация этиологических факторов профессиональной астмы

Приложение 3. Таблица 5. Классификация индукторов профессиональной астмы

Приложение 4. Таблица 6. Перечень производств, в которых имеется контакт с наиболее распространенными факторами риска профессиональной астмы

Приложение 5. Примеры формулировки диагноза

Приложение 6. Порядок установления связи заболевания с профессией

Приложение 7. Таблица 7. Механизмы развития различных фенотипов профессиональной астмы

Приложение 8. Таблица 8. Тест по контрольной астмой (аст)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - аллерген (антиген)

AST - Asthma Control Test тест контроля симптомов астмы

ASQ - Asthma Control Questionnaire Вопросник по контролю за астмой

ВММ – высокомолекулярная масса

ГЧБ - гиперчувствительность бронхов

GINA 2016 – Global Initiative for Asthma Глобальная инициатива по диагностике и лечению

БА ДДБА – длительнодействующие бета 2 агонисты

ДДАХ – длительнодействующие антихолинэргические препараты

ДН – дыхательная недостаточность

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИТ - индекс Тиффно

IgE - иммуноглобулин E

МСЭ – медико-социальная экспертиза

НГРБ - неспецифическая гиперреактивность бронхов

НММ – низкомолекулярная масса (гаптены)

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПДК – предельно допустимая концентрация

ПБА - профессиональная бронхиальная астма

ПМО – предварительный и периодический медицинский осмотр

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СБПТ – специфический бронхопровокационный тест

СИЗОД – средства индивидуальной защиты органов дыхания

ФВД – функция внешнего дыхания

ФКР 2016 – федеральные клинические рекомендации по астме

SpO2 – сатурация кислорода артериальной крови ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда (СГХ) – описание санитарного состояния производственной среды с заключением о степени ее соответствия гигиеническим требованиям и нормативам, предусмотренным санитарным законодательством.

Вредные условия труда – условия труда, характеризующиеся наличием вредных производственных факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на организм работника и (или) его потомство (Руководство Р 2.2.2006-05).

Вредный производственный фактор (ВПФ) – производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его заболеванию (ст. 209 «Трудового кодекса Российской Федерации» от 30.12.2001 № 197-ФЗ).

Гигиенические нормативы условий труда (ПДК, ПДУ) – уровни факторов рабочей среды, которые при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч, но не более 40 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не должны вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений. Соблюдение гигиенических нормативов не исключает нарушение состояния здоровья у лиц с повышенной чувствительностью (Руководство Р 2.2.2006-05).

Рабочее место – место, где работник должен находиться или куда ему необходимо прибыть в связи с его работой и которое прямо или косвенно находится под контролем работодателя (ст. 209 «Трудового кодекса Российской Федерации» от 30.12.2001 № 197-ФЗ).

Условия труда – совокупность факторов производственной среды и трудового процесса, оказывающих влияние на работоспособность и здоровье работника (ст. 209 «Трудового кодекса Российской Федерации» от 30.12.2001 № 197-ФЗ).

Профессиональное заболевание – заболевание, развившееся в результате воздействия факторов риска, обусловленных трудовой деятельностью человека (принято 13-й Международной конференцией статистиков труда, 1982, Женева).

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1 Определение

Профессиональная бронхиальная астма – это заболевание, характеризующееся гиперчувствительностью дыхательных путей и преходящим ограничением проходимости воздушного потока с развитием воспаления в ответ на экспозицию специфического агента (или в комбинации с другими факторами), присутствующего на рабочем месте в виде пыли, газов, аэрозолей или веществ токсико-аллергенного действия. При этом подчеркнуто, что Нарушение здоровья – физическое, душевное или социальное неблагополучие, связанное с потерей, аномалией, расстройством психологической, физиологической, анатомической структуры и (или) функции организма человека (Руководство Р 2.2.1766-03). Заболевание не может быть вызвано другими причинными факторами вне рабочего места [9-13].

1.2. Этиология и патогенез

Существует несколько сотен веществ, которые могут вызывать развитие профессиональной астмы. Перечень наиболее распространенных этиологических факторов и работ отражает различия экономической деятельности между отдельными странами и внутри стран, методов сбора данных (схем обследования и популяционных исследований), классификаций производственных факторов и разницы в представлениях о том, что считать профессиональной астмой [1,3].

Наиболее частыми причинами профессиональной астмы в мире являются изоцианаты, фталаты, альдегиды, металлы, мучная и зерновая пыль, эпихлоргидрин, формальдегид, флюсы, аллергены животных, клеи, смолы и древесная пыль, латекс (уровень доказательности А).

Этиологические факторы риска профессиональной астмы, в зависимости от того, какую клиническую форму астмы они могут вызвать, принято подразделять на сенсibilизирующие вещества, или индукторы астмы (вызывают аллергическую форму профессиональной астмы), и вещества раздражающего действия, или триггеры астмы (вызывают неаллергическую форму профессиональной астмы) (Приложение 1 табл. 1). При смешанной форме астма подтверждено этиологическое воздействие аллергенов и ирритантов. В свою очередь, среди индукторов профессиональной астмы различают высоко- и низкомолекулярные вещества [4,5,6].

Высокомолекулярные (ВМ) индукторы профессиональной астмы представляют собой протеины или гликопротеины, продукты животного, растительного и микробного происхождения, индуцирующие IgE-опосредованную аллергическую реакцию. Не менее опасны для развития астмы и химические вещества НМ – гаптены, которые, соединяясь с белком-конъюгантом в организме человека, представляют полный аллерген с высокой биологической активностью

(табл.2). Точный механизм данного процесса до конца не изучен. В частности, участие IgE, IgG удается установить не всегда. Триггеры профессиональной астмы представляют собой разнообразные промышленные токсические вещества (газы, пары, дым, аэрозоли токсических веществ сложного состава), которые провоцируют бронхоконстрикцию у лиц с гиперчувствительностью бронхов [14,15].

На сегодня получены доказательные данные о 372 этиологических факторах аллергической формы профессиональной астмы и о 184 – ирритантной формы профессиональной астмы. Наиболее сильный уровень доказательности получен для аллергенов лабораторных животных при их совместном воздействии (уровень доказательности А). Для 18 астмогенов и 12 ирритантов получен уровень доказательности В, для 17 аллергенов и 39 ирритантов – уровень доказательности С. 36 веществ идентифицированы как обладающие свойствами и аллергенов и ирритантов (Приложение 1). Необходимо иметь в виду, что некоторые вещества являются иммунологически активными сенсibilизаторами, но могут вести себя и как ирританты при поступлении в высоких дозах .

Ранее считалось, что при аллергических заболеваниях концентрация этиологического фактора в воздухе рабочей зоны не имеет значения. Однако на сегодняшний день убедительно доказано наличие положительной зависимости «доза-эффект» между частотой развития профессиональной астмы и концентрацией сенсibilизирующих веществ на рабочем месте для большого количества аллергенов: ангидридов, акрилатов, фталатов, формальдегида, ферментов, пыли зеленого кофе и касторовых бобов, бобов, аллергенов пекарского производства, цветочной пыльцы, морепродуктов, изоцианатов, аллергенов лабораторных животных, циметидина, пиперазина, солей платины и пыли кедрового дерева [20,23].

Риск развития сенсibilизации и профессиональной астмы имеет тенденцию к увеличению с повышением концентрации веществ на рабочем месте (уровень доказательности А) (Пр.1 Табл. 2)

Для ирритантной формы профессиональной астмы обязательно указание в анамнезе на впервые развившиеся астмоподобные симптомы в течение 24 часов после ингаляции раздражающих газов, паров, дыма, аэрозолей, с персистенцией симптомов от нескольких дней до 3 и более месяцев.

Механизм развития астмы от токсических веществ мало изучен и требует дальнейших исследований. Массивное поражение эпителия слизистой бронхов, возможно обусловлено прямой активацией сенсорных нервов, что приводит к нейрогенному воспалению. Это не только индуцирует изменения сосудистой проницаемости, но и провоцирует увеличение секреции слизи, приводя к развитию хронического воспаления, подтвержденного при гистологии биоптатов.

Непрофессиональные факторы риска. Большая роль в развитии болезни принадлежит таким факторам как атопия, генетическая предрасположенность к легочным заболеваниям,

табакокурение. Наличие атопии (атопического дерматита и аллергического ринита) увеличивает риск развития профессиональной астмы, обусловленной воздействием ВММ, индуцирующих продукцию специфических IgE (уровень доказательности А).

На основании популяционных исследований показано, что профессиональные дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма часто являются сопутствующими заболеваниями (уровень доказательности А). Риноконъюнктивит может предшествовать или развиваться одновременно с профессиональной астмой (уровень доказательности А).

Наличие аллергического ринита увеличивает величину относительного риска развития профессиональной астмы в 4,8 раз. Показатели профессионального риска наиболее высоки среди сельскохозяйственных рабочих и работников деревообрабатывающих производств. Курение также увеличивает риск развития профессиональной астмы. Данный феномен изучен у работающих с изоцианатами, металлами-аллергенами, раздражителями (уровень доказательности А) [12,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Типичные виды экономической деятельности и профессиональные группы.

Перечень профессий, у представителей которых наиболее часто, по отчетам органов здравоохранения, развивается профессиональная астма, включает сварщиков, животноводов и работников птицефабрик, работников химической и пищевой промышленности, медицинских сестер и других медицинских работников, маляров и работников строительных специальностей, пекарей, кондитеров, парикмахеров, работников деревообрабатывающих производств

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Перечень профессий, характеризующихся повышенным риском развития профессиональной астмы, полученный по результатам популяционных исследований, несколько шире и включает, кроме вышеперечисленных, также работников клининговых компаний, производств электрического и электронного оборудования, лесного хозяйства, текстильной промышленности, сотрудников лабораторий, рабочих, занятых обработкой металлов, работников производства резины и пластмасс. Кроме того, в него входят повара любой специальности и все сельскохозяйственные работники [31,32,34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

В целом перечень производств, в которых имеется контакт с факторами риска профессиональной астмы, включает более 20 видов деятельности (Приложение 1 табл. 3).

1.3 Эпидемиология

Бронхиальная астма является наиболее распространенным профессиональным респираторным заболеванием в индустриально развитых странах. Уровни заболеваемости колеблются от 50 до 140 случаев на 1 млн работников, составляя на некоторых рабочих местах до 1300 случаев на 1 млн работников. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что от 5 до 20% случаев первичной астмы среди взрослого населения обусловлены воздействием факторов производственной среды [23,27,37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Частота заболевания варьирует в разных профессиональных группах в зависимости от характера и свойств вещества, вызвавшего астму.

Иммунная астма от воздействия аллергенов с НММ и ВММ является наиболее распространенной формой ПБА. Случаи заболевания регистрируются среди лиц, работающих в контакте с органической пылью (растительной, животного происхождения), лабораторными животными, протеолитическими ферментами и детергентами (от 4,5 до 13,8 на 100 работающих). Среди пекарей, кондитеров, булочников регистрируется заболевание у 3,2- 5,9 человек на 100 работающих. В последние десятилетия значительно растет число медицинских работников, заболевших бронхиальной астмой от аллергенов латекса, присутствующих в перчатках и других предметах, изготовленных из натурального каучука

(от 1,5 до 9,0 случаев на 100 раб.), а также от антибиотиков и других веществ сенсibilизирующего свойства [44- 48].

Сообщается о 1,8- 3,9 -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 [26-28].

Частота случаев астмы, агgravированной условиями труда, в структуре производственно обусловленной астмы достигает 13% - 58%, по данным разных авторов [33-35,36]. Данная форма БА чаще диагностируется при условии некачественного проведения ПМО при поступлении на работу.

1.4 Кодирование по МКБ 10 «Профессиональная бронхиальная астма»

J45 Астма

Астма с преобладанием аллергического

J45.0 компонента

J45.1 Неаллергическая астма

Смешанная

J45.8 астма

Астма

J45.9 неуточненная

J46 Астматическое состояние [status asthmaticus]

1.5 Классификация

Различают следующие формы ПБА

1) аллергическую, иммуноглобулин Е(Ig)Е-обусловленную астму с латентным периодом сенсibilизации;

2) неимунную или ирритантную астму с коротким сроком развития болезни от начала контакта с агентом, развившийся вследствие ингаляции токсических аэрозолей;

3) смешанную астму с выделением (верификацией) ведущего патогенетического механизма, от воздействия аллергенов и ирритантов

Более широкое определение «астмы на рабочем месте» включает в себя все случаи, когда имеет место какая-либо причинно-следственная связь между симптомами астмы и условиями труда. При этом к «астме на рабочем месте», помимо истинной профессиональной астмы, относят также «астму, агgravированную условиями труда».

Последняя представляет собой ухудшение течения ранее существовавшей астмы, вызванное определенными факторами производственной среды, исключая влияния раздражителей, встречающихся вне рабочего места. Наиболее типичным является ухудшение течения ранее существовавшей астмы при экспозиции низкомолекулярных веществ или ирритантов (промышленных токсических веществ раздражающего действия, не обладающих сенсibilизирующим свойством) [76]

ДИАГНОСТИКА

Ранние признаки профессиональной ПБА.

Верификация бронхиальной астмы, согласно общепринятым критериям, а затем — определение ее связи с профессией

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия профессиональной астмы:

Ранние признаки.

Наличие более одного из следующих симптомов: хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях:

ухудшения симптомов во время выполнения профессиональной деятельности и контакта с промышленными индукторами и триггерами (положительный симптом экспозиции и элиминации, симптом реэкспозиции) ;

Возможное усиление симптомов при физической нагрузке, вследствие воздействия неспецифических раздражителей физической нагрузки, и холодного воздуха; возникновения симптомов после приема аспирина или бета-блокаторов.

- Наличие аллергических заболеваний в анамнезе;
- Наличие астмы и/или atopических заболеваний у родственников;
- Часто распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки;
- Снижение показателей пиковой скорости выдоха или объема форсированного выдоха за 1 секунду (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами;

2.1 Жалобы, анамнез и профанамнез

Простое наличие симптомов астмы является высокочувствительным, но неспецифичным признаком. Вопросники по выявлению симптома элиминации (наличию уменьшения выраженности хрипов и/или затруднения дыхания при отсутствии на работе или в отпускной период), также имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность (уровень доказательности С. Рекомендуется оценка симптомов у больных ПБА с помощью стандартных анкет ACT, ASQ [67]

- усиление симптомов заболевания или их проявление только на работе;
- отсутствие симптомов в выходные дни или в отпускной период;
- регулярное проявление астматических реакций во время рабочей смены;
- нарастание симптомов к концу рабочей недели;
- улучшение самочувствия, вплоть до полного исчезновения симптомов, при элиминации АГ

Сложнее распознать профессиональный генез астмы при воздействии комплекса факторов, среди которых есть вещества с неизвестными свойствами. В этих случаях необходимо тщательное изучение профессионального анамнеза, клинической картины заболевания и динамики симптомов в сопоставлении с характером выполняемых работ [40-43,66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Причинно-следственная связь БА с профессией устанавливается на основании комплекса санитарно-гигиенических, клинико-лабораторных, функциональных, аллергологических исследований, включает обязательный анализ:

1. Профмаршрута, документально подтвержденного достаточного стажа работы в соответствующих условиях
2. Данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда с указанием количественного и качественного содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны, документально подтвержденного факта экспозиции этиопатогенетического фактора риска на рабочем месте
3. Жалоб
4. Анамнеза: положительных симптомов экспозиции, элиминации и реэкспозиции. Важным критерием, для установления связи заболевания с профессией является документально подтвержденное возникновение заболевания в период работы. [55,58,70,74]
5. Результаты предварительных и периодических медицинских осмотров

Комментарии. Наличие жалоб и их характер можно определить с помощью анкетного скрининга по специализированному опроснику в процессе проведения периодического медицинских осмотра или при обращении пациента к врачу[1,3,12,14,22,48,65].

2.1.1. Профессиональный стаж (профмаршрут).

Длительность периода между первым контактом с аллергеном и дебютом заболевания может варьировать в зависимости от этиологического фактора, условий труда и реактивности организма от 1 года до десятков лет. Формирование ПБА у мало стажированных работников чаще обусловлено генетической предрасположенностью с указанием на атопию в анамнезе, или некачественным проведением медицинских осмотров

Комментарии: Вопросники по выявлению симптомов астмы, выраженность которых уменьшается вне работы (хрипы и/или одышка), имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность для диагностики производственно обусловленного заболевания в условиях клиники .[23,27,37]/

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

2.2 Физикальное обследование Ранние признаки формирования ПБА

При обследовании работника с подозрением на ПА для выявления наиболее ранних признаков следует обращать внимание не только на симптомы, связанные с нарушением бронхиальной проходимости (заложенность в груди, приступообразная экспираторная одышка, свистящее дыхание), но и состояние верхних дыхательных путей, глаз и кожных покровов. Наличие аллергического ринита, также аллергических заболеваний кожи, глаз повышают 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 веществ ВМ [34] . 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.

При проведении периодических медицинских осмотров врачу следует обратить внимание на симптомы, которые могут являться предвестниками ПБА:

- водянистый насморк или заложенность носа;
- зуд и покраснение глаз, слезотечение;
- першение и саднение в горле, осиплость голоса;
- сухой раздражающий кашель(чаще постоянный), не связанный с переохлаждением или вирусной инфекцией;
- приступообразный кашель во время работы (контакт с АГ или раздражающими аэрозолями); - крапивница или другие проявления аллергических реакций со стороны кожных покровов;
- латентное (бессимптомное) снижение ОФВ1 и/или ПСВ, не связанное с простудным фактором или вирусной инфекцией;
- выслушивание сухих свистящих хрипов в легких без жалоб и сопутствующих признаков заболевания.

Часто симптомы со стороны верхних дыхательных путей, глаз и кожи опережают появление первых признаков астмы, особенно в случае воздействия веществ ВММ.

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. Дебютом ПБА являются симптомы, связанные с нарушением бронхиальной проходимости: заложенность в груди, приступообразная экспираторная одышка, свистящее дыхание. В начале болезни симптомы появляются на работе и исчезают вне контакта с АГ. Однако результаты осмотра больного интермиттирующей, а в ряде случаев и лёгкой персистирующей астмой вне воздействия вредных факторов могут не отличаться от таковых у здоровых лиц. Поэтому необходимы динамические обследования в период экспозиции и элиминации производственных АГ, а именно: в ближайшие часы после работы, в конце рабочей недели и после выходных.

Следует иметь в виду, что при длительном сроке заболевания, охватывающем несколько лет, специфические черты профессиональной астмы, а именно: синдром экспозиции и элиминации, стираются [14- 16, 28-32-35,46-48].

2.3 Аллергологическая лабораторная диагностика:

2.3.1.Кожные диагностические пробы (прик-тесты). Проводятся по стандартным методикам врачом аллергологом-иммунологом. Включают общепринятые тесты для исключения пищевой, пыльцовой, бытовой аллергии.

2.3.1.1.Определение уровня общего и специфического IgE в крови.

Серологические исследования являются чувствительными для обнаружения общих и специфических IgE и сенсибилизации организма предполагаемым профессиональным аллергенам, АГ, преимущественно ВМ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Комментарии. Указанные тесты неспецифичны для диагностики собственно бронхиальной астмы и менее чувствительны в определении заболевания, вызванного НМ веществами.

Относительная чувствительность и специфичность серологических исследований по обнаружению специфического IgE и IgG к профессиональным аллергенам зависит от характеристики антител и наличия гаптен-конъюгатов. Наличие специфических антител и положительные прик-тесты не могут служить окончательным подтверждением профессиональной астмы, а также не являются свидетельством того, что именно этот АГ вызвал ее развитие (уровень доказательности С) [57,71-74].

2.3.2.Определение количества эозинофилов в периферической крови и мокроте необходимо для определения фенотипа БА.

Одним из методов диагностики атопической астмы и/или обострения БА, вызванной агентами ВМ, является подсчет количества эозинофилов в периферической крови и мокроте. Более информативным для профессиональной астмы служит определение эозинофилов в динамике экспозиции и элиминации АГ.[8,15,55,60,73].

(Уровень убедительности рекомендаций В) (уровень достоверности доказательств -2)

2.4 Инструментальная диагностика

2.4.1. Спирометрия.

Ранние признаки. Наличие астмы профессионального генеза должно быть заподозрено у всех работников с выявленным ограничением скорости воздушного потока. Результаты спирометрических тестов при астме могут быть в норме ($ОФВ_1 \geq 80\%$) вне рабочего места (элиминация симптомов), что не исключает диагноз ПБА и требует дальнейшего обследования для уточнения роли профессиональных факторов в развитии заболевания.

При этом наиболее простым и доступным методом являются повторные измерения пиковой скорости на выдохе (ПСВ). По заключениям большинства измерения легочной функции до и после рабочей смены могут иметь высокую специфичность и средней степени чувствительность при диагностике профессиональной астмы исследователей [3,4,7,12,15-17, 32],

(Уровень убедительности рекомендаций В) (уровень достоверности доказательств -2)

2.4.2.Мониторирование пиковой скорости на выдохе.

После установления диагноза БА или выявления НГРБ необходимы дополнительные серийные измерения ПСВ с помощью портативного метода пикфлоуметрии. Пациенты должны вести дневник. Исследования желательно проводить в динамике рабочего времени (не менее 2–3 измерений) на протяжении 2–4 недель с повторным измерением после 3–4-недельного перерыва в работе. При наличии ПА коэффициент разброса показателей ПСВ в динамике экспозиции и элиминации АГ достигает достоверных значений ($РС=20\%$).

Ранние признаки/ 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 недель с повторным измерением после 3–4-недельного перерыва в работе. При наличии ПБА коэффициент разброса показателей ПСВ в динамике экспозиции и элиминации АГ достигает достоверных значений (РС=20%).

Наиболее высокие значения чувствительности и специфичности мониторингирования ПСВ достигаются при проведении не менее 4х измерений в сутки.

Оптимальное соотношение «чувствительность/специфичность» достигается при проведении 3х-дневных измерений ПСВ в течение 3 рабочих дней на протяжении по крайней мере 3 недель.

В зависимости от качества проведения мониторингирования ПСВ, чувствительность и специфичность данного исследования могут быть достаточны высоки для диагностики профессиональной астмы (уровень доказательности А) (уровень достоверности доказательств-1) [32,64,68,70]

Комментарии

Мониторинг ПСВ не позволяет дифференцировать профессиональную и производственно обусловленную (агравированную) астму. Измерения легочной функции до и после рабочей смены мало информативны в тех случаях, когда имеют место либо «поздний» иммунный ответ на производственный АГ, либо пролонгированный бронхоспазм, продолжающийся до начала следующей смены [1,27,32,68]. Наиболее высокие значения чувствительности и специфичности мониторингирования ПСВ достигаются при проведении не менее 4х измерений в сутки.

Оптимальное соотношение «чувствительность/специфичность» достигается при проведении 3х-дневных измерений ПСВ в течение 3 рабочих дней на протяжении по крайней мере 3 недель.

(Уровень доказательности А) (уровень достоверности доказательств-1).

Комментарии. Мониторингирование носит рекомендательный характер, так как проводится работником самостоятельно вне медицинской организации. Гиперчувствительность дыхательных путей, как правило, регистрируется при максимальной экспозиции аллергена, в то время как в период его элиминации нивелируется. специфичность данного исследования могут быть достаточны высоки для диагностики профессиональной астмы

2.5. Дополнительная (специфическая) диагностика

2.5.1. Специфический бронхопровокационный тест

Специфический ингаляционный провокационный тест (СБПТ) считается самым информативным в диагностике ПА, его применение возможно только в условиях специализированного стационара в специализированных (аллергологических) центрах с учетом стандартизованных требований к аллергологическим кабинетам из-за опасности серьезных осложнений. Необходимость в проведении теста может возникнуть в следующих ситуациях:

- для идентификации основного причинного фактора среди других экспонированных субстанций;
- в случаях, когда все предыдущие методы обследования дали сомнительный результат [3,40-41,69, 70].

2.5.2 Реэкспозиция на рабочем месте

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 ОФВ1 и/или ПСВ. Снижение показателей в пределах 20% от базисных величин будут свидетельствовать в пользу профессионального генеза БА. Ответная реакция на экспозицию производственного АГ может быть неоднозначной. Различают 4 типа ответа: 1) ухудшение симптоматики заболевания и показателей ОФВ1 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 3х - дневного отдыха; 4) максимальное ухудшение в понедельник с постепенным улучшением (или даже восстановлением) к концу недели – «синдром понедельника» [3,4,7,12.15-17] .

2.5.3. Методы оценки воспаления дыхательных путей с помощью измерений концентрации оксида азота (П) в выдыхаемом воздухе могут быть рекомендованы только для научных исследований.

Роль концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}) при диагностике профессиональной астмы не установлена (уровень доказательности С). Нормальные уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе не исключают диагноз профессиональной бронхиальной астмы.

Метод может использоваться как дополнительный , не обязательный так как не выявляет специфичности к этиопатогенетическим факторам

2.6 Алгоритм диагностики ПБА

Диагностический алгоритм при профессиональной астме состоит из двух этапов: 1) верификация диагноза бронхиальной астмы; 2) установление причинно-следственной связи между бронхиальной астмой и условиями труда (см. приложение)

Врач должен иметь в виду возможность наличия профессионального характера бронхиальной астмы у всех работающих в контакте с аллергенами и ирритантами. Поэтому при сборе анамнеза обязательной является оценка профессионального маршрута: имеется ли контакт с аллергенами, индукторами или триггерами астмы на рабочем месте; длительность профессионального стажа; процент контакта с фактором в течение рабочего дня. Затем следует оценить наличие типичных клинических проявлений профессиональной астмы. Рекомендуется оценка симптомов у больных ПБА с помощью стандартных анкет АСТ, ASQ [67]. При подозрении на профессиональный характер заболевания пациент незамедлительно направляется на консультацию к врачу профпатологу

Для профессиональной бронхиальной астмы характерно наличие всех следующих симптомов:

1. усиление симптомов заболевания или их проявление только на работе (симптом экспозиции);
2. купирование симптомов в выходные дни или в отпускной период (симптом элиминации);
3. возобновление симптомов заболевания или их проявление на работе после выхода из отпуска или выходных дней (симптом понедельника)

При прогрессировании процесса возможны следующие симптомы:

1. регулярное проявление симптомов после рабочей смены;
2. нарастание симптомов к концу рабочей недели;
3. улучшение самочувствия, вплоть до полного исчезновения симптомов, при смене характера выполняемой работы (прекращение контакта с причинными агентами) (симптом элиминации).

Дальнейшее обследование должно включать диагностические методы, описанные выше. Схема обследования должна позволить ответить на вопрос о связи бронхиальной астмы с условиями труда.

Определение степени тяжести профессиональной бронхиальной астмы проводится согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике бронхиальной астмы 2016 г.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Цель лечения ПБА:

- 1) достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием в течение длительного периода времени с учетом безопасности терапии при рациональном трудоустройстве больного вне контакта с этиологическим фактором;
- 2) исключить возможность профессионального контакта больного с аллергенами и irritants;
- 3) предотвратить возможные обострения и снижение физической активности; 4) предупредить осложнения и потерю трудоспособности.

Классификация тяжести ПА у пациентов, получающих лечение, основана на наименьшем объеме терапии, который требуется для поддержания контроля над течением заболевания. Интермиттирующая и Легкая персистирующая ПБА поддаются контролю при отстранении больного от контакта с профессиональными факторами. При необходимости

Комментарии: Использование валидированных анкет позволяет объективизировать тяжесть ощущений больного и оценить динамику симптомов во времени. Оценка влияет на выбор терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Используется небольшой объеме терапии (низкие дозы ИГКС, антилейкотриеновые препараты или кромоны). Тяжелая БА – это БА, для контроля которой необходим большой объем терапии (например, ступень 4 - 5 (Рис 4), или БА, контроля которой достичь не удастся, несмотря на большой объем терапии

3.1. Понятие о контроле над профессиональной бронхиальной астмой

- Увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля над астмой и необходимость пересмотра терапии, а также отстранение от контакта с индукторами и триггерами заболевания.
- Если текущая терапия не обеспечивает контроля над ПА, необходимо увеличивать объем терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения контроля.
- В случае достижения частичного контроля над ПА следует рассмотреть возможность увеличения объема терапии с учетом наличия более эффективных подходов к лечению, их безопасности, стоимости и удовлетворенности пациента достигнутым уровнем контроля.
- При сохранении контроля над ПА в течение 3 месяцев и более возможно уменьшение объема поддерживающей терапии с обязательным измерением ПСВ в динамике экспозиции и элиминации профессиональных агентов.

3.1.1. Ступенчатая терапия профессиональной бронхиальной астмы (основана на ступенчатой терапии БА любого генеза – GINA, 2016) [67],

- Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности (Рис.4).
- У большинства больных с симптомами персистирующей БА, не получавших терапии, следует начинать лечение со ступени 2. Если симптомы БА при первичном осмотре указывают на отсутствие контроля, лечение необходимо начинать со ступени 3.
- Если лечение неэффективно или ответ на него недостаточен, проверьте технику ингаляции, соблюдение назначений, уточните диагноз и оцените условия его труда.

- Обучение пациента и контроль над факторами профессиональной среды (экспозицией веществ сенсibilизирующего действия) являются важными составляющими эффективной терапии.
- Перед принятием решения, какой препарат снижать первым и с какой скоростью, должны быть приняты во внимание тяжесть астмы, побочные эффекты лечения, продолжительность приема текущей дозы, достигнутый положительный эффект и предпочтения пациента.
- Снижение дозы ингаляционных стероидов должно быть медленным в связи с опасностью развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца, примерно от 25% до 50%.

3.2. Лечение обострений ПА проводится по общепринятым российским клиническим рекомендациям.

- Необходимо постоянно наблюдать и осуществлять контроль за пациентами, у которых в анамнезе были тяжелые или крайне тяжелые обострения астмы, а также за пациентами с нестабильным течением заболевания у пульмонолога по месту жительства 1 раз в 2 недели
- Профпатологи обязаны не менее 2 раз в год осуществлять контроль за пациентами.

3.2.1. Терапия обострений астмы осуществляется согласно медицинским стандартам или клиническим рекомендациям

Успех от проводимой терапии больного с ПА во многом определяется продолжением / прекращением воздействия неблагоприятных производственных факторов. Эффективность лечения может быть достигнута только при отстранении больного от дальнейшего контакта с индукторами и триггерами астмы.

РЕАБИЛИТАЦИЯ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

4.1. Тактика ведения и экспертиза профессиональной пригодности больных профессиональной астмой

- 1) Прекращение контакта с производственными аллергенами, продолжающийся контакт с веществом, являющимся причиной астмы, скорее всего, способствует персистенции симптомов астмы, повышенного уровня НГРБ, а также к ускоренному снижению ОФВ1, по сравнению полной элиминацией этиологического фактора (т.е. постоянным переводом на другую работу) (уровень доказательности В) (уровень достоверности доказательств-2).
- 2) Постоянный перевод на работу вне контакта с причинным фактором заболевания обеспечивает купирование симптомов и восстановление уровня НГРБ менее чем у одной трети пациентов (уровень доказательности А) (уровень достоверности доказательств-1).
- 3) В настоящее время недостаточно доказательств того, что ингаляционные кортикостероиды и пролонгированные b2-агонисты способны предотвратить прогрессирование астмы у субъектов, которые по-прежнему подвергаются воздействию этиологического фактора, вызвавшего у них развитие профессиональной астмы (уровень доказательности С).
- 4) Снижение концентрации аллергенов и раздражителей в воздухе рабочей зоны может привести к уменьшению или купированию симптомов астмы и НГРБ, в то время как существуют ограниченный объем доказательств того, что этот подход является менее эффективным, чем полное прекращение контакта с этиологическим фактором астмы (уровень доказательности В) (уровень достоверности доказательств-2).
- 5) 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 (уровень доказательности В) (уровень достоверности доказательств-2).

4.2. Факторы для выявления лиц, имеющих высокий профессиональный риск развития астмы, связанной с работой

- 1) Работники, ранее уже sensibilized к аллергену, в контакте с которым они будут работать, имеют повышенный риск развития профессиональной астмы или повышенной НГРБ вскоре после начала работы (уровень доказательности А) (уровень достоверности доказательств-1).
- 2) Специфическая сенсibilization может быть оценена на предварительном медицинском осмотре с помощью кожного прик-теста с профессиональным аллергеном и определения уровня специфического IgE (уровень доказательности А) (уровень достоверности доказательств-1).
- 3) Положительная прогностическая ценность результатов обследования на атопию недостаточно значима для прогнозирования развития будущей сенсibilization к профессиональным аллергенам, профессиональной аллергии или астмы (уровень доказательности А) (уровень достоверности доказательств-1).
- 4) Кожные прик-тесты со стандартизованными высококачественными экстрактами аллергенов являются подходящим методом скрининга для определения сенсibilization к профессиональным аллергенам у работников, имеющих контакт с высокомолекулярными соединениями (аллергены лабораторных животных, латекс, ферменты, мука) (уровень доказательности А).
- 5) Использование вопросников позволяет отделить работников с низким уровнем профессионального риска, не нуждающихся в дополнительном обследовании, от тех работников, которые нуждаются в проведении дополнительных исследований и организационных мероприятий (уровень доказательности С).
- 6) Положительная прогностическая ценность исследования НГРБ на предварительном и периодическом медицинском осмотре не является достаточной для использования метода в качестве инструмента прогнозирования развития профессиональной астмы (уровень доказательности В) (уровень достоверности доказательств-2).
- 7) Генетические маркеры, определенные при приеме на работу, не являются полезными для прогноза развития профессиональной астмы. Это связано с тем, что их связь с развитием заболевания, его симптомов или других признаков профессиональной астмы представляется слишком слабой (уровень доказательности С).
- 8) Сочетание различных методов исследования (вопросники, методы функциональной диагностики, иммунологические тесты и т.д.) может улучшить прогностическую ценность отдельных скрининговых методов (уровень доказательности А) (уровень достоверности доказательств-1).
- 9) Медицинский осмотр, включающий вопросники в сочетании с по меньшей мере одним из следующих методов исследования: выявление специфической сенсibilization, исследование НГРБ, кожный прик-тест, обследование в специализированном профпатологическом центре, позволяет обеспечить раннюю диагностику респираторных симптомов, связанных с работой, сенсibilization и профессиональной астмы (уровень доказательности В) (уровень достоверности доказательств-2).
- 10) Уровень заболеваемости профессиональной и производственно аггравированной астмой может снизиться после введения на предприятии программ медицинского наблюдения (уровень доказательности В) (уровень достоверности доказательств-2).
- 11) Медицинское наблюдение может сократить частоту развития стойкой утраты трудоспособности и социально-экономический ущерб (уровень доказательности С).
- 12) Диагностические модели, используемые в медицинских программах наблюдения за здоровьем работников, должны быть тщательно продуманы в зависимости от того, где и как они должны быть реализованы (уровень доказательности С).

Таблица 1. Критерии качества проведения медицинских осмотров

Предварительный (при приеме на работу) и периодические медицинские осмотры в рамках приказа № 302-Н от 12.04.2011 Минздравсоцразвития являются ключевым звеном в предупреждении развития профессиональной астмы, своевременном ее выявлении и профилактики потери трудоспособности больных.	1+++
Использование специализированных вопросников позволяет отделить работников с низким уровнем профессионального риска, от тех лиц, которые нуждаются в проведении дополнительных исследований и организационных мероприятий	1+
Работники с ранее установленным диагнозом бронхиальной астмы имеют повышенный риск ухудшения течения заболевания при контакте с производственными аэрозолями (астма, обостренная условиями труда) вплоть до потери трудоспособности, не должны иметь допуск к работе в аллергоопасном производстве	1+++
Указание в анамнезе на атопию не позволяет прогнозировать формирование в будущем сенсibilизации к профессиональным аллергенам, профессиональной аллергии или астмы, но увеличивает риск их развития	1+++
Сочетание различных методов исследования (анкетный скрининг, клинико-функциональная диагностика, иммунологические тесты и т.д.) повышает диагностическую ценность профилактического осмотра	1+++

Таблица 2. Тактика ведения больных и профилактика профессиональной астмы

Медикаментозное лечение ПА не способно предотвратить ее прогрессирование в случаях продолжения работы в контакте с причинным фактором	1+
Своевременный перевод на работу вне контакта с причинным фактором обеспечивает купирование симптомов ПА .	1+++
Снижение концентрации агентов в воздухе рабочей зоны может привести к уменьшению или купированию симптомов ПА. Однако этот подход менее эффективен, чем полное прекращения контакта с этиологическим фактором астмы	1++
Применение средств индивидуальной защиты органов дыхания от воздействия производственных аэрозолей может привести к улучшению течения астмы, но не к полному исчезновению респираторных симптомов и обструкции дыхательных путей	1++

4.5 Реабилитация пациентов с ПБА включает:

1) медицинскую реабилитацию (стационарное, амбулаторное, санаторно-курортное лечение и оздоровление в условиях профилактория, дома отдыха, пансионата, группы здоровья);

Применение средств индивидуальной защиты органов дыхания от воздействия производственных аэрозолей может привести к улучшению течения астмы, но не к полному исчезновению респираторных симптомов и обструкции дыхательных путей

2) социальную реабилитацию (материальная компенсация ущерба здоровью по группе инвалидности и проценту утраты профессиональной и общей трудоспособности, материальное обеспечение льгот профессиональных больных и др.);

3) трудовую реабилитацию (временное и постоянное рациональное трудоустройство, бесплатное обучение или переобучение новой профессии).

4.6 Показания для направления пациента с ПБА на бюро медико-социальной экспертизы

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 группы инвалидности по профессиональному заболеванию и процента общей и профессиональной утраты трудоспособности. Больной признается частично утратившим трудоспособность в своей профессии, нуждается в постоянном рациональном трудоустройстве.

Уровень убедительности рекомендаций А. (уровень достоверности доказательств-1) 4.7

Экспертиза профессиональной пригодности

Правилом при определении трудоспособности больных БА является следующее: наличие заболевания считается абсолютным противопоказанием к продолжению 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 ДН или легочно-сердечная недостаточность 2 - 3 степени.

4.8 Диспансерное наблюдение

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.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ПБА и предупреждение инвалидизации в трудоспособном возрасте заключается в следующих ключевых положениях: [37, 59]

- 1) полная элиминация аллергенов или раздражителей является наиболее простым и эффективным подходом к снижению бремени болезней, связанных с профессиональной аллергией и астмой (уровень доказательности В) (уровень достоверности доказательств-2);
- 2) уменьшение концентраций аллергенов или раздражителей на рабочем месте приведет к снижению заболеваемости ПА, учитывая зависимость «доза-эффект». (уровень доказательности В) (уровень достоверности доказательств-2);
- 3) замена веществ/предметов sensibilizing воздействия на безопасные, к примеру, медицинские перчатки из натурального латекса на виниловые и др., снижает уровень sensibilization и возникновения латекс-обусловленной астмы (уровень доказательности А) (уровень достоверности доказательств-1) ;
- 4) воздействие аллергенов на кожу может привести к развитию профессиональной sensibilization и астмы (уровень доказательности С);
- 5). обострения ПА могут быть вызваны многими факторами риска, помимо профессиональных, которые иногда называются триггерами; к их числу относятся бытовые аллергены, вирусные инфекции, аэрополлютанты окружающей среды и лекарственные препараты;
- 6). уменьшение воздействия на пациентов факторов риска (индукторов и триггеров) позволяет улучшить контроль над ПА и снизить потребность в лекарствах;
- 7). раннее выявление профессиональных sensibilizers и предупреждение любого последующего их воздействия на пациентов являются важными компонентами лечения профессиональной БА.;
- 8). использование средств индивидуальной защиты (респираторы, маски и др.) будет способствовать первичной профилактике профессиональной астмы, однако доказательства этого ограничены (уровень доказательности С).
- 9). в настоящее время существуют лишь небольшое количество мероприятий, которые можно рекомендовать для профилактики ПА, так как в развитии этого заболевания участвуют сложные и до конца не выясненные механизмы.

Таблица 3. Эффективность первичной и вторичной профилактики профессиональной астмы

	Результаты исследований	Рекомендации
Элиминация аллергена на рабочем месте	Данные об эффективности мероприятий по обеспечению гипоаллергенной рабочей зоны дыхания подтверждены исследованиями []	Имеются достаточные доказательства для рекомендаций. 1++
Поллютанты	Исследования показывают взаимосвязь между загрязнением воздуха (повышение концентрации озона, окислов азота, аэрозолей кислот и взвесей твердых частиц) и ухудшением течения ПА.	У пациентов с контролируемой ПА обычно отсутствует необходимость избегать неблагоприятных условий внешней среды. Больным с плохо контролируемой ПА рекомендуется воздержаться от интенсивной физической нагрузки в холодную погоду, при пониженной атмосферной влажности, высоком уровне загрязнения воздуха. (Уровень доказательности С) 2+
Иммунотерапия (специфическая иммунотерапия)	Необходимо большее число исследований для подтверждения роли иммунотерапии в профилактике развития ПА	В настоящее время нет оснований для рекомендаций
Ожирение	Исследования показывают взаимосвязь между увеличением массы тела и симптомами ПА	Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется снижение веса для улучшения состояния здоровья и течения ПА. (Уровень доказательности В) 1++
Отказ от курения	Исследования выявляют ассоциацию между курением и увеличением риска развития ПА	Имеются доказательства неблагоприятного влияния курения на риск развития ПА (Уровень доказательности С) 2+
Аллерген-специфическая иммунотерапия	Проведение специфической иммунотерапии положительно влияет на течение ПА, если выявлен главный АГ, как причинный фактор	Необходимость иммунотерапии должна рассматриваться при невозможности устранить экспозицию АГ на рабочем месте значимого аллергена (Уровень доказательности В) 1++

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогноз при профессиональной астме.

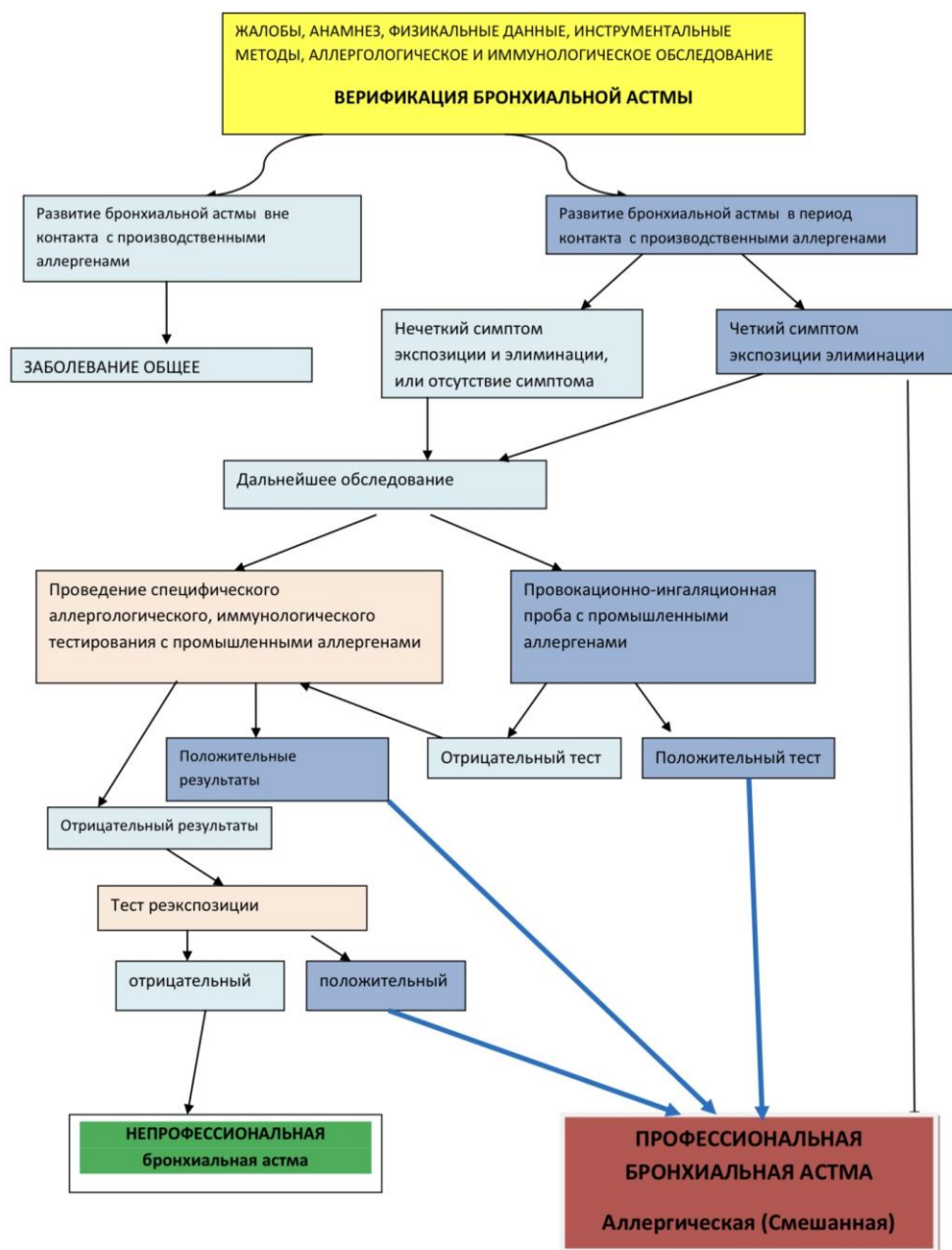
- 1) Низкие объемные показатели функции внешнего дыхания, высокая степень НГРБ либо астматический статус при проведении специфического бронхопровокационного теста, выявленные на момент постановки диагноза астмы, являются факторами риска неблагоприятного исхода заболевания (уровень доказательности В).
- 2) Длительный профессиональный стаж в контакте с индуктором ПБА после развития симптомов астмы связан с неблагоприятным исходом заболевания (уровень доказательности В).
- 3) Какая-либо связь между наличием атопии и неблагоприятным исходом профессиональной астмы отсутствует (уровень доказательности А).
- 4) Отказ от курения благоприятно сказывается на прогнозе заболевания. Курение во время диагностики астмы, по-видимому, не оказывает существенного влияния на прогноз (уровень доказательности В).
- 5) Доказательства влияния гендерных различий на исход заболевания противоречивы (уровень доказательности А).
- 6) Более старший возраст у пациентов связан с худшим прогнозом при профессиональной астме (уровень доказательности В).
- 7) Высокомолекулярные аллергены вызывают более высокую гиперреактивность бронхов по сравнению с низкомолекулярными аллергенами (уровень доказательности В).

Факторы риска (эндо- и экзогенные) неблагоприятного исхода:

Факторы риска (эндо- и экзогенные) неблагоприятного исхода:

Факторы риска неблагоприятного исхода при профессиональной астме на момент постановки диагноза: низкие показатели легочных объемов, высокая степень НГРБ либо астматический статус при проведении СПБТ	1++
Дальнейшее продолжение работы в контакте с агентом-индуктором ПА может привести к неблагоприятному исходу заболевания (потере профессиональной и общей трудоспособности)	1++
Отказ от курения благоприятен для прогноза ПА	1++
Исход профессиональной астмы не зависит от половых различий	1+++
Наличие сопутствующей ХОБЛ существенно ухудшает прогноз ПА	1+++

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА



ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ТАБЛИЦА 4. КЛАССИФИКАЦИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ

Сенсибилизирующие вещества (индукторы)		Вещества раздражающего действия (триггеры)
А) Высокомолекулярные	Б) Низкомолекулярные	Промышленные поллютанты (газы, пары, дым, аэрозоли токсических веществ)
Протеины или гликопротеины	Синтетические или природные органические вещества, металлы-аллергены	
Продукты животного, растительного и микробного происхождения, индуцирующие IgE-опосредованную аллергическую реакцию.	Низкомолекулярные вещества, после связывания с белками-конъюгатами индуцирующие аллергическую реакцию. Точный механизм процесса не изучен. В частности, участие IgE удается установить не всегда.	Провоцируют бронхokonстрикцию у лиц с гиперреактивностью дыхательных путей

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ТАБЛИЦА 5. КЛАССИФИКАЦИЯ ИНДУКТОРОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ

Сенсибилизирующие вещества			
Высокомолекулярные			Низкомолекулярные
Животного происхождения	Растительного происхождения	Микробного происхождения	
продукты жизнедеятельности млекопитающих (сельские, домашние и лабораторные животные), птиц (экскременты, пух, перо, яйца), членистоногих (насекомые), рыб, рептилий	зерно (пшеница, рожь, ячмень) мука, бобовые (соя, зеленый кофе, горчица), цветы, специи, травы, овощи, фрукты, натуральный каучуковый латекс, древесная пыль	споры и мицелий грибов, бактерии и продукты их жизнедеятельности (антибиотики, ферменты)	Синтетические соединения (изоцианаты, фталевый и триметиловый ангидрид, персульфаты и др.), формальдегид, металлы-аллергены (соли платины, кобальт, хром и никель, марганец, вольфрам, молибден, титан* Природные агенты (пикватиковая кислота, канифоль и др.)

* примечание: металлы – аллергены, помеченные значком «А» в законодательных документах.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ТАБЛИЦА 6. ПЕРЕЧЕНЬ ПРОИЗВОДСТВ, В КОТОРЫХ
ИМЕЕТСЯ КОНТАКТ С НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФАКТОРАМИ
РИСКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Животноводство	Шерсть, перхоть и эпидермис животных, мочевые белки, аммиак, индол, скатол, комбикорм
Растениеводство	Почвенно-зерновая пыль, удобрения, ядохимикаты
Птицеводство	Пух, перо, помет, корма
Хлебопекарное производство	Растительные белки, мучная пыль, кондитерские добавки, α -амилаза
Кондитерское производство	какао-бобы, кондитерские добавки
Пищевая промышленность	Кофейная и чайная пыль, какао-бобы, кондитерские добавки, специи, рыбная крошка, костная мука
Лесное хозяйство	Древесная пыль, древесные опилки, мхи и лишайники
Деревообрабатывающее производство	Древесная пыль, древесные опилки, пликатиновая кислота, лак, клей
Металлургия и металлообработка	Соли платины, ванадия, никеля, хрома, кобальта, бериллия, др. металлы-аллергены
Текстильная промышленность	Шерсть, хлопковая, льняная, пеньковая и другая волокнистая пыль, в т.ч. синтетические волокна
Электросварочные работы	Аэрозоли металлов и их оксиды (марганца, никеля, хрома и др.), фтористые соединения
Малярные работы	
Парикмахерские	Персульфат и другие химические вещества, входящие в состав парфюмерных и косметических средств
Дезинфекционные и клининговые работы	Хлорамин и другие хлорсодержащие органические вещества, формальдегид
Производство синтетического каучука	Латекс, формальдегид, этиленамид, фталевый ангидрид, каптакс
Производство пластмасс	Эпоксидная смола, гексаметилтетрамин, дифениламин, фталевый ангидрид, триэтиленгликоль
Производство синтетических моющих средств	Ферменты, биологические добавки, детергенты
Производство лаков, красок, клея, пластиков, фурнитуры мебели	Изоцианаты, формальдегид, полиуретаны, акрилаты, бисфенолы, хлорацетамид
Микробиологическая промышленность и научно-исследовательские лаборатории	Ферменты, белково-витаминные концентраты, грибы рода <i>Aspergillus</i> , <i>Penicilium</i> и др.
Медицинская промышленность	Латекс, синтетические каучуки, полимеры
Здравоохранение и фармацевтическая промышленность	Латекс, антибиотики, метилдопа, сальбутамол, циметидин, сульфатиазол

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВОК ДИАГНОЗА:

Диагноз профессиональной бронхиальной астмы должен быть сформулирован и обоснован по следующим критериям:

- 1) Этиология заболевания
- 2) Степень тяжести
- 3) Уровень контроля
- 4) Степень тяжести обострения и дыхательной недостаточности

Затем необходимо дать рекомендации по экспертизе степени утраты трудоспособности и определению объема реабилитационных мероприятий.

• I. Профессиональная бронхиальная астма, аллергическая форма (сенсibilизация к меху кролика, перу гусей) интермиттирующее течение, контролируемая, ремиссия, ДНО (заболевание профессиональное, установлено впервые).

Противопоказана работа в контакте с пылью, веществами сенсibilизирующего, раздражающего действия, в неблагоприятном микроклимате. Рекомендована консультация МСЭ для определения объема реабилитационных мероприятий.

II. Профессиональная бронхиальная астма, аллергическая (сенсibilизация к марганцу) и неаллергическая форма (контакт с раздражающими химическими веществами – диоксид азота, диоксид серы, оксид углерода), персистирующее течение средней тяжести, неконтролируемая, тяжелое обострение. Умеренная легочная гипертензия. ДН2 (заболевание профессиональное).

Противопоказана работа в контакте с пылью, веществами сенсibilизирующего, раздражающего действия, в неблагоприятном микроклимате, с физическими перегрузками. Рекомендована консультация МСЭ для решения вопроса о степени утраты трудоспособности и определения объема реабилитационных мероприятий.

III. Профессиональная бронхиальная астма, аллергическая и неаллергическая форма (контакт с комплексом производственных химических факторов сенсibilизирующего и раздражающего действия), персистирующее среднетяжелое течение, частично контролируемая, умеренное обострение, ДН1 (заболевание профессиональное, установлено впервые).

Противопоказана работа в контакте с пылью, веществами сенсibilизирующего, раздражающего действия, в неблагоприятном микроклимате, с физическими перегрузками. Рекомендована консультация МСЭ для решения вопроса о степени утраты трудоспособности и определения объема реабилитационных мероприятий.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6.

ПОРЯДОК УСТАНОВЛЕНИЯ СВЯЗИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРОФЕССИЕЙ (ИЗ ПОСТАНОВЛЕНИЯ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОТ 15.12.2000 N 967 (РЕД. ОТ 24.12.2014) "ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОЛОЖЕНИЯ О РАССЛЕДОВАНИИ И УЧЕТЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ")

При установлении предварительного диагноза - хроническое профессиональное заболевание (профессиональная бронхиальная астма) «извещение об установлении предварительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания» у работника в 3-дневный срок направляется в территориальный отдел Управления Роспотребнадзора, который в 2-недельный срок со дня получения извещения представляет в медицинскую организацию санитарно-гигиеническую характеристику условий труда работника.

Медицинская организация, установившая предварительный диагноз – профессиональная бронхиальная астма в течение месяца обязано направить пациента на амбулаторное или стационарное обследование в специализированное лечебно-профилактическое учреждение или его подразделение (центр профессиональной патологии, клинику или отдел профессиональных заболеваний медицинских научных организаций клинического профиля, далее именуется - центр профессиональной патологии) с представлением выписки из

медицинской карты амбулаторного и (или) стационарного больного, сведений о результатах предварительного (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров, санитарно-гигиенической характеристики условий труда, копии трудовой книжки. Центр профессиональной патологии на основании клинических данных состояния здоровья работника и представленных документов устанавливает заключительный диагноз - хроническое профессиональное заболевание (в том числе возникшее спустя длительный срок после прекращения работы в контакте с вредными веществами или производственными факторами), составляет медицинское заключение и в 3-дневный срок направляет извещение об установлении заключительного диагноза хронического профессионального заболевания (ПБА), его уточнении или отмене в территориальный отдел Управления Роспотребнадзора. Медицинское заключение о наличии профессионального заболевания выдается работнику, а также направляется страховщику и в медицинскую организацию, направившую пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. ТАБЛИЦА 7. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ

Характеристика	Иммунная ПБА		Не иммунная ПБА
	IgE - зависимая	IgE- независимая	Ирритативная (RADS)
Клиническая: срок появления первых симптомов от начала работы	Латентный период	Непродолжительный период	Короткий (менее 24 ч)
Тип ответной реакции на провокацию	Немедленный, двойной	Замедленный, двойной, атипичный	Не установлен
Эпидемиология: распространенность	Менее 5%	Более 5%	Не установлена
Предрасполагающие факторы	Атопия, курение	Не имеют значения	Не имеют значения
Гистопатология: Десквамация эпителия	++	++	+++
Субэпителиальный фиброз	++	++	+++
Утолщение базальной мембраны	++	++	++
Эозинофилы	+++	++	+/-
Лимфоциты	++	++	+/-

ПРИЛОЖЕНИЕ 8. ТАБЛИЦА 8. ТЕСТ ПО КОНТРОЛЬНОЙ АСТМОЙ (АСТ)

ТЕСТ

по контролю над астмой (АСТ™)

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

1 В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и впишите ее в квадратик справа. Постарайтесь честно отвечать на вопросы. Это поможет Вам и Вашему врачу подробно обсудить, как Вы справляетесь с астмой.

Этот тест поможет людям, страдающим астмой (пациентам от 12 лет и старше), оценить, насколько им удается контролировать свое заболевание.

В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, и обведите соответствующую ему цифру. Всего в тесте ПЯТЬ вопросов.

Чтобы подсчитать результат теста по контролю над астмой, сложите все цифры, соответствующие Вашим ответам. Обязательно обсудите результаты с Вашим врачом.

Проверьте страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

Вопрос 1

Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнить обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

Все время	1	Очень часто	2	Иногда	3	Редко	4	Никогда	5	
-----------	---	-------------	---	--------	---	-------	---	---------	---	--

Вопрос 2

Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

Чаше, чем раз в день	1	Раз в день	2	От 3 до 6 раз в неделю	3	Один или два раза в неделю	4	Ни разу	5	
----------------------	---	------------	---	------------------------	---	----------------------------	---	---------	---	--

Вопрос 3

Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы: (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

4 ночи в неделю или чаще	1	2-3 ночи в неделю	2	Раз в неделю	3	Один или два раза	4	Ни разу	5	
--------------------------	---	-------------------	---	--------------	---	-------------------	---	---------	---	--

Вопрос 4

Как часто за последние 2 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмолент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небул)?

3 раза в день или чаще	1	1 или 2 раза в день	2	2 или 3 раза в неделю	3	Один раз в неделю или реже	4	Ни разу	5	
------------------------	---	---------------------	---	-----------------------	---	----------------------------	---	---------	---	--

Вопрос 5

Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели?

Совершенно не удалось контролировать	1	Плохо удалось контролировать	2	В некоторой степени удалось контролировать	3	Хорошо удалось контролировать	4	Полностью удалось контролировать	5	
--------------------------------------	---	------------------------------	---	--	---	-------------------------------	---	----------------------------------	---	--

2 Сложите баллы и запишите полученный результат.

3 Проверьте страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

ИТОГО

© 2002 год компания Sanofi-Sintelabo, Inc. All rights reserved. Астма — это болезнь. АСТ — это контроль. Sanofi-Sintelabo, Inc. All rights reserved.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, Rooyackers J, Schlunssen V, Vandenplas O, et al: Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012, 39(3):529–545.
2. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G: American Thoracic Society Statement Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167(5):787–797.
3. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI: Asthma in the workplace and related conditions. 3rd edition. New York: Taylor & Francis; 2006
4. Nicholson PJ, Cullinan P, Burge PS, Boyle C: Occupational asthma: Prevention, identification & management: Systematic review & recommendations. London: British Occupational Health Research Foundation; 2010. [http://www.bohrf.org.uk/downloads/Occupational Asthma EvidenceReview-Mar 2010.pdf](http://www.bohrf.org.uk/downloads/Occupational%20Asthma%20Evidence%20Review-Mar%202010.pdf).
5. Becklake MR, Malo J-L, Chan-Yeung MY: Epidemiological approaches in occupational asthma. In *Asthma in the workplace*. 3rd edition. Edited by Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI. New York, London: Taylor & Francis Group; 2006:37–8.
6. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemiere C, Martin J, Tarlo SM, Vandenplas O, Toren K: An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184(3):368–378.
7. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J-L, et al: Definition and classification of asthma . *Asthma in the Workplace*. New York, Marcel Dekker, 1999: 1–8.
8. Pepys J., Jenkin P.A., Festenstein G.H., Gregory P.J., Lacey M.E., Skinner F.A. Thermophilic actinomycetes as a source of «farmer's lung» antigens. *Lancet*. — 1963. — No 2. — P. 607–611.
9. Pepys J. Occupational asthma, review of present clinical and immunologic status. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 179-185
10. Parkes WR: Occupational asthma (including Byssinosis). *Occupational Lung Disorders*., 2nd edition . London, Butterworth. 1982: 415-453
11. Parkes W.R. *Occupational Lung Disorders*. — London, Butterworths, 1982. — P. 415–453.
12. Mapp C.E, Saetta M., Maestrelli P., Fabbri L. Occupational asthma / In Mapp CE (ed): *European Respiratory Monographs, Vol 4: Occupational Lung Disorders (Monograph 11)*. Sheffield.UK: European Respiratory Society. — 1999. — P. 255–285.
13. Meredith S.K., Taylor V.M., McDonald J.C. : Occupational respiratory diseases in the United Kingdom in 1989: A report to British Thoracic Society and Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br. J. Ind. med.* 1991 (48) : 292–298.
14. Bardana E.J. MD, Montanaro A. MD, O, Hollaren M.T. MD :Occupational Asthma. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1992: 286-32
15. Brooks S.M. Occupational asthma. In: Weiss E.B., Segal M.S., Stein M., eds. *Bronchial Asthma*. — Boston, Little Brown, 1985. — P. 461–469.
16. Tarlo S.M., Broder I: Irritant – induced occupational asthma. *Chest* 1989, 96: 297- 300.
17. Vandenplas O., J-L Malo. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur. Resp. J.* — 2003. — No 21. — P. 706–712.
18. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985, 88(3):376–384.
19. Conrad E, Lo W, de Boisblanc BP, Shellito JE: Reactive airways dysfunction syndrome after exposure to dinitrogen tetroxide. *South Med J* 1998, 91(4):338–341
20. Chan-Yeung M, Malo JL: Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994, 7(2):346–371.
21. Malo J.L, Cartier A. Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin // *Thorax*. — 1988. — No 43. — P. 371–377.

22. Susan Hovmand Lysdal, Holger Mosbech, Jean Duus Johansen. Asthma and Respiratory Symptoms among Hairdressers in Denmark: Results from a Register Based Questionnaire Study. *Am. J. of Ind. Med.* 2014, 57:1368-1376
23. N. Taylor A.J.: Non – malignant diseases. Asthma. *Epidemiology of Work-Related Diseases*. London, BMJ Publishing Group, 1995: 117–143.
24. Peterson EL: Work-related asthma and implications for the general public. *Environ Health Perspect* 2002, 110(Suppl 4):569–57
25. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, Radon K, Toren K, Alliksoo A, Benke G, et al: Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007, 370(9584):336–341.
26. Fernandez-Nieto M, Quirce S, Sastre J: Occupational asthma in industry. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006, 34(5):212–223.
27. Becklake M.R: Occupational asthma: epidemiology and surveillance. *Chest*. 1990(98): 165–179.
28. Sallie B., McDonald J.C. Inhalation accidents reported to the SWORD surveillance project 1990- 1993. *Ann. Occup. Hyg.* — 1996. — No 40. — P. 211–240.
29. Conteras G., Rousseau R., Chan-Yeung M / Short report: Occupational respiratory diseases in British Columbia // *Occup. Environ. Med.* — 1994. — No 51. — P. 710–712.
30. Tarlo S.M., Broder I. Irritant – induced occupational asthma // *Chest*. — 1989. — No 96. — P. 297-300
31. Артемова Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Комарова С.Г., Петрыкина М.В., Помыканова Ю.С. «Актуальные аспекты современных форм профессиональной бронхиальной астмы»/ «Медицина труда и промышленная экология» — М., — 2014. — No 7 — С.19-24.
32. Ожиганова В.Н. Современные методы диагностики профессиональной бронхиальной астмы химической этимологии / Профессиональные заболевания органов дыхания / Под ред. А.М. Монаенковой. — М., 1984. — С. 162–167.
33. Краснюк Е.П. Россинская Л.Н. Профессиональные заболевания бронхолегочного аппарата у работников сельского хозяйства / Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства. — Киев, 1983. — С. 196-207.
34. Монаенкова А.М., Ожиганова В.Н. Бронхиальная астма / Руководство по профессиональным заболеваниям / Под ред. Измерова Н.Ф. — М., 1983. — Т. 2. — С. 319–329.
35. Эглите М.Э. Бронхиальная астма и астматический бронхит / Аллергические заболевания у птицеводов. — Рига: Зинатне, 1990. — С. 67–86.
36. Спирин В.Г., Величковский Б.Т., Васильева О.С. Профессиональная бронхиальная астма. / Гигиена труда и профессиональные заболевания органов дыхания у работников животноводства и кормопроизводства. — Саратов, 2002. — С. 111–124.
37. Venables K.M. Epidemiology and prevention of occupational asthma // *Br. J. Ind. Med.* — 1987. — No 44. — P.73–75.
38. Seguin P., Allard A., Cartier A., Malo J.L. Prevalence of occupational asthma in spray painters exposed to several types of isocyanates, including polymethylene polyphenylisocyanates. *J. Occup. Med.* — 1987. — No 29. — P. 340–344.
39. Burge P.S., Edge G., Hawkins R, White V. et al. Occupational asthma in a factory making flux-cored solder containing colophony. *Thorax*. — 1981. — No 36. — P. 828–834.
40. Baur X. Allergien in Backgewerbe. *Allergologie*. — 1993. — No 16. — P. 245.
41. Smith TA, Lumley KPS, Hui EHK. Allergy to flour and fungal amylase in bakery workers. *Occup. Med.* — 1997. — No 47. — P. 21–24.
42. Brisman J., Jarvholm B.G. Occurrence of self – reported asthma among Swedish bakers. *Scand. J. Work Environ. Health*. — 1995. — No 21. — P. 437–493.
43. Donham K., Haglund P., Petersen Y., Rylander R. et al. Environmental and health studies of farm workers in Swedish swine confinement buildings. *Br. J. Ind. Med.* — 1989. — No 46. — P. 3–37.

44. Kipen HM, Blume R, Hutt D: Asthma experience in an occupational and environmental medicine clinic. Low-dose reactive airways dysfunction syndrome. *J Occup Med* 1994, 36(10):1133–11326.
45. Vandenplas O., Delwiche J.P. et al. Occupational asthma to latex and amoxicillin. *Allergy*. — 1997. — No 52. — P. 1147–1149.
46. Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З. Латексная аллергия. Пульмонология. — 2002. — No 2. — С. 93–100.
47. Chuchalin A., Vasilyeva O., Kazakova G., Batyn S. Asthma caused by natural rubber latex. *Eur. Resp. J. Abstracts*. — 2000. — V. 16. — suppl. 31. — P. 522
48. Nemery B. Occupational asthma for the clinician // *Breathe*. — 2004. — V. 1 — No 1. — P. 25– 32.
49. Dytkevicz MS: Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123(3):519–528. quiz 529–530.
50. Sastre J, Vandenplas O, Park HS: Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003, 22(2):364–373.
51. Postma DS, Boezen HM: Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004, 126(2 Suppl):96S–104S. discussion 159S–161S
52. Jones M.G., Nielsen J., Welch J., et al. Association of HLA-DQ5 and HLA-DR1 with sensitization to organic acid anhydrides. *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — No 34. — P. 812–816.
53. Newman-Taylor A., Cullinan P., Lympay P.A., et al. Interaction of HLA phenotype and exposure intensity in sensitisation to complex platinum salts. *Am. J Respir. Crit. Care Med*. — 1999. — No 160. — P. 435–438.
54. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коляскина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования бронхиальной астмы мясоупаковщиков. *Пульмонология*. — 2012, No 3, с. 39–45
55. Matheson J.M., Johnson V.J., Vallyathan V., Luster M.I. Exposure and immunological determinants in a murine model for toluene diisocyanate (TDI) asthma. *Toxicol. Sci.*, 2005/ in press. 6
56. Wisnewski A.V., Herrick C.A., Liu Q., et al Human gamma/delta T-cell proliferation and IFN-gamma production induced by hexamethylene diisocyanate. *J. Allergy Clin. Immunol*. — 2003. — No 112. — P. 538–546.
57. Gautrin D., Infante – Rivard C., Dao TV, et al. Specific IgE- dependent sensitization , atopy and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein – derived agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 1997. — No 155. — P. 1841–1847.
58. Burge SP, Moore VC, Robertson AS: Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *OccupMed (Lond)* 2012, 62(2):129–133.
59. Chan-Yeung M, Lam S, Kennedy SM, Frew AJ: Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149(6):1676–1680
60. Maestrelli P., Del Prete G.F., De Carli M, et al. CD-8 T-cells production of interleukin-5 and interferon-gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scand. J. Work Environ Health*. — 1994. — No 20. — P. 376–381.
61. Quirce S. Fernandez-Nieto M., de Miguel J., Sastre J. Chronic cough due to latex - induced eosinophilic bronchitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. — 2001. — No 108. — P. 143–145.
62. Barnard C.G., Mc Bride D.I., Firth H.M., Herbison G.P. Assessing individual employee risk factors for occupational asthma in primary aluminum smelting. *Occup. Environ. Med*. — 2004. — No 61. — P. 604–608
63. Merchant J.A., Bernstein I.L., Pickering A. Cotton and other textile dusts Asthma in the Workplace. New York. Marcel Dekker, 1999. — P. 595–616.
64. Kern D.G. Outbreak of reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am. Rev. Respir. Dis*. — 1991. — No 144. — P. 1058–1064.

65. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D: Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008, 134:1–41.
66. Lemiere C, Forget A, Dufour MH, Boulet LP, Blais L: Characteristics and medical resource use of asthmatic subjects with and without work-related asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120(6):1354–1359.
67. Global Initiative for Asthma 2014. <http://www.ginasthma.ru>
68. Bright P., Burge P.S. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax*. — 1996. — No 51. — P. 857–863.
69. Vandenplas O., Malo J-M. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur. Respir J.* — 1997. — No 10. — P. 2612–2621
70. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю., Васильева О.С., Мазитова Н.Н. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *РРО, Пульмонология* 2014, 2:11-32
71. Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М., Лазарашвили Н.А., Софронова Е.В. Новые технологии ДНК-диагностики генетического биохимического полиморфизма. Актуальные проблемы «Медицины труда». Сборник трудов института. Под редакцией академика РАМН Н.Ф. Измерова. М., 2006. — с.504-517.
72. Blanc P.D., Kogevinas M, Anto J, Zock J. Occupational exposures and uncontrolled adult-onset asthma in the ERCHS II. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: on line <http://pulmonary.ucsf.edu/faculty.blanc>.
73. Lemiere C., Efthimiadis A., Hargreave F.E. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1977. - No 100. - P. 852–853.
74. Bernstein D.I., Cartier A., Cote J., et al. Diisocyanate antigen-stimulated monocyte chemoattractant protein-1 synthesis has greater test efficiency than specific antibodies for identification of diisocyanate asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* - 2002. - No 166. - P. 445- 450.
75. Liss GM, Tarlo SM, Doherty J, Purdham J, Greene J, McCaskell L, Kerr M: Physician diagnosed asthma, respiratory symptoms, and associations with workplace tasks among radiographers in Ontario, Canada. *Occup Environ Med* 2003, 60(4):254–261.
76. Chatkin JM, Tarlo SM, Liss G, Banks D, Broder I: The outcome of asthma related to workplace irritant exposures: a comparison of irritant-induced asthma and irritant aggravation of asthma. *Chest* 1999, 116(6):1780–1785.
77. Paggiaro P.L., Vagaggini B., Bacci E., et al. Prognosis of occupational asthma *Eur. Respir.* — 1994. - No 7. - P. 761–767
78. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D: Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008, 134:1–41.
79. de Groen GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM et al. Workplace Intervention for Treatment of Occupational Asthma (Review). *The Cochrane Collaboration* – 2011, Issue 5. <http://www.thecochranelibrary.com>.
80. Nicholson PJ, Cullian P, Burge S. Concise: Diagnosis, management and prevention of occupational asthma. *Clinical Med.* 2012, 12, 2:156-159.
81. Vandeplas O, Dressel H, Nowak D et al. What is the optimal management option for occupational asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 124, 97- 104.
82. Bessot J-C, Pauli G, Vandenplas O. L’Asthme Professionnel. *Prevention collective et individuelle*. 2012, Margaux Orange, Paris: 565-580.
83. Gary ML, Tarlo SM, Labreque M, Malo JL. Prevention and surveillance. *Asthma in the workplace*, fourth edition, 2013, CRS Press : 150-152
84. Essay Research Paper. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), USA, 2014. [WWW.youtube.com NIOSH](http://www.youtube.com/NIOSH)

