

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАЙКОВА АНТОНИНА ГЕННАДЬЕВНА

**ФЕНОТИПЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
(ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКА,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ)**

3.1.29. – Пульмонология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинский наук, профессор
С.А. Бабанов

Самара – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Общие сведения об эпидемиологии и этиологических факторах профессиональной бронхиальной астмы	17
1.2. Современные представления о фенотипировании профессиональной бронхиальной астмы	27
1.3. Патогенетические механизмы профессиональной бронхиальной астмы... 35	
1.4. Наукометрический анализ международных публикаций в области профессиональной бронхиальной астмы	52
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА, ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика обследованных.....	59
2.2. Методы исследования	69
2.2.1. Методы исследования вентиляционной функции лёгких	69
2.2.2. Методы исследования гуморальных факторов иммунитета, цитокинового профиля, факторов роста	70
2.2.3. Молекулярно-генетические методы исследования.....	70
2.2.4. Исследование качества жизни.....	71
2.2.5. Методы статистической обработки	72
ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	73
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	81
ГЛАВА 5. КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	103

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ СПОСОБНОСТЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК ПРЕДИКТОРОВ ФЕНОТИПА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	112
ГЛАВА 7. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ IL-5 И TSLP С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.	122
7.1. Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизма rs2069812 гена IL-5.....	122
7.2. Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизма rs1837253 гена TSLP.....	128
ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	136
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	143
ВЫВОДЫ	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	162
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	164
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	165
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	167

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время проблема профессиональных заболеваний легких, в том числе профессиональной бронхиальной астмы, остаётся актуальной как для развивающихся, так и для развитых стран мира [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., 2022]. Согласно совместному документу Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, вклад бремени профессиональных рисков в заболеваемость бронхиальной астмой имеет устойчивую тенденцию к росту [Blanc P.D., Annesi-Maesano I., Balme J.R., et al., 2019]. В структуре заболеваемости астмой в России значительная доля приходится на бронхиальную астму профессионального генеза [Хотулева А.Г., 2018; Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Золотухина Е.В., 2021]. Согласно исследованию глобального бремени болезней, травм и факторов риска, в 2017 году общее количество смертей от профессиональной бронхиальной астмы во всем мире равнялось приблизительно 34 тысячам, а потери лет, скорректированных на нетрудоспособность (DALY – disability-adjusted life years), от профессиональной бронхиальной астмы составили 1910 миллионов [GBD 2017 Risk Factors Collaborators].

Профессиональная бронхиальная астма часто становится болезнью лиц, еще не достигших пенсионного возраста, высокопрофессиональных работников, что приводит к существенным экономическим потерям как для самих пациентов, так и для работодателей и системы социального страхования [Горблянский Ю. Ю., Пиктушанская Т.Е., Панова М.А., 2021]. Своевременное устранение контакта с производственным аллергеном приводит к улучшению состояния и выздоровлению в 25%-30% случаев. Напротив, продолжающееся пребывание пациента с профессиональной бронхиальной астмой на рабочем месте ухудшает состояние больного и даже может привести к летальному исходу [Потеряева Е.Л., Логвиненко И.И., Смирнова Е.Л. с соавт., 2021]. Таким образом, эффективность

профилактики и терапии профессиональной бронхиальной астмы зависит именно от ранней диагностики заболевания [Новикова Т.А., Спирин В.Ф., Алешина Ю.А., 2020; Гарипова Р.В., Сабитова М.М., Берхеева З.М., 2021; Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., 2021].

Несмотря на то, что главным этиологическим фактором в развитии профессиональной бронхиальной астмы считается фактор рабочей среды, данная патология является комплексной и гетерогенной, вследствие чего диагностика по нозологическому принципу становится недостаточной для разработки программ лечения и профилактики. Фенотипические различия в спектре форм профессиональной бронхиальной астмы отражают лежащие в их основе различные патофизиологические механизмы развития заболевания, изучение и понимание которых позволяет усовершенствовать диагностический поиск и подходы к лечению [Tarlo S.M., Quirce S., 2020]. Определение фенотипа заболевания является краеугольным камнем персонализированной медицины, поскольку позволяет осуществлять таргетную терапию и персонифицированную вторичную профилактику [Барановская Т.В. и соавт., 2018; Kuruvilla M.E. et al., 2019, Runnstrom M. et al., 2022]. Фенотипирование профессиональной бронхиальной астмы первоначально было основано на выделении комбинаций клинических характеристик заболевания, но в настоящее время появляется все больше данных, позволяющих на молекулярном-иммунологическом уровне понять причину клинической неоднородности профессиональной бронхиальной астмы [Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A., Gauthier M., Wenzel S.E., 2020]. В настоящее время обнаружено несколько сотен генов, функционально связанных с бронхиальной астмой. Выявлено до 40 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием бронхиальной астмы у индивидов различного этнического происхождения [Vicente et al., 2017; Demenais F. et al., 2018].

В последние годы возрастает интерес к поиску информативных маркеров и изучению соотношения аллельных вариантов их генов при различных фенотипах бронхиальной астмы профессионального генеза [Vandenplas O.; Suojalehto H.;

Cullinan P., 2017]. При этом исследования, посвященные изучению факторов гуморального иммунитета, белков острой фазы воспаления, цитокинов и полиморфизмов их генов при профессиональной бронхиальной астме, немногочисленны. В то же время необходимость столь точной диагностики профессиональной бронхиальной астмы вызвана не только тем, что данная патология несет серьезные последствия для здоровья работников, но и ее значительным социально-экономическим влиянием на общество [Cormier M.; Lemière S., 2020; Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Макарова Е.А., 2022]. Кроме того, известно, что БА может ухудшать качество пациентов, ограничивая повседневную активность и различные стороны жизнедеятельности [Hossny E., Caraballo L., Casale T., et al., 2017]. Однако вопросы влияния фенотипических особенностей профессиональной бронхиальной астмы на характеристики качества жизни больных изучены недостаточно и требуют дальнейшего исследования.

Таким образом, представляется актуальной идентификация фенотипов профессиональной бронхиальной астмы на основе комплексного анализа клинических, функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических показателей, а также параметров качества жизни для разработки системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения данного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Поиск доступных для проведения скрининга, универсальных функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров, выступающих в качестве критериев диагностики и индивидуального прогноза развития определенного фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, является важнейшей задачей профессиональной пульмонологии.

На настоящий момент в профессиональной пульмонологии существует недостаточное количество исследований, позволяющих правильно трактовать сложные межсистемные патофизиологические связи при формировании определенного фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, основанных на

комплексной интерпретации клинических, функциональных, иммунологических, молекулярно-генетических особенностей, а также показателей качества жизни больных при том или ином варианте течения патологии.

Возрастающий социально-экономический ущерб, вызванный ростом заболеваемости профессиональной бронхиальной астмой, обусловлен, в том числе, отсутствием системного подхода к ранней диагностике и прогнозированию течения заболевания в зависимости от фенотипа, что и определяет актуальность, теоретическую и практическую значимость данного исследования.

Цель исследования:

улучшение качества ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы, а также её прогнозирование на основе комплексного анализа клинических, функциональных, иммунологических, молекулярно-генетических особенностей и качества жизни при различных фенотипах данного заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние респираторной системы у больных профессиональной бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа заболевания.
2. Оценить значение особенностей иммунного гомеостаза (факторы гуморального иммунитета, цитокиновый профиль, факторы роста) и полиморфизмов генов IL-5 и TSLP в формировании различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы.
3. Обосновать использование функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров для ранней диагностики неблагоприятного воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ на организм работающих и для прогнозирования развития различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы.
4. Выявить особенности нарушений качества жизни у больных профессиональной бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа заболевания.

5. Разработать математическую модель и программу ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы с учетом фенотипа данного заболевания.

Научная новизна исследования

В ходе исследования были существенно расширены представления об особенностях клинического течения, функциональных особенностях, иммунопатогенезе и молекулярно-генетических факторах, определяющих развитие и прогрессирование патологического процесса при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Уточнены характеристики нарушений функции дыхания при различных фенотипах данной патологии.

Впервые получены новые научные данные, свидетельствующие о роли факторов гуморального иммунитета и цитокиновой регуляции (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ , MCP-1), факторов роста (VEGF) в формировании и развитии различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы, определены иммунологические маркеры, позволяющие улучшить диагностику и прогнозировать течение патологического процесса.

Впервые выявлены генетические маркеры риска развития различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы в условиях воздействия сенсibiliзирующих и раздражающих веществ: полиморфные варианты rs2069812 гена IL-5 и полиморфные варианты rs1837253 гена TSLP.

Впервые изучены особенности и специфика нарушений качества жизни больных профессиональной бронхиальной астмы в зависимости от фенотипа заболевания.

Впервые разработаны математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы, рекомендуемые для применения как в амбулаторных, так и в стационарных условиях оказания медицинской помощи, позволяющие усовершенствовать и персонифицировать диагностический поиск при профессиональной бронхиальной астме.

Впервые разработаны и зарегистрированы «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), а также «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018).

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов создана теоретическая основа для разработки инновационных подходов к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию профессиональной бронхиальной астмы с учетом не исследованных ранее маркеров, определяющих развитие определенного фенотипа заболевания.

Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость использования спирографического, иммунологического и молекулярно-генетического методов для оптимизации диагностического поиска и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы в практике профессиональной патологии и пульмонологии.

Доказанная высокая информативность функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических тестов позволяет рекомендовать их использование при проведении углубленных медицинских осмотров работников, испытывающих воздействие вредных факторов производственной среды – сенсibiliзирующих и раздражающих веществ.

Исследованные количественные показатели основных видов функционирования в структуре качества жизни больных профессиональной бронхиальной астмой могут быть использованы как критерий эффективности лечения данной категории пациентов при различных фенотипах данного заболевания.

Разработанная и научно обоснованная программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы может быть использована при обследовании работающих в условиях воздействия сенсibiliзирующих и раздражающих веществ, прогнозировании развития различных фенотипов данного заболевания.

Программы ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018) и «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018) могут быть использованы для ранней диагностики, профилактики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы, а также при оказании медицинской помощи врачами общей практики, терапевтами, пульмонологами, профпатологами пациентам с данным заболеванием.

Методология и методы исследования

Публикации отечественных и зарубежных исследователей, посвященные особенностям иммунопатогенеза, диагностике и прогнозированию течения профессиональной бронхиальной астмы, являются теоретической основой настоящей работы. Изучение, анализ и обобщение данных научных трудов, оценка степени разработанности и актуальности темы позволили сформулировать цель и задачи исследования, определить объект (больные профессиональной бронхиальной астмой), предмет (респираторная функция, иммунный профиль, полиморфные варианты генов и качество жизни больных профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания) и комплекс современных методов исследования: клинических, функциональных, иммунологических, молекулярно-генетических, статистических. Принципы научно-обоснованной медицинской практики являются руководящими в исследовании [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012]. Анализ числовых данных

осуществлялся в среде «Microsoft Excel», а также при помощи программных пакетов «Statistica 6.0» фирмы «StatSoft» и «SPSS Statistics 23.0» с использованием методов дескриптивной статистики, корреляционного, кластерного, дискриминантного и ROC анализов. В результате статистической обработки удалось объединить признаки в группы, выявить связи между признаками и с учетом этого построить математические модели фенотипов профессиональной бронхиальной астмы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Включение в программу обследования лиц, работающих в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ, комплекса клинических, функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических методик способствует повышению качества ранней диагностики при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы и может быть использовано в практике обязательных периодических медицинских осмотров.

2. Показатели спирографии при профессиональной бронхиальной астме обладают высокой диагностической и прогностической значимостью и могут быть использованы для оценки риска развития и прогрессирования определенного фенотипа заболевания.

3. В иммунологических механизмах, определяющих развитие и индивидуальный прогноз при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы, важную роль играет сопряженность факторов гуморального иммунитета (IgE), цитокинового профиля (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , MCP-1), факторов роста (VEGF) с выраженным снижением функциональных показателей внешнего дыхания.

4. У работников, работающих в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ, полиморфные варианты rs2069812 гена IL-5 (генотип GG) и rs1837253 гена TSLP (генотип CC) определены как генетические маркеры риска развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, а аллель T полиморфизма rs1837253 гена TSLP является фактором резистентности в отношении развития аллергического фенотипа и фенотипов сочетания

профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких и с метаболическим синдромом.

5. Особенности клинико-функционального состояния больных профессиональной бронхиальной астмой определяют прогнозируемую значимость их влияния на качество жизни данных пациентов в зависимости от фенотипа заболевания.

6. Созданные и патогенетически обоснованные математическая модель и программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы позволяют оптимизировать процесс оказания медицинской помощи лицам, работающим в условиях воздействия сенсibilизирующих и раздражающих веществ, и могут быть использованы на этапе профилактики, ранней диагностики, оценки риска развития и прогнозирования течения заболевания.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность научных выводов и положений определяется достаточным и адекватным поставленным задачам объёмом клинического материала, оптимально подобранной группой контроля, использованием современных и высокоинформативных функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования, однородностью выборки участников исследования, согласованностью с результатами ранее опубликованных работ; основывается на корректном статистическом анализе данных методами дескриптивной статистики, корреляционного, кластерного, дискриминантного и ROC анализов на основании критериев доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Основные научные результаты диссертации представлены и доложены на III Международном научно-практическом форуме «Здоровье и безопасность на рабочем месте» (Новополоцк-Полоцк, республика Беларусь, 2019); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и

реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2019); на Научно-практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Актуальные проблемы гигиены, токсикологии и профпатологии» (Мытищи, 2019); на международных научно-практических конференциях «Здоровье и окружающая среда» (Минск, республика Беларусь, 2019, 2020, 2021); на Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации» (Иркутск, 2020); на межрегиональных научно-практических конференциях молодых ученых и специалистов с международным участием «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях» (Саратов, 2020, 2021); на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2020, 2021); на международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета, «Современные технологии в медицинском образовании» (Минск, республика Беларусь, 2021).

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс и используются при проведении практических занятий и чтении лекций по профессиональным болезням у врачей-слушателей курса ФПК и ПК на кафедре пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», республика Беларусь (акт внедрения от 14.11.2018 г.); а также внедрены в учебный процесс на кафедре профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (акт внедрения от 26.09.2022 г.).

Программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы применяется в практической работе отделения врачей общей практики №4 ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника №15»

(акт внедрения от 11.10.2018 г.), поликлинического отделения ГБУЗ СО «Камышлинская Центральная районная больница» (акт внедрения от 28.09.2018г.), а также в работе отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» (акт внедрения от 22.09.2022 г.).

Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018). Разработаны и зарегистрированы 3 рационализаторских предложения: «Оценка качества жизни и психологического статуса при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы» (удостоверение №391, выдано Самарским государственным медицинским университетом 18.12.2017); «Способ снижения трудоёмкости регистрации параметров внешнего дыхания и повышения безопасности проводимой процедуры» (удостоверение №392, выдано Самарским государственным медицинским университетом 27.12.2017); «Программа ранней диагностики, прогнозирования и профилактики профессиональных заболеваний лёгких» (удостоверение №394, выдано Самарским государственным медицинским университетом 18.01.2018).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в детальном анализе отечественных и зарубежных научных трудов по изучаемой проблеме. Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработана методология и тщательно проработаны все этапы исследования. Автором самостоятельно проведены обследование и выборка пациентов, включенных в исследование. Материал, представленный в

настоящей диссертационной работе, получен, обработан и проанализирован лично автором. Автор лично готовила статьи к публикации, содействовала внедрению результатов, полученных в ходе исследования, в лечебно-диагностический и образовательный процессы. Автором самостоятельно сформулированы достоверно обоснованные выводы и даны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Системный подход к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию воздействия на состояние здоровья работающих производственных факторов малой интенсивности». Номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118122190069-6.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. – «Пульмонология» в области: «клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях», «этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований», «диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и

инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных».

Публикации

Основные результаты исследования изложены в 30 печатных работах, в том числе 7 статей опубликованы в журналах, входящих и считающихся включенными в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 4 статьи – в изданиях, входящих в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ. Разработаны и зарегистрированы 3 рационализаторских предложения.

Подготовлены главы «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких», «Профессиональная бронхиальная астма» в монографии «Профессиональные заболевания органов дыхания» (Самара, ООО «Офорт», 2018), глава «Этиологические факторы профессиональной хронической обструктивной болезни легких» в руководстве для врачей «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких» (под редакцией профессора С.А. Бабанова, профессора Л.А. Стрижакова, Самара, ООО «Офорт», 2018), учебник «Профессиональные болезни» (под редакцией профессора С.А. Бабанова, профессора Л.А. Стрижакова, члена-корреспондента РАН В.В. Фомина, Москва, «ГЭОТАР-Медиа, 2021).

Объём и структура работы

Диссертационная работа изложена на 217 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав основной части и заключения. В работе представлено 53 таблицы и 18 рисунков. Список литературы содержит 425 источников, из них отечественных – 186, зарубежных – 239.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения об эпидемиологии и этиологических факторах профессиональной бронхиальной астмы

В настоящее время в Российской Федерации определение профессиональной бронхиальной астмы звучит следующим образом: «Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) – это заболевание, характеризующееся ограничением проходимости воздушного потока с развитием воспаления в ответ на экспозицию специфических агентов, присутствующих на рабочем месте в виде пыли, газов аэрозолей или веществ токсико-аллергенного действия, и никак не связано с раздражителями и аллергенами вне рабочего места» [клинические рекомендации по профессиональной бронхиальной астме, 2021; Baur X., Sigsgaard T., Aasen T. V., et al., 2012; Васильева О.С., Соркина Н.С. 2015; GINA, 2022].

К концу XX – началу XXI века астма, обусловленная условиями на рабочем месте, стала наиболее распространенным профессиональным заболеванием лёгких в большинстве стран мира [Bernstein D.I., Cohn J. R., 1989; Lummus Z.L. et al., 2011; Зюбина Л.Ю., Зуева М.А., Кузнецова Г.В., 2017; Кузьмина Л.П., Помыканова Ю.С., Артемова Л.В. с соавт., 2017; Коричкина Л.Н. с соавт., 2018]. Удельный вес ее среди всей профессиональной патологии варьирует от 15% в США до 26% в Великобритании и 52% в Колумбии [GINA (пересмотр 2014 г.); Marr C.E., Boschetto P., Maestrelli P., et al., 2005; Чучалин А.Г., 2007; Петрыкина М.В., 2010].

В России в 2011 году бронхиальная астма по распространенности оказалась на третьем месте среди профессиональных заболеваний легких (7,8%), уступив только бронхитам (41%) и пневмокониозам (41%) [Любченко П.Н., Атаманчук А.А., Полякова Е.А. с соавт., 2014]. Спустя 10 лет, в 2021 году, в структуре основных нозологических форм профессиональной патологии вследствие воздействия химических веществ доля профессиональной бронхиальной астмы составила уже 10,36%. [Государственный доклад Роспотребнадзора, 2022]. В

европейских странах бронхиальная астма имеет больший удельный вес в структуре профессиональной респираторной патологии (22%), уступая только пневмокониозам [Malo J.L., Chan-Yeung M., Bernstein D.I., 2013; Кабирова Э.Ф., Гимранова Г.Г., Борисова А.И. с соавт., 2019]. В 2016 году 24% мужчин и 13,4% женщин по всему миру имели контакт с агентами, вызывающими профессиональную бронхиальную астму, на рабочем месте [GBD 2016 Risk Factors Collaborators, 2017].

В последние годы в России, как и во всем мире, фиксируется рост заболеваемости бронхиальной астмой (до 30% в некоторых субъектах) [Огородова Л.М., Пузырев М.Б, Фрейдин М.Б. с соавт., 2002; Черняк Б.А., 2009; Шпагина Л.А., 2021], а также тенденция к ее более тяжелому течению [Голевцова З.Ш., Багишева Н.В., Овсянников Н.В, 2005; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015]. Распространенность профессиональной бронхиальной астмы в субъектах РФ варьирует от 1,0% до 14,9%, что объясняется различием условий труда и преобладающих отраслей промышленности в регионе.

В России в структуре заболеваемости астмой от 2% до 15% случаев составляют случаи бронхиальной астмы профессионального генеза [Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н., 2002; Васильева О.С., 2007; Дружинин В.Н., Петрыкина М.В., 2017; Хотулева А.Г., 2018; Вакурова Н.В., Азовскова Т.А., Васюкова Г.Ф., 2019]. Согласно совместному документу Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, вклад бремени профессиональных рисков в заболеваемость бронхиальной астмой составляет 16% (95% CI, 10–22%) [Blanc P.D., Annesi-Maesano I., Balme J.R., et al., 2019].

Среди контингентов работников разных отраслей промышленности частота впервые выявленных случаев заболевания профессиональной бронхиальной астмой варьирует от 2,3% до 26,5% [Ожиганова В.Н., 2003; Сюрин С.А., 2018]. Работники, страдающие от ПБА, наиболее часто заняты в таких видах экономической деятельности, как текстильная промышленность, производство синтетических материалов и моющих средств, строительство,

металлообрабатывающая промышленность, медицина, мукомольное и хлебопекарное производство, животноводство и др. [Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н., 2002; Ожиганова В.Н., 2003; ВОHRF, 2010; Васильева О.С., 2007; Тульчинская А.В. с соавт., 2017; Пономарева Т.А., Власова Е.М., Шкляев О.В., 2017; Дружинин В.Н., Артемова Л.В., 2018; Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В. с соавт., 2021]. В структуре профессиональных заболеваний медицинских работников в России на долю бронхолегочной патологии приходится 8,3%. В Самарской области среди всех выявленных профессиональных заболеваний работников сферы здравоохранения профессиональная бронхиальная астма занимает третье место. [Косарев В.В., Васюкова Г.Ф., Бабанов С.А., 2007].

В настоящее время чаще стали фиксироваться случаи профессиональной бронхиальной астмой тяжелого течения [ВОHRF, 2010; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Бейгель Е.А., Катаманова Е.В., Лахман О.Л., 2020; Панкова В.Б., 2021]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в Европе, 16,2% пациентов с профессиональной бронхиальной астмой, соответствовали критериям астмы тяжелого течения [Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L., et al., 2019], в то время как у пациентов с астмой непрофессионального генеза распространенность тяжелого течения заболевания составляла примерно 5%. [Hekking P.W., Wener R.R., Amelink M., et al., 2015]. Факторы, связанные с тяжелым течением профессиональной бронхиальной астмы, включают постоянный контакт с причинным агентом на работе, длительный стаж заболевания, более низкий уровень образования, диагностированная астма в детском возрасте и отхаркивание мокроты [Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L., et al., 2019].

Согласно исследованию глобального бремени болезней, травм и факторов риска, в 2017 году общее количество смертей от профессиональной бронхиальной астмы во всем мире равнялось приблизительно 34 тысячам. Потери лет, скорректированных на нетрудоспособность (DALY - disability-adjusted life years), от профессиональной бронхиальной астмы составили 1910 миллионов в 2017 году

[GBD 2017 Risk Factors Collaborators, 2018].

Общепризнано, что изучение распространенности профессиональной бронхиальной астмы может вызывать трудности в связи с тем, что новые случаи ПБА могут быть не зарегистрированы в качестве профессиональных заболеваний [Адиллов У.Х., 2018]. Это происходит ввиду того, что некоторые заболевшие работники, понимая причину быстрого ухудшения своего состояния, срочно покидают производство и не попадают в поле зрения врачебных комиссий, проводящих периодические медицинские осмотры. В различных популяционных исследованиях показатели распространенности ПБА существенно разнятся [Косарев В.В., Бабанов С.А., 2011; Шаймуратов И.Р., Визель А.А., 2012; Malo J.L., Chan-Yeung M., Bernstein D.I., 2013; Артемова Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., 2014].

Этиологическими факторами профессиональной бронхиальной астмы являются как сенсibilизирующие вещества, так и irritанты. Астма, индуцированная аллергенами, характеризуется отчетливым IgE-опосредованным ответом и может развиваться в результате воздействия либо высокомолекулярных агентов (например, белков животного или растительного происхождения), либо низкомолекулярных агентов (например, диизоцианаты). Кроме того, некоторые агенты обладают как сенсibilизирующими, так и раздражающими свойствами, например, различные ангидриды, глутаровый альдегид и сварочный аэрозоль [Baur X., 2013].

Среди веществ с высокой молекулярной массой зерновые и мука являются старейшими зарегистрированными профессиональными агентами, которые чаще всего вызывают астму у пекарей, которые, помимо муки, также подвергаются воздействию некоторых ферментов и складских клещей, а также контакту с соей [Malo J.L., Chan-Yeung M., Bernstein D.I., 2013; Baur X., 2013]. Контакт с лабораторными животными (крысы, мыши, кролики) вызывает быстрое развитие аллергии с коротким латентным периодом, при этом наиболее сильным источником сенсibilизации являются белки, выделяемые с мочой животных

[Baur X., 2013]. Более крупные животные, такие как коровы или лошади, также могут быть источником агентов, вызывающих профессиональную бронхиальную астму у фермеров или ветеринаров [Tarlo S.M.; Lemiere C., 2014]. Некоторые рыбы и ракообразные, особенно крабы, вызывают сенсibilизацию как у рыбаков, так и у людей, которые занимаются приготовлением пищи из их мяса. Белок дерева гевеи из латексных перчаток вызвал вспышку аллергических реакций, особенно у работников здравоохранения в 1980-х годах, однако сегодня он присутствует в гораздо меньшей степени из-за наличия альтернативных материалов [Baur X., 2013]. Ферменты, полученные из животных, а также из растений, используемых в химической промышленности, например, в производстве моющих средств/мыла, а также в пищевой и фармацевтической промышленности, также могут вызывать развитие профессиональной бронхиальной астмы [Malo J.L., Chan-Yeung M., Bernstein D.I., 2013; Baur X., 2013; Cormier M.; Lemièrre C. 2020].

Соединения низкой молекулярной массы обычно представляют собой небольшие, очень реактогенные химические молекулы, которые присутствуют в различных производственных условиях. В отличие от высокомолекулярных агентов механизм сенсibilизации к низкомолекулярным веществам остается малоизученным [Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L., et al., 2019]. Агенты с низкой молекулярной массой действуют как гаптены и должны конъюгировать с белками хозяина (например, альбумином, гемоглобином) для образования новых белков, которые могут привести к IgE-опосредованной реакции [Friedman-Jimenez G., Harrison D., Luo H., 2015; Vandenplas O., Suojalehto H., Cullinan P., 2017; Cormier M., Lemièrre C. 2020]. Поскольку специфический IgE (sIgE) не может быть обнаружен для большинства агентов с низкой молекулярной массой, вероятно, задействованы альтернативные патогенетические механизмы, такие как врожденный иммунный ответ, повреждение эпителия, ремоделирование стенки дыхательных путей, окислительный стресс и нейрогенное воспаление [Wisnewski A.V., Jones M., 2010; Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L., et al., 2019]. На

практике sIgE удалось измерить только для нескольких низкомолекулярных химических веществ — солей платины, реактивных красителей, ангидридов кислот и древесины абачи [Vandenplas O., Suojalehto H., Cullinan P., 2017; Cormier M., Lemièrre C., 2020].

Одними из наиболее распространенных низкомолекулярных агентов, вызывающих ПБА, являются диизоцианаты, акрилаты, персульфаты, ангидриды кислот, металлы, древесная пыль (красный кедр, ироко, абачи, дуб), биоциды (формальдегид, глутаровый альдегид, четвертичные аммониевые соединения), амины (триэтаноламин, этилен диамин, изофор диамин) и некоторые фармацевтические препараты [Tarlo S.M., Lemiere C. 2014; Cormier M., Lemièrre C., 2020].

О первом случае астмы, вызванной диизоцианатами, сообщили Fuchs и Valade в 1951 г., вскоре после их внедрения в промышленность [Fuchs S., Valade P., 1951]. С тех пор диизоцианаты стали одной из наиболее частых причин ПБА во всем мире. Тoluолдиизоцианат (TDI), гексаметилендиизоцианат (HDI), дифенилметандиизоцианат (MDI), изофорондиизоцианат (IPDI) и нафталиндииизоцианат (NDI) являются наиболее используемыми диизоцианатами. Рабочие, подвергающиеся риску воздействия, – производители жесткого или эластичного пенополиуретана, установщики пенополиуретановой изоляции, маляры-распылители уретана и те, кто работает с уретановыми клеями или уретановыми формами в литейных цехах [Tarlo S.M., Lemiere C., 2014; Cormier M., Lemièrre C., 2020]. Сывороточные специфические IgE могут быть обнаружены у 55% рабочих с подтвержденной бронхиальной астмой от воздействия диизоцианатов [Budnik L.T. et al., 2013; Cormier M., Lemièrre C., 2020].

Акрилаты представляют собой мономерy, которые полимеризуются и образуют пластмассы, используемые в промышленности в качестве адгезивных смол, поверхностных покрытий, синтетических тканей, типографских красок и твердых пластмасс. В медицине они используются в стоматологии и ортопедии. В

последнее время сообщалось о случаях ПБА, вызванных акрилатами, особенно в индустрии красоты (например, метакрилат для скульптурных ногтей, цианоакрилат для клея для наращивания ресниц) и среди оптических лабораторных техников (например, метакрилат, содержащийся в очках) [Sauni R. et al., 2008; Quirce S. et al., 2011; Lindström I. et al., 2013].

Сенсибилизация к растворам персульфата часто встречается среди парикмахеров. Наиболее важными идентифицированными аллергенами являются персульфаты (аммония и калия) и парафенилендиамин [Golinska-Zach A., Krawczyk-Szulc P., Walusiak-Skorupa J., 2011]. Сенсибилизация к щелочным персульфатам может быть доказана с помощью кожных прик-тестов [Helaskoski E. et al., 2015].

Кислотные ангидриды (фталевый, тримеллитовый и малеиновый ангидриды) используются в различных химических процессах, в основном в производстве эпоксидных и алкидных смол, используемых для изготовления различных лакокрасочных материалов. Они обладают прямым раздражающим действием, но могут действовать и как сенсибилизаторы, приводя к развитию ПБА.

Различные металлы, такие как хром, никель, кобальт, железо, цинк, могут вызывать ПБА у металлургических рабочих и сварщиков нержавеющей стали, но наиболее частой причиной астмы является сенсибилизация к солям платины в металлургической промышленности, производстве катализаторов или цитотоксических препаратов. [Brooks S.M. et al., 1990; Fernández-Nieto M. et al., 2006; Muñoz X. et al., 2009]. Воздействие металлов, по-видимому, связано с нейтрофильным воспалением, и симптомы астмы могут сохраняться в течение длительного периода после того, как человека покидает рабочее место [Brooks S.M. et al., 1990].

Древесная пыль является частой причиной ПБА, и работники, подверженные риску, — это плотники, работники лесных и лесопильных заводов, мебельщики и краснодеревщики [Tarlo S.M., Lemiere C., 2014; Cormier M.,

Lemière C., 2020]. Древесная пыль содержит низкомолекулярные сенсибилизаторы, такие как пликатиковая кислота в пыли красного кедра, но также может способствовать сенсибилизации за счет выработки специфических IgE-антител к высокомолекулярным компонентам (например, в маслине, сосне, ченгале и древесине кабреувы) [Tarlo S.M., Lemiere C., 2014]. Существуют данные, что пликатиковая кислота может вызывать повреждение клеток бронхиального эпителия и высвобождение гистамина из тучных клеток бронхов [Ayars G.H. et al., 1989; Frew A. et al., 1993].

Много различных случаев ПБА было зарегистрировано среди работников фармацевтической промышленности. Наиболее частыми причинами ПБА у работников, занятых в производстве антибиотиков, являются контакты с соединениями семейства пенициллина (амоксициллин, ампициллин, пиперациллин), цефалоспоридами [Díaz Angulo S. et al., 2011], макролидами (спирамицин, эритромицин), тетрациклином, тиамфениколом, ванкомицином и колистином [Choi G.-S. et al., 2009; Gómez-Ollés S. et al., 2010; Díaz Angulo S. et al., 2011]. Также опубликованы сообщения о случаях ПБА, вызванной тафенохином, противомаларийным препаратом [Cannon J. et al., 2015] и ранитидином, антикислотным препаратом [Henriquez-Santana A. et al., 2016]. Даже препараты, полученные из растений, такие как подорожник, слабительное из *Plantago ovata*, или эсцин, активный ингредиент с противовоспалительными и вентонизирующими свойствами, обнаруженный в конском каштане, индуцировали ПБА [Vardy J.D. et al., 1987; Muñoz X. et al., 2006].

Ортофталевый альдегид представляет собой ароматический диальдегид, который в значительной степени заменил глутаровый альдегид в качестве нового дезинфицирующего средства высокого уровня для термочувствительных медицинских устройств, включая эндоскопы. ПБА, индуцированная ортофталевым альдегидом, была документирована положительным специфическим бронхопровокационным тестом с отсроченным астматическим ответом (падение FEV1 на 43% через 4 ч после воздействия) у работника

эндоскопического отделения [Robitaille C., Boulet L.-P., 2015]. Также сообщалось о нескольких случаях ПБА при использовании смеси перуксусной кислоты и перекиси водорода (альтернатива альдегидам, используемым в качестве дезинфицирующих средств для эндоскопов в больницах) [Cristofari-Marquand E. et al., 2007; Walters G.I. et al., 2017].

Сообщалось о различных случаях ПБА, вызванной красителями, используемыми в текстильной промышленности. Например, судан красный — низкомолекулярное вещество, используемое в промышленности для окрашивания жиров, масел и восков (включая воски, используемые в полиролях на основе скипидара), а также в производстве красок для волос и некоторых временных татуировок. [Clofent D. et al., 2020].

Полученная из сосновой смолы канифоль является частой причиной ПБА. Лица, подверженные риску ПБА, вызванной канифолью, — это люди, подвергающиеся воздействию паров припоя, работающие в клеевой, бумажной и шинной промышленности, косметологи и сварщики. ПБА обычно возникает от воздействия паров нагретой канифоли, а случаи с пылью канифоли очень редки [Hanon S. et al., 2014].

Наиболее распространенными раздражителями являются газы (хлор, хлорамины, диоксид серы, оксиды азота, диметилсульфат), аэрозоли (краски, герметик для пола) и пары (дизельные выхлопы, пары краски, пары мочевины, дым, пары йода и йодида алюминия, диэтиламиноэтанол). Кроме того, в качестве раздражителей могут выступать растворители (перхлорэтилен), этиленоксид, фумигаторы, биоциды (формалин), щелочи (аммиак, диамин), галогеноуглеводороды (галон-1211, хлорфторуглероды, шестифтористый уран, оксофторид углерода), инсектициды, кислоты (хлористоводородная, фтористоводородная, бромистоводородная) и потенциальные сенсибилизаторы, такие как диизоцианаты и фталевый ангидрид [Vandenplas O. et al., 2014; Friedman-Jimenez G. et al., 2015]. Описано несколько серий случаев ПБА после массивного воздействия разлива уксусной кислоты в больнице [Kern D.G., 1991].

Перечень агентов, способных стать этиологическими факторами бронхиальной астмы профессионального генеза, постоянно расширяется [Ганцева Х.Х., Ханова А.К., Явгильдина А.М., 2019; Штейнер М.Л., Лаврентьева Н.Е., Жестков А.В., 2019; Родненко Я.В., Белогрудова Д.Ю., Волков А.К., 2019]. Сравнительный обзор литературы, выполненный Х. Ваг в 2013 году, выявил 372 аллергена и 184 ирританта, вызывающих развитие профессиональной бронхиальной астмы [Ваг Х., 2013]. Ассоциация клиник профессиональных болезней и болезней окружающей среды, США (The Association of Occupational and Environmental Clinics, USA), разработала и постоянно обновляет в открытом доступе перечень профессиональных астмагенов, который содержит 391 позицию [АОЕС, 2022]. Список агентов, вызывающих профессиональную бронхиальную астму, утвержденный Комиссией по стандартам, справедливости, гигиене и безопасности труда, провинция Квебек, Канада (la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail), насчитывает около 500 этиологических факторов [CNESST, 2022]. По данным Х. Ваг и соавторов, примерно 600 веществ могут быть связаны с развитием профессиональной бронхиальной астмы, из которых около 400 вовлекают механизмы сенсибилизации [Ваг Х., Akdis С.А., Budnik L.T., et al., 2019].

Важную роль в развитии профессиональной бронхиальной астмы играют предрасполагающие факторы, в том числе отягощенный аллергологический анамнез, формирующийся в детском возрасте [Измеров Н.Ф. с соавт., 2006; Валова Я.В., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф. с соавт., 2017; Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., 2017; Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Кутлина Т.Г. с соавт., 2017; Каримов Д.О., Борисова А.И., Идиятулина Э.Ф. с соавт., 2018; Валова Я.В., Кутлина Т.Г., Мухаммадиева Г.Ф. с соавт., 2018; Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф., Кутлина Т.Г. с соавт., 2019]. Активное и пассивное курение, респираторные инфекции, экологические раздражители также представляют из себя факторы риска при контакте с аллергенами и ирритантами на рабочем месте.

Признаки ПБА обычно проявляются в период экспозиции

профессионального агента. Поэтому детальное выяснение характера и способа выполнения рабочих операций, наличия симптомов элиминации и/или экспозиции, взаимосвязи этих симптомов с выполняемой работой, пребыванием в отпуске или на больничном листе; выявление всех производственных факторов, с которыми контактирует работник, являются важнейшей задачей при сборе анамнеза [Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н., 2002; Тарасова Л.А, Ожиганова В.Н., Дуева Л.А., 2004; Mapp С.Е., Boschetto P., Maestrelli P., et al., 2005; Moore V. et al., 2009].

Своевременное устранение контакта с производственным аллергеном приводит к улучшению состояния и выздоровлению в 25% – 30% случаев. Напротив, продолжающееся пребывание пациента с профессиональной бронхиальной астмой на рабочем месте ухудшает состояние больного и даже может привести к летальному исходу. Таким образом, эффективность профилактики и терапии профессиональной бронхиальной астмы зависит именно от ранней диагностики заболевания [Васильева О.С, 2007; Ricarova V. et al., 2009; Moore V. et al., 2009; Бокова Д.Н., Кузьмина С.В., 2019].

1.2. Современные представления о фенотипировании профессиональной бронхиальной астмы

Гетерогенность, обусловленная разнообразием патогенетических механизмов и клинических проявлений заболевания, является важной особенностью БА [Geraldo José Cunha Â. et al., 2019; Bush A. et al., 2011; Kuruvilla M.E. et al., 2019]. Именно гетерогенность БА стала стимулом для поиска возможностей выделения отдельных вариантов течения, или фенотипов [Newby С. et al., 2014.]. Определение фенотипа заболевания является краеугольным камнем персонализированной медицины, поскольку позволяет осуществлять таргетную терапию и персонифицированную вторичную профилактику [Барановская Т.В. и соавт., 2018; Kuruvilla M.E. et al., 2019; Runnstrom M. et al., 2022].

Под фенотипами БА понимаются узнаваемые кластеры демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик БА, которые являются результатом взаимодействия «ген – окружающая среда» [Wenzel S., 2012]. Согласно рекомендательному документу Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии ЕААСI [Vandenplas O., Wiszniewska M., Raulf M., et al., 2014], фенотип болезни – главный, ведущий признак или группа признаков заболевания у пациентов, отличающих его диагностически от аналогичного заболевания у других больных. В настоящее время большое внимание уделяется также молекулярным механизмам, лежащим в основе наблюдаемых клинических характеристик определенного варианта течения заболевания [Lötvall J. et al., 2011; Bonne N.J. et al., 2012; Kuruvilla M.E. et al., 2019].

В последние годы все больше научных данных указывает на гетерогенность как клинической картины, так и патофизиологического процесса при бронхиальной астме, в связи с чем современный этап научного исследования данного заболевания связан с поиском различных его фенотипов [Hashimoto S., Vel E.H., 2012; Фомина Д.С., 2013]. Фенотипы БА выделяют с целью оптимизации способов диагностики, методов лечения и профилактики заболевания. При проведении фенотипирования анализируется совокупность этиологических факторов, клинических симптомов, результатов лабораторных и инструментальных исследований, с целью последующего назначения дифференцированной терапии [W. C. Moore et al., 2010].

Для выявления фенотипов бронхиальной астмы в настоящее время используют клинические, молекулярные, статистические методы, а также искусственный интеллект [Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Беляева С.Н., 2018; GINA 2016]. Традиционный способ выделения фенотипов – это клиническое фенотипирование, основанное на данных анамнеза и клинической картины [Agache I. et al., 2012; Фомина Д. С., 2013; Ненашева Н. М., 2018]. Кроме того, учитываются генетические аспекты, этиологические факторы и патофизиологические механизмы в формировании бронхиальной астмы [Wenzel

S., 2012; Черняк Б. А., 2015].

Наиболее перспективным для идентификации фенотипов бронхиальной астмы был признан подход с использованием кластерного анализа [Чикина С.Ю., 2012; Курбачева О.М., 2013; Ненашева Н.М., 2014]. Данный метод способен учитывать множество признаков в достаточно большой выборке и был применен в исследованиях ECRHS, EGEA в 1991 – 2007 годах, в работах P. Haldar [Haldar P. et al., 2008], W.C. Moore [Moore W. C. et al., 2010], C. Ravindran [Ravindran C., 2012]. В настоящее время для поиска наиболее перспективных маркеров принадлежности к тому или иному фенотипу бронхиальной астмы и соответствующих порогов отсечения стало возможным применение ROC-анализа [Zhang X.Y., Simpson J.L., Powell H., et al., 2014; Sano H., Iwanaga T., Nishiyama O., et al., 2016].

Начиная с 2014 года, в GINA предлагаются следующие фенотипы бронхиальной астмы: 1) аллергическая, характеризующаяся эозинофильным типом воспаления, эффективностью применения ГКС, наличием сопутствующей аллергопатологии; 2) неаллергическая, характеризующаяся отсутствием преобладающего типа воспаления и недостаточным ответом на ГКС; 3) с поздним дебютом, чаще возникающая у женщин в более позднем возрасте без сопутствующей аллергопатологии, устойчивая к лечению; 4) с фиксированной обструкцией дыхательных путей, чаще возникающая у пациентов с продолжительным анамнезом заболевания; 5) ассоциированная с ожирением, характеризующаяся выраженными респираторными симптомами и незначительным эозинофильным воспалением [Lugogo N.L. et al., 2010; Кабирова Э.Ф., Борисова А.И., Урманцева Ф.А. и соавт., 2019; Махонько М.Н., Шкробова Н.В., Кабиева Л.Г. с соавт., 2019; Гуков А.О., Серебряков П.В., 2019].

В Федеральных клинических рекомендациях по бронхиальной астме, утвержденных Минздравом России в 2021 году, можно встретить практически тождественную классификацию БА: аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у

больных с ожирением и трудная для лечения БА (в которую включена, в том числе, и тяжелая БА).

В отечественных исследованиях бронхиальной астмы профессионального генеза были выделены аллергическая, неаллергическая и сочетанная формы заболевания. Описано, что аллергическая профессиональная бронхиальная астма протекает с участием IgE и IgG-зависимых механизмов, циркулирующих иммунных комплексов и сенсibilизированных лимфоцитов, характеризуется благоприятным течением с симптомами экспозиции/элиминации и значительным облегчением состояния при прекращении пребывания среди астмагенов рабочей среды [Marr С.Е., Boschetto P., Maestrelli P., et al., 2005; Васильева О.С., 2007; Измеров Н.Ф. с соавт., 2013; Корневский Н.А., Григоров И.Ю., Говорухина Т.Н. с соавт., 2019]. По результатам лабораторных исследований отмечают повышение в сыворотке крови общего IgE (умеренное – не выше 600 КЕ/л) и наличие специфических IgE к промышленному аллергену [Тарасова Л.А, Ожиганова В.Н, Дуева Л. А., 2004], положительный результат теста торможения естественной эмиграции лейкоцитов в ротовой полости (ТТЕЭЛ) с производственным аллергеном. Такая форма заболевания довольно поздно (через 10-15 лет) осложняется эмфиземой и дыхательной недостаточностью. При аллергической ПБА нередко имеют место (в 30% случаев и более) сочетанные аллергические поражения кожных покровов и/или дыхательных путей [Артемова Л.В., Соркина Н.С., Кузьмина Л.П. с соавт., 2012; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015].

Для неаллергической профессиональной бронхиальной астмы свойственно отсутствие процессов взаимодействия антигенов и антител. Данная форма заболевания характеризуется такими неиммунными механизмами, как либерация гистамина, индукция вредными промышленными факторами альтернативного пути активации системы комплемента, возбуждение ирритантных рецепторов холинергической системы, нарушение нейрогенной регуляции бронхиального тонуса [Ожиганова В.Н., 2003; Васильева О.С., Жестков А.В., 2011].

Сочетанная форма профессиональной бронхиальной астмы наиболее часто развивается у работающих в современной промышленности – в условиях комплексного и комбинированного воздействия вредных производственных факторов как аллергенной, так и неаллергенной природы (преимущественно раздражающего действия) при участии как иммунных и неиммунных механизмов [Kopferschmitt-Kubler M.C., 2002; Moscato G. et al., 2003; Sastre J. et al., 2003; Тарасова Л.А., Ожиганова В.Н., Дуева Л.А., 2004; Венков И.И., Коричкина Л.Н., Лапшина Н.Г., 2017; Чунтыжева Е.Г., Урясьев О.М., Коршунова Л.В. с соавт., 2017].

Кроме того, многими исследователями отмечается патогенетическое значение инфекции при ПБА, в особенности вирусной, грибковой и хламидийной, однако ее роль в патогенезе и клинике астмы расценивается неоднозначно [Миронова Т.Ф., Шмони́на О.Г., Мордас Е.Ю., 2017; Ташмухамедова М.К., 2017].

Исследования последних лет показали, что симультанное присутствие у пациентов признаков БА и ХОБЛ способствует быстрому ухудшению респираторной функции, качества жизни при увеличении потребности в ресурсах системы здравоохранения. В 2017 году GINA официально рекомендовала использовать термин «сочетание БА и ХОБЛ», а не «синдром перекреста БА и ХОБЛ». У таких пациентов наблюдаются прогрессирующее ухудшение спирографических показателей, повышение маркеров воспаления и снижение качества жизни, во многом в связи с неконтролируемым течением заболевания [Broekema M. et al., 2009; Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко И.В. с соавт., 2016; Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., 2018].

Коморбидность бронхиальной астмы и метаболического синдрома связаны с состоянием повышенного системного воспаления, а именно с явлениями активации воспалительного процесса в ряде органов и тканей, включая жировую и мышечную [Nguyen M., Satoh H., Favelyukis S. et al., 2005; Hotamisligil G.S., 2006; Sirois-Gagnon D., Chamberland A., Perron S. et al., 2011]. При этом наблюдается избыточный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6), а

также С-реактивного белка (СРБ) [Uysal K.T., WiesbROCK S.M., Marino M.W. et al., 1997]. При этом продуцируемый активированными макрофагами в жировой ткани ИЛ-6 обладает способностью стимулировать реакции, контролируемые Т-хелперами типа Th-2 [Florez H., Castillo-Florez S., Mendez A. et al., 2006].

Известно, что БА может ухудшать качество жизни пациентов, ограничивая повседневную активность и различные стороны жизнедеятельности. Ожидается, что влияние астмы на качество жизни будет иметь разные характеристики и величину в зависимости от разнообразных параметров пациента, включая возраст [Hossny E., Caraballo L., Casale T., et al., 2017; Шаповал Н.С., 2019]. Частота симптомов, особенно стеснение в груди и одышка, тесно связана с ухудшением показателей качества жизни. Важным клиническим параметром, влияющим на качество жизни пациентов с БА, является тяжесть заболевания [Uchmanowicz W., Panaszek B., Uchmanowicz I., Rosińczuk J., 2016].

У пациентов с БА в 1,5–2,5 раза чаще выявлялся выраженный стресс, а наличие тревоги оказывало существенное влияние на психический и физический аспекты связанного со здоровьем качества жизни, ограничивая жизненную активность [Adams R.J., Wilson D., Smith B.J. et al., 2004]. Важным аспектом тревожного состояния является снижение толерантности к дистрессу, которое тесно коррелирует с ухудшением функции легких, контроля над астмой и качеством жизни, связанным с болезнью [Alsaid-Habia T., McLeish A.C., Kraemer K.M., 2019].

В большинстве случаев наличие коморбидного состояния снижает качество жизни при БА, причем этот эффект усиливается по мере присоединения дополнительных заболеваний [Wijnhoven H.A., Kriegsman D.M., Hesselink A.E., et al., 2003; Быкова Г., Хлынова О., Туев А., 2019; Patel G.B., Peters A.T., 2019], хотя многие аспекты коморбидности остаются до настоящего времени неясными. У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ отмечается более выраженная клиническая симптоматика, более быстрое снижение функции легких, более частые обострения, более интенсивное использование ресурсов здравоохранения, а также

ухудшение качества жизни и повышение смертности [Hardin M. et al., 2011; Paraiwannou A. et al., 2014; Rhee C.K. et al., 2014; Чубарова С.В. с соавт. 2016]. У больных БА с ожирением отмечается большее количество симптомов, более частые и тяжелые обострения, неэффективность глюкокортикостероидной терапии, а также снижение качества жизни [Holguin F. et al., 2011; Schatz M. et al., 2014]. Однако вопросы влияния фенотипических особенностей бронхиальной астмы на характеристики качества жизни больных изучены недостаточно и требуют дальнейшего исследования.

Кроме того, в некоторых работах отмечается, что табакокурение является одним из факторов снижения качества жизни при БА [Leander M., Lampra E., Janson C., et al., 2012; Al-kalemji A. et al., 2013; Гноевых В.В., Генинг Т.П., Смирнова А.Ю. с соавт., 2014; Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., 2017]. Женский пол и более низкое качество жизни являются независимыми предикторами повышенного восприятия одышки у астматиков [Chhabra S.K., Chhabra P., 2011]. И наоборот, лучшим предиктором КЖ женщин была оценка одышки, тогда как у мужчин – тяжесть астмы [Belloch A., Perpiñá M., Martínez-Moragón E., et al., 2003].

Фенотипические различия в спектре форм профессиональной бронхиальной астмы отражают лежащие в их основе различные патофизиологические механизмы развития заболевания, изучение и понимание которых позволяет усовершенствовать диагностический поиск и подходы к лечению. В значительной степени выделение фенотипа профессиональной бронхиальной астмы отражает наличие иммунологических механизмов в его основе и наличие или отсутствие выработки специфических IgE в ответ на воздействие сенсibilизирующих факторов производственной среды. Однако существуют дополнительные различия между профессиональной астмой, индуцированной экспозицией сенсibilизаторов с высокой и низкой молекулярной массой. Низкомолекулярные сенсibilизаторы вызывают специфический ответ, который, скорее всего, будет поздним, а специфический IgE может быть обнаружен только у небольшого числа

больных. Астму, вызванную ирритантами, легче всего идентифицировать, когда она возникает при воздействии высоких концентраций раздражающих веществ. Но развитие данной формы профессиональной астмы также возможно при длительном воздействии ирритантов в низких концентрациях, например, у уборщиков, фермеров и столяров. Сочетание профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ чаще встречается у пожилых пациентов при воздействии низкомолекулярных сенсibilизаторов [Tarlo S.M., Quirce S., 2020].

Отсутствие международного консенсуса по фенотипам ПБА обусловлено тем, что попытки классификации основаны на данных разнородных источников, которые в некоторых случаях не соответствует критериям высококачественных исследований. Более того, механизмы, с помощью которых профессиональные агенты вызывают или усугубляют течение ПБА, недостаточно изучены, и в большинстве исследований воздействие агента на рабочем месте оценивается с помощью матрицы «работа-воздействие» (job exposure matrix – JEM) или самоотчетов, а не количественных измерений. Тем не менее, в исследовании P. Maestrelli и соавторов было установлено, что пять категорий производственных агентов вызывают не менее 60 % случаев производственно агgravированной астмы. Это различные химикаты (пестициды, клеи и т.д.), минеральные и неорганические пыли (цементная пыль, тонер копировальных машин и т.д.), чистящие вещества, продукты сгорания (сигаретный дым, выхлопы бензиновых двигателей и т.д.), аэрополлютанты помещений. Также, по данным O. Vandeplass и соавторов, всего 8 групп профессиональных факторов являются причиной более 70% случаев иммунной профессиональной астмы: мука (31%), изоцианаты (17%), персульфаты (7%), металлы (4%), дерево (3%), соединения аммония (3,2%), акрилаты (3%), латекс (3%) [Vandeplass O. et al., 2019]. Кроме того, существует соглашение о том, что ирритантная форма профессиональной бронхиальной астмы может быть вызвана не только однократным массивным раздражающим воздействием, но также и низким/умеренным повторяющимся раздражающим воздействием [Maestrelli P., Henneberger P.K., Tarlo S., et al., 2020].

Выделение фенотипов привело к лучшему пониманию бронхиальной астмы как гетерогенного заболевания и создало платформу для подбора персонализированной терапии. Внедрение результатов научных исследований по изучению биологических маркеров и клинических характеристик для развития фенотипирования БА у взрослых и детей стало целью проекта U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome) в рамках инновационной медицинской программы IMI (Innovative Medicines Initiative) [Auffray C., Adcock I.M., Chung K.F., et al., 2010], благодаря чему появляется возможность прогнозировать ответ на лечение и риски побочных эффектов терапии [Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. с соавт., 2017].

Продолжение изучения фенотипов профессиональной бронхиальной астмы позволит выделять клинические характеристики, механизмы заболевания, что в результате будет способствовать формированию однородных подгрупп больных для оптимизации диагностического поиска и прогнозирования течения профессиональной бронхиальной астмы.

1.3. Патогенетические механизмы профессиональной бронхиальной астмы

В настоящее время по уровню активности воспалительного процесса в бронхах, характеру воспаления, преобладанию определенных биомаркеров выделяют следующие типы воспаления: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и малогранулоцитарный [Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., et al., 2006; Пирогов А.Б. с соавт., 2016; Бекетова Г.В., Горячева И.П., 2016; Ушакова Д.В., Ненашева Н.М., Автандилов А.Г., 2020]. Для эозинофильного типа характерно присутствие более 3% эозинофилов в индуцированной мокроте, при нейтрофильном типе наблюдается преобладание нейтрофилов (61% и более), при малогранулоцитарном типе – нормальное соотношение нейтрофилов и эозинофилов [Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., et al., 2006; Wertherall M. et al., 2009]. Для смешанного, или пангранулоцитарного, типа характерно тяжелое течение заболевания и наличие повышенного уровня как эозинофилов (более 3%), так и нейтрофилов (более 61%) [Ненашева Н.М., 2018]. Наименее изученный

малогранулоцитарный тип воспаления формируется в результате активации резидентных клеток (гладкомышечных, эпителиальных) или носит транзиторный характер [Green R.H., Pavord I., 2012].

Эозинофильный тип воспаления выявляется более чем у 50% пациентов с бронхиальной астмой [Wang F. et al., 2011; Mohamed N.R. et al., 2014] и коррелирует с риском тяжелых обострений [Черняк Б.А., Воржева И.И., 2014]. Тяжелое течение заболевания при данном типе воспаления объясняется, с одной стороны, усиленной десквамацией эпителиоцитов в результате цитотоксического действия протеинов, продуцируемых эозинофилами [Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S., 2004; Jeon S.H., Chae V.C., Kim H.A., 2007], а с другой стороны, суточной лабильностью бронхов, которой может способствовать эозинофилия в мокроте [Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. с соавт., 2009; Федосеев Г.Б. с соавт., 2015].

Нейтрофильный тип воспаления, как правило, формируется у пациентов с тяжелой БА, зачастую пожилого возраста и страдающих неаллергической формой заболевания, вероятно, в связи с воздействием аэрополлютантов, табачного дыма, профессиональных и инфекционных агентов [Wang F. et al., 2011]. По данным некоторых исследователей, нейтрофильный тип воспаления является индикатором тяжелого течения заболевания, неадекватно низкого ответа на лечение глюкокортикостероидами, более позднего дебюта болезни и прогрессирующего нарушения респираторной функции [Telenga E.D., Tideman S.W., Kerstjens H.A.M., et al., 2012]. В некоторых исследованиях показано, что *Chlamydophila pneumoniae* может выступать в качестве одной из причин формирования нейтрофильного типа воспаления при бронхиальной астме [Horvat J. et al., 2010]. Установлено, что в развитии бронхиальной астмы может наблюдаться смена типов воспаления, например, в зависимости от периодов обострения и ремиссии [Wang F. et al., 2011; Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E., et al., 2012].

В зависимости от иммунологического типа воспалительной реакции

различают Th2 и не Th2 механизмы бронхиальной астмы. Для T2-типа характерны доминирование Th2-лимфоцитов и высокая активность ILC2-клеток, [Anderson G.P., 2008]. При участии IL-5, IL-4, IL-13 формируется эозинофильный тип воспаления, в нижних дыхательных путях запускаются IgE-опосредованные реакции, происходит активация воспалительного процесса в слизистой оболочке, а также ремоделирование бронхиальной стенки [Ненашева Н.М., 2014; Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. с соавт., 2016]. Для Th2-типа характерен эозинофильный тип воспаления [Hizawa N., Yamaguchi E., Konno S., et al., 2002; Fardon T., Haggart K., Lee D.K., et al., 2007].

Не Th2-тип БА признается чаще ассоциируется с нейтрофильным или малогранулоцитарным типом воспаления, который реализуется через Th1 и Th17 лимфоциты [Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. с соавт., 2009]. Не Th2-тип характерен для астмы с поздним дебютом (с частым последующим присоединением бактериальной инфекции), астмы с ожирением, астмы у курильщиков или нейтрофильной астмы у некурящих людей [Федосеева В.Н., Молотилев Б.А., Ларина О.Н. с соавт., 2004; Wenzel S., 2012; Wu W., Bleecker E., Moore W., et al., 2015].

Среди Th1-типов особого внимания заслуживает БА, связанная с ожирением, которая встречается преимущественно у женщин старше 40 лет с избыточной массой тела, выраженными маркерами системного воспаления, сниженной реакцией на метахолин [Фомина Д.С. с соавт., 2014; Ненашева Н.М. с соавт., 2016; Ненартович И.А., Жерносок В.Ф., 2014; Leiria L.O., Martins M.A., Saad M.J., 2015; Трофимов В.И., Баркова А.В., 2017]. Воспалительный процесс при данной форме заболевания ассоциирован с TNF- α , IL-6, лептином [D. Zioga et al., 2012].

Одним из высокочувствительных маркеров воспаления и тканевого повреждения является С-реактивный белок. Имеются данные о связи повышенного уровня СРБ с тяжестью астмы и гиперреактивностью дыхательных путей [Jousilahti P., Salomaa V., Nakala K., et al., 2002; Ford E.S., 2003; Kony S.,

Zureik M., Driss F., et al., 2004]. Также в работах последних лет исследование уровня СРБ рассматривается как инструмент оценки терапии бронхиальной астмы, а также прогноза развития патологии и вероятности присоединения кардиоваскулярных заболеваний [Ramirez D., Patel P., Casillas A., et al., 2010; Sigari N., Ghasri H., 2013; Shimoda T., Obase Y., Kishikawa R. et al., 2015; Monadi M., et al., 2016].

В последнее время при изучении различных патологических состояний повышенное внимание вновь уделяется гаптоглобину, открытому более 80 лет назад. Современные научные данные свидетельствуют о широком спектре функций этого специфического белка в самых разнообразных процессах в организме, включая различные заболевания [Quaye I.K., 2008; Alayash A.I., 2011; Graves K.L., Vigerust D.J. 2016; MacKellar M., Vigerust D.J., 2016]. M. Arredouani и соавт., J.N. Navarrete-Perea и соавт. [Arredouani M., Matthijs P., Van Hoeyveld E., 2003; Navarrete-Perea J., Magana Y.T., Torre P., et al., 2016] установили важную роль гаптоглобина в модуляции баланса между лимфоцитами Th1 и Th2 в виде значимого влияния на продукцию хелперов 1-го типа (Th1), что в итоге усиливает защиту организма против инфекций, противодействует существованию внутриклеточных паразитов, ингибирует образование хелперов 2-го типа (Th2). Выявлен важный факт, что гаптоглобин может влиять на продукцию IL-6 и IL-10 [Guetta J., Strauss M., Levy N., et al., 2007]. В связи с этим дальнейшие исследования по установлению роли гаптоглобина при наиболее распространенных заболеваниях, в том числе при бронхиальной астме, являются перспективными как в научном, так и в практическом отношении. [Quaye I.K., 2008; Kasvosve I., Speeckaert M.M., Speeckaert R., et al., 2010]

В патогенезе бронхиальной астмы отдельная роль отводится фибронектину. Фибронектин – это гликопротеин внеклеточного матрикса, который участвует в развитии субэпителиального фиброза при бронхиальной астме [Fernandes D.J., Bonacci J.V., Stewart A.G., 2006]. В исследовании Bazan-Socha et al. продемонстрировано, что фибронектин является не только маркером сосудистого

повреждения, но и новым фактором, связанным с тяжестью астмы, воспалением и протромботическим состоянием. Более высокие уровни фибронектина, наблюдаемые у астматиков, особенно при тяжелой форме заболевания, и их связь с воспалительными и протромботическими изменениями позволяют предположить, что фибронектин может быть функционально вовлечен в патологический процесс [Bazan-Socha S., Kuczia P., Potaczek D.P., et al., 2018].

Клетки воспаления и структурные клетки респираторной системы способны синтезировать различные цитокины и хемокины, играющие ключевую роль в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса [Gessner C., Scheibeb R., Wotzelb M., et al., 2005; March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H., 2011]. В настоящее время именно цитокинам, хемокинам и их рецепторам отводится значительная роль в иммунопатогенезе бронхиальной астмы [Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тыринова Т.В. с соавт., 2014; Луценко М.Т., Одиреев А.Н., Перельман Ю.М. с соавт., 2014; Чудаков Д.Б., Свиршевская Е.В., 2015; Чикина С.Ю., 2016]. Поляризация Th2 над Th1 зависит от цитокинов, доминирующих в микроокружении при дифференцировке Т-хелперов: IL-4 или IFN- γ [Chen Y.P., Zhang J.H., Li C.Q., et al., 2015; Nakayama T., Hirahara K., Onodera A., et al., 2017; Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. 2019]. Th1-тип иммунного ответа подтверждают такие цитокины, как INF- γ , INF- α , IL-2, Th2-тип – IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 [Kaminsky D.A., 2014; Супрун Е.Н., 2015]. В регуляции Th1 и Th2 принимают участие и регуляторные Т-клетки (Treg) [Eusebio M., Kuna P., Kraszula L., et al., 2014; Massingham K., Fox S., Smaldone A., 2014; Баранова Н.И., Кожевникова С.В., Ащина Л.А., 2015; Sugita K., Hanakawa S., Honda T., et al., 2015].

В патогенезе при БА также важно исследование показателей интерферонового статуса [Horn S.R.G., Huber J.P., Farrar J.D., 2013; Ivashkiv L.B., Donlin L.B., 2014; Gonzales-van Horn S.R., Farrar J.D., 2015]. В ряде исследований был выявлен нарушенный синтез интерферонов при астме [Осипова Г.Л., 2014; Ivashkiv L.B., Donlin L.B., 2014; Gonzales-van Horn S.R., Farrar J.D., 2015; Царев С.В., 2015; Wang Q., Chen D., Xie H., et al., 2016; Просекова Е.В., Турянская А.И.,

Ситдикова Т.С., 2017; Edwards M.R., Walton R.P., Jackson D.J., et al., 2018]. Имеются данные о корреляции дисбаланса INF- γ с выраженностью симптомов БА [Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Одиреев А.Н. с соавт., 2015; Верлан Н.В., 2016; Нестерова И.В., 2016]. INF- γ подавляет развитие Th2 типа, что приводит к подавлению секреции IL-4, IL-5 и IL-13. INF- γ оказывает также сильное иммуномодулирующее действие: активирует макрофаги, стимулирует экспрессию антигенов HLA класса II и опосредует местные воспалительные реакции [Bhakta N.R., Christenson S.A., Nerella S., et al., 2018]. При помощи INF- γ Th1-клетки воздействуют на макрофаги, стимулируя выработку ими IL-12, поддерживающего баланс между Т-хелперами I и II типа. INF- γ также можно рассматривать как фактор, действующий на стыке врожденного и адаптивного иммунитета [Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И., Гинцбург А.Л., 2013]. Так как у больных БА может нарушаться продукция интерферонов, то у данной категории лиц повышается восприимчивость к респираторным вирусным инфекциям, в результате чего происходит потеря контроля над БА и развивается обострение [Price D., 2014; Царев С.В., 2015; Gillissen A., Paparoupa M. 2015; Ненашева Н.М., 2016; Kicic A., Stevens P.T., Sutanto E.N., et al., 2016; Akoto C., Davies D.E., Swindle E.J., 2017; Garcia-Garcia M.L., Calvo C., Ruiz S., et al., 2017; Guibas G.V., Tsolia M., Christodoulou I., et al., 2018; Ling K.M., Garratt L.W., Lassmann T., et al., 2018]. Гиперпродукция IgE и цитокинов (IL-4, TNF- α и др.), а также низкий уровень INF- γ , характерные для БА, облегчают инфицирование и способствуют персистенции возбудителей различных инфекций в дыхательных путях [Gielen V., Sykes A., Zhu J., 2015; Jackson D.J., Gern J.E., Lemanske R.F., 2016]. В то же время на фоне частых ОРИ снижается выработка INF- γ [Gielen V., Sykes A., Zhu J., 2015]. Порочный круг замыкается и, следовательно, требуется коррекция и контроль показателей интерферонового статуса [Трущенко Н.В., Белевский А.С., 2014].

Одним из главных провоспалительных цитокинов при БА является фактор некроза опухоли α (TNF- α) [Конищева А.Ю., Лысогора В.А., Гервазиева В.Б.,

2017]. TNF- α играет важную роль в патогенезе тяжелых форм нейтрофильной БА [Amrani Y., et al., 1996]. Основными продуцентами TNF- α являются клетки врожденного иммунитета: макрофаги, НК-клетки, дендритные клетки, а также клетки других систем. TNF- α играет роль в отдельных звеньях патогенеза БА, усиливая воспалительные явления в стенке бронхов [Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Лаврентьева Е.Е., 2012; Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Одиреев А.Н. с соавт., 2015]. В ряде исследований установлено повышенное содержание TNF- α при БА [Лазуткина Е.Л., Ландышев Ю.С., Цырендоржиев Д.Д. с соавт., 2012; Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Рязанова Н.Г. с соавт., 2013; Ганковская Л.В., Свитич О.А., Брагвадзе Б.Г., 2017].

IL-1 β является хорошо известным индуктором нейтрофилии, потенциально способствующим выраженному нейтрофильному воспалению лёгких, которое возникает как при заболевании человека [Fahy J.V., Kim K.W., Liu J., et al., 1995], так и на моделях обострения у животных [Mahmutovic-Persson I. et al., 2014; Mahmutovic-Persson I. et al., 2016; Kim R.Y. et al., 2017]. Исследование фибробластов человека показало, что IL-1 β может увеличивать экспрессию генов и белка TSLP и IL-33 [Kim R.Y. et al., 2017]. Предполагается значительная роль IL-1 β в развитии тяжелой астмы и в связи с обострениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и астмы [Fu J.J., McDonald V.M., Baines K.J., 2015]. В исследовании Mahmutovic-Persson et al. было установлено, что IL-1 β является фактором, участвующим в обострениях астмы, вызванных вирусом, но не в исходных аллергических состояниях [Mahmutovic Persson I., Menzel M., Ramu S., et al., 2018]

У больных БА наблюдаются повышения показателей интерлейкина 4 (IL-4) [Ахмедов В.А., Шевченко А.А., 2015, Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Одиреев А.Н. с соавт., 2015; Палеев Ф.Н., Островский Е.И., Карандашов В.И. с соавт., 2015; Черняк Б.А., Воржева И.И., 2016]. IL-4 оказывает существенное влияние на процессы продуцирования IgE и IgG1, активацию Th2 типа, накопление эозинофилов [Irvin C., Zafar I., Good J. et al., 2014; Klein J.A., 2016.]. Выработка IL-

4 связана с продукцией INF- γ и регулируется сонаправленно синтезу этого оппозиционного Th2-ответу цитокина [Motomura Y., Morita H., Moro K. et al., 2014; Zhu J., 2015].

Одним из эффектов IL-4 является стимуляция гуморального звена иммунитета, нарушение которого при ПБА может проявляться в виде дисбаланса основных классов Ig [Симбирцев А.С., 2011; Мухаммадиева Г.Ф., Валова Я.В., Кутлина Т.Г. с соавт., 2019]. Так, в исследовании Петровской Е.В. было выявлено повышение уровня сывороточных IgA, IgG и общего IgE, цитокинов (IL-4, IL-8) у больных ПБА, что свидетельствует о наличии хронического аллергического воспаления [Петровская Е.В., 2009].

Формированию эозинофильного воспаления при бронхиальной астме способствует также продукция IL-5 [Bachert C., Zhang N., Holtappels G., et al., 2010]. IL-5 стимулирует пролиферацию и рекрутирование эозинофилов, которые участвуют в клиренсе паразитов и гиперчувствительности дыхательных путей. IL-5 также усиливает самообновление В1-клеток и выработку антител В-клетками, участвуют в запуске иммуноглобулин (Ig) E-опосредованных реакций в нижних дыхательных путях. [Robinson D., Humbert M., Buhl R., et al., 2017]. IL-5 является ключевым цитокином для выживания и персистенции циркулирующих и тканевых эозинофилов, предотвращения апоптоза, и способствуя активации эозинофилов [Wen T., Rothenberg M.E., 2016; Weller P., Spencer L., 2017; Ramirez G., Yasoub M., Ripa M., et al., 2018]. Существуют исследования ассоциации полиморфизма гена IL-5 rs2069812 с бронхиальной астмой. Так, в исследованиях корейских и немецких ученых предполагается, что rs2069812 в значительной степени связан с уровнями общего IgE и снижением функции легких при детской астме и атопическом дерматите в различных этнических группах [Hong S.J. et al., 2005; Kabesch M. et al., 2007; Namkung J.H. et al., 2007]. В другом исследовании были получены результаты, свидетельствующие о том, что в ответ на суперантиген золотистого стафилококка увеличивается продукция общего IgE, активация эозинофилов и прогрессирование гиперреактивности дыхательных

путей у восприимчивых пациентов, несущих аллель G. полиморфизм rs2069812 IL-5 [Losol P. et al., 2013].

В патогенезе БА принимает участие и интерлейкин 10 (IL-10), который, действуя как противовоспалительный цитокин, ингибирует функцию Т-лимфоцитов Th1 типа и процессы биосинтеза ими INF- γ . Также имеются данные, что у больных БА, в частности, тяжелой, секреция IL-10 нарушена. [Нурдина М.С., Купаев В.И., 2017].

Анализ уровня интерлейкина 6 (IL-6) также заслуживает внимания при БА [Борисова Т.В., Сокуренок С.И., Караулов А.В., 2013; Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Пирогов А.Б. с соавт., 2014; Hunter С.А., Jones S.А., 2015]. Установлено, что обострение бронхиальной астмы сопровождается повышенным содержанием IL-6 [Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е., 2012; Борисова Т.В., Сокуренок С.И., Караулов А.В., 2013; Ганковская Л.В., Свитич О.А., Брагвадзе Б.Г., 2017; Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П., 2017]. IL-6 является реактантом острой фазы воспаления, выполняет провоспалительную функцию [Симбирцев А.С., 2019].

Не менее значимым участником воспалительного процесса дыхательных путей является IL-8, синтезирующийся макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [Кетлинский С.А.; Симбирцев А.С., 2008]. IL-8, действуя как провоспалительный хемокин, привлекает в очаг воспаления нейтрофилы и тем самым защищает организм от различных патогенных факторов, в первую очередь инфекционного генеза [Barnes P.J., 2008; Chung K.F., 2001].

Цитокин IL-17 синтезируется Th-17 субпопуляцией лимфоцитов. В норме IL-17 обеспечивает защиту от внеклеточной бактериальной инфекции и микозов. Однако, вырабатываясь в чрезмерном количестве, IL-17 вызывает гранулоцитопоз, приводящий к нейтрофилии и хроническим воспалительным реакциям [Shi H. et al., 2017]. При нейтрофильном воспалении в легочной ткани основная роль принадлежит Th17 [Busse W.W. et al., 2010], что подтверждается высокой экспрессией IL-17A и IL-17F, уровни которых коррелируют со степенью

тяжести БА и резистентностью к глюкокортикостероидам [Al-Ramli W. et al., 2009].

В активации эозинофилов и в процессе их миграции в дыхательные пути принимают участие хемокины. К ним относится большая и разнородная группа свободных белков; одним из наиболее важных хемокинов для острой фазы БА является белок хемотаксиса моноцитов 1 (MCP-1). MCP-1 синтезируется мононуклеарными, эндотелиальными, эпителиальными, тучными клетками, Т-клетками, фибробластами, клетками костного мозга, астроцитами. Синтез MCP-1 индуцируют такие факторы, как IL-1 β , TNF- α , ИНФ- γ , IL-6, IL-4 и липополисахариды. Имеются данные о корреляции уровней MCP-1 и IL-6 [Gabay S., 2006]. Кроме того, MCP-1 является профиброгенным хемокином, так как участвует в активации синтеза клетками лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата профиброгенных цитокинов, в частности трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [Gharaee-Kermani M., Denholm E.M., Phan S.H., 1996]. Таким образом, MCP-1 влияет на дисрегуляцию репаративных процессов при астме, приводя к гипертрофии гладкомышечных клеток в стенке бронхиол и в некоторых случаях вызывая избыточное образование грубоволокнистой фиброзной ткани, тем самым приводя к ремоделированию дыхательных путей. [Wynn T.A., 2008]

Важнейшую роль в индукции ангиогенеза играет фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), который синтезируется в эндотелии микрососудов дыхательных путей и действует как провоспалительный цитокин [Рывкин А.И., Андрианова Е.Н., Побединская Н.С. с соавт., 2005; Киселева Е.П., Крылов А.П., Старикова Э.А. с соавт., 2009]. При изучении роли VEGF и микрососудистой проницаемости в патогенезе бронхиальной астмы японские ученые исследовали воспалительные индексы индуцированной мокроты, уровни выдыхаемого оксида азота и индекс проницаемости сосудов. В результате были обнаружены значительные корреляции между уровнем VEGF и индексом проницаемости сосудистой системы у всех пациентов [McCullagh A. et

al., 2010]. В другом исследовании было обнаружено, что VEGF вызывает ангиогенез и увеличивает проницаемость сосудов, участвуя в сужении просвета дыхательных путей, который следует за повреждением легких [Hossny E. et al., 2009].

В привлечении эозинофилов в дыхательные пути также играет важную роль тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) [Lee H.C., Ziegler S.F., 2007; Kouzaki H. et al., 2009; Kowalczyk A., Krogulska A., 2018]. Этот IL-7-подобный цитокин важен для выживания ILC2 [Buchheit K.M. et al., 2016; Camelo A. et al., 2017]. Совместно с IL-33 и IL-25 TSLP индуцирует экспрессию генов цитокинов, их рецепторов и других структур воспаления 2-го типа, включая простагландин, ILC2, тучными клетками, активирует эозинофилы и базофилы [Shan L. et al., 2010; Buchheit K.M. et al., 2016; Camelo A. et al., 2017]. Кроме того, полногеномные ассоциативные исследования выявили ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1837253 в гене стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP) с астмой, аллергическими заболеваниями и эозинофилией [Hui C.C.K., Murphy D.M., Neighbour H., et al., 2014; Hui C.C.K., Yu A., Heroux D., et al., 2015]. Дальнейшие исследования выявили возможные протективные эффекты минорного аллеля T полиморфизма rs1837253 гена TSLP в отношении аллергического воспаления в целом и бронхиальной астмы в частности [Мухаммадиева Г.Ф., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О. с соавт., 2017; Moorehead A., Hanna R., Heroux D., et al., 2020]

Не вызывает сомнений, что воздействие факторов производственной среды модифицирует иммунный ответ организма, что и объясняет некоторые отличия в механизмах формирования общесоматической и производственно обусловленной патологии, в том числе и бронхиальной астмы профессионального и не профессионального генеза.

Так, при профессиональной бронхиальной астме патогенетический механизм формирования патологических изменений начинается с развития воспалительных реакций иммунокомпетентных клеток, в ответ на воздействие

профессиональных факторов [Федина И.Н., Панкова В.Б., Серебряков П.В., 2018; Масягутова Л. М., Бакиров А.Б., 2019, Woldeamanuel G.G., Mingude A.B., Yitbarek G.Y., et al., 2020]. Сохранение баланса уровней про- и противовоспалительных регуляторных белков – цитокинов является основой для поддержания адекватного равновесия и формирования иммунного ответа. При этом, выброс провоспалительных цитокинов в результате блокирования эпителиальных клеток респираторного тракта признан наиболее значимым [von Schéele I., Larsson K., Palmberg L., 2014].

Развившаяся воспалительная реакция может несколько снизить интенсивность при субхроническом и интермиттирующем воздействии, что, несомненно, способствует формированию хронического воспалительного процесса в респираторном тракте. Данный адаптационный феномен достаточно изучен, однако не до конца изучены механизмы его развития [Sundblad B.M., von Scheele I., Palmberg L., et al., 2009; Elisabeth A.J. Spierenburg, Lidwien A.M. Smit, Esmeralda J.M. Krop, et al., 2017].

В проведенных исследованиях на моделях клеточных культур моноцитов было показано формирование толерантности к воздействию таких цитокинов как TNF- α и IL-6, а также модуляция врожденной защитной иммунной защиты (макрофагов и дендритных клеток) при повторяющихся экспозициях факторов производственной среды [Poole J.A., Wyatt T.A., Von Essen S.G., et al., 2007; Poole J.A., Alexis N.E., Parks C., et al., 2008].

Эффекторная фаза адекватного иммунного ответа, индуцированного поступившим антигеном, характеризуется развитием бронхоконстрикции, формированием значительного отека слизистой и подслизистой оболочек, а также выраженной проницаемостью мелких кровеносных сосудов [Gounni A.S., 2006; Wu Y.F., Li Z.Y., Dong L.L., et al., 2020].

При этом, в качестве основного органа, способного выполнить функции барьера для предотвращения распространения инородного агента в нижние отделы респираторного тракта путем регуляции экспрессированных

иммунорегуляторных мембранных рецепторов, авторы обозначают эпителиальные клетки. Исследователи отмечают, что длительное воздействие профессионального биологического фактора в виде поступления в респираторный тракт пептидогликанов, условно-патогенных микроорганизмов, компонентов клеточной стенки (β -D-глюканов), а также разнообразных грибов, в сочетании с кормовыми, белковыми и витаминными компонентами, даже в малых концентрациях, способствуют формированию более тяжелого патологического процесса [Poole J.A, Kielian T., Wyatt T. A., et al., 2018].

Проведенными исследованиями установлено, что реализация иммунного ответа опосредуется регуляторным белкам – цитокинами (преимущественно IL-1 β , IFN- γ , TNF- α) и молекулами межклеточной адгезии (ICAM-1), экспрессированными на поверхностях клеток эндотелия, эпителия и некоторых клетках периферической крови. Данный трансмембранный гликопротеин обеспечивает адгезию лейкоцитов к активированному сосудистому эндотелию, путем взаимодействия ICAM-1 и лигандов LFA-1 и MAC-1. Также исследователи отмечают значительную роль молекул межклеточной адгезии при осуществлении взаимодействия Т-лимфоцитов и моноцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов и клеток-мишеней, которая происходит путем передачи внутриклеточных сигналов [Bella J., Rossmann M.G., 2000; Arthur Ataam J., Mercier O., Lamrani L., 2019; Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R., 2020; Lv G., Fan J., 2020].

Врожденной функции альвеолярных макрофагов уделяется особое значение в оценке развития каскада защитных реакций при воздействии профессиональных агентов, с формированием сложного профиля активированных цитокинов и индуцированной экспрессией генов (TLR2, NOD2). Все это позволяет частично нейтрализовать неблагоприятное воздействие, способствует развитию адекватного иммунного ответа [Soni S., Wilson M.R., O'Dea K.P., et al., 2016].

Основное значение в развитии аллергической ПБА имеет избыточный синтез иммуноглобулинов E. IgE-обусловленные реакции индуцируются профессиональными агентами с высокой молекулярной массой (например,

белками животного и растительного происхождения), выступающими полноценными антигенами, в ответ на поступление которых начинается синтез специфических иммуноглобулинов. Некоторые производственные факторы с низкой молекулярной массой (соли платины, ангидриды кислот и т.д.) аналогично индуцируют выработку специфических антител, действуя, вероятно, как гаптены, то есть приобретают свойства антигенности после конъюгации с высокомолекулярными белковыми носителями в организме человека [Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н., 2002; Федорович С.В. с соавт., 2005; Новиков Д.К., 2006; Wisnewski A.V., Jones M., 2010; Верткин А.Л., Ховасова Н.О., 2013].

Особого внимания заслуживают результаты исследований, установившие вклад профессиональных факторов в патогенез так называемой «аспириновой астмы», то есть астмы с нарушением простагландинового обмена. В профессиональной клинике данная форма сочетается с атопической и инфекционно-зависимой [Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н., 2002].

В современных условиях труда большое значение придается триггерному воздействию веществ токсико-раздражающего действия, или раздражителей (кварцсодержащая пыль, газы, пары кислот, дым токсических продуктов, органические растворители), вызывающих неиммунную астму в 57% случаев. Особенности ПБА на современном этапе являются преобладание сочетанных (65%) и неиммунных форм с тяжелым течением патологии. Мультифакторный характер ПБА обуславливает её сложный патогенез с участием различных механизмов [Васильева О.С., Куммина Е.А., Гущина Е.Е., 2010; Цидильковская Э.С., Стаценко Ю.В., Акулова Ю.С., 2017].

Так, многие агенты с низкой молекулярной массой (изоцианаты, соли металлов, кислоты, щелочи и др.), являясь причиной ПБА, не обязательно вызывают образование специфических IgE. Способность агентов с низким молекулярным весом вызывать БА может зависеть от их химической структуры.

В литературе отмечается, что некоторые переходные металлы, вступая в межмолекулярные взаимодействия, могут образовывать комплексы и хелатные соединения с белками человека. Отдельные органические инстанции, такие, как этилендиамин, имеют бифункциональную основу и благодаря этому активно взаимодействуют с макромолекулами организма. Подобные агенты с намного большей вероятностью вызывают БА, чем вещества с монофункциональной основой [Астафьева Н.Г, Васильева О.С, Ожиганова В.Н, 2002; Merget R., Korn M. 2005; Palmer K.T., et al., 2006; Hannu T. et al., 2007; Васильева О.С., 2007; Dufour M. H., et al., 2009; ВОНRF, 2010; Цепкова Г.А., Вологжанин Д.А., Говердовский Ю.Б. с соавт., 2018; Лаврова А.Ф., Кожевникова Н.Ю., 2018; Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., 2019].

Для неаллергической ПБА характерен немедленный или отсроченный тип ответа организма на ингаляционную пробу с производственным аллергеном при отсутствии иммунологических сдвигов и латентного периода. В литературе описывается три механизма, способных объяснить развитие симптомов астмы у таких больных [Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н., 2002; Ожиганова В.Н., 2003; Махонько М.Н., Шкробова Н.В., Кабиева Л.Г. с соавт., 2020].

Во-первых, это острое повреждение дыхательных путей из-за внезапного воздействия высокой дозы ирритантов, что может привести к синдрому реактивной дисфункции дыхательных путей. Считается, что десквамация слизистой в ответ на токсическое или механическое повреждение эпителия приводит к потере бронходилатирующих факторов. [Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н., 2002]. Во-вторых, есть данные, что некоторые низкомолекулярные агенты имеют специфические фармакологические свойства, которые могут обусловить бронхоконстрикцию. Например, изоцианаты могут блокировать β_2 -адренорецепторы, а пликатиновая кислота в высокой концентрации может активировать комплемент [Васильева О.С., 2015]. В-третьих, изоцианаты и другие профессиональные агенты способны стимулировать

чувствительные нервы с высвобождением субстанции Р и других нейропептидов, что приводит к кашлю, спазму гладкой мускулатуры [Астафьева Н.Г., Васильева О.С., Ожиганова В.Н., 2002].

В клиническом течении неаллергической ПБА наблюдается симптом элиминации и экспозиции. Однако результаты ТТЕЭЛ с производственным аллергеном остаются отрицательными [Тарасова Л.А, Ожиганова В.Н, Дуева Л. А., 2004]. Для диагностики неаллергической ПБА целесообразно использование показателей пикфлоуметрии у обследованных в ходе выполнения ими соответствующей работы. При этом снижение показателей пикфлоуметрии по сравнению с исходным уровнем (до работы) на 15% и более свидетельствует о патогенетической роли производственных факторов в развитии бронхообструктивного синдрома [Ожиганова Н.В., 2003; Сяткин Д.Н., Машкова Н.В., Шокина С.В., 2020].

При сочетанной форме ПБА больные по-разному реагируют на провокационную ингаляционную пробу с производственным аллергеном – возможны все 3 типа ответа: немедленный (30 мин — 1 час), немедленно-замедленный (3 – 4 часа), замедленный (6 – 8 – 24 часа), при этом симптом элиминации отсутствует, а тест экспозиции – положительный. В сыворотке крови, в отличие от других форм ПБА, выявляются наиболее высокие концентрации общего IgE (свыше 1000 КЕ/л), а также поливалентные реакции с выявлением специфических IgE к производственному аллергену, к бактериальным и грибковым антигенам. Эта форма ПБА может сочетаться с аллергическим поражением кожных покровов и/или верхних дыхательных путей [Шкробова Н.В., Махонько М.Н., Шелехова Т.В. с соавт., 2018].

В настоящее время получены данные о том, что ожирение может модифицировать формирование иммунного ответа на воздействие производственных аллергенов [Schulte P.A. et al., 2007], в связи с чем его можно рассматривать как фактор риска развития ПБА. По мнению Л.П. Кузьминой, А.Г. Хотулевой, ПБА и метаболический синдром связаны целым рядом

патогенетических механизмов и могут взаимно потенцировать друг друга. Наличие метаболического синдрома ассоциировано с более тяжелым течением ПБА, в то время как у больных ПБА без метаболического синдрома преобладают более легкие формы. [Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., 2015; Хотулева А.Г., 2017]. А.Г. Хотулевой также было установлено, что наличие аллели С полиморфизма С174G гена IL6 является фактором риска развития метаболического синдрома, наличие которого отягощает течение ПБА, и может служить показателем, определяющим индивидуальный риск развития данного сочетания [Хотулева А.Г., 2015]. Кроме того, было продемонстрировано, что острофазовый белок – СРБ – у лиц с сочетанием профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома повышен в большей степени, чем у обследуемых без метаболического синдрома, при этом уровень СРБ достоверно коррелирует с индексом массы тела [Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., 2017; Хотулева А.Г., 2017].

На данный момент выявлено несколько сотен генов, белковые продукты которых функционально связаны с развитием БА. Это гены цитокинов, комплекса гистосовместимости, ферментов и белков, которые принимают участие в биотрансформации ксенобиотиков, в регуляции барьерной функции эпителия, в узнавании консервативных структур микроорганизмов, в метаболизме лекарственных препаратов [Kmyta V. et al., 2018; Sordillo J.E. et al., 2019; Osman H.M. et al., 2020; Huang J. et al., 2020; Asosingh K. et al., 2020; Edris A. et al., 2022]. Проведен ряд полногеномных анализов сцепления БА, выявлены позиционно-клонированные гены БА [March M.E. et al., 2011; Willis-Owen S.A.G., et al., 2018].

Первый полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) БА проведен в 2007 году. С того момента выполнен значительный ряд GWAS исследований БА и отдельных фенотипов заболевания, на данный момент обнаружено более 2300 полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском развития БА с высоким уровнем значимости. Vicente C.T. с соавторами проанализировали данные GWAS, опубликованные с 2007 г. до конца 2016 г., и в результате выявили 39 общих полиморфных локусов, ассоциированных с риском развития БА [Vicente et al.,

2017]. В рамках работы консорциума TAGC [Trans-National Asthma Genetic Consortium] опубликованы результаты масштабного мета-анализа, объединяющего данные 65 GWAS исследований БА, включающего 23 948 пациентов с БА и 118 358 индивидов контрольной группы. Обнаружено 18 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием БА у лиц различного этнического происхождения [Demenaïs F., 2018].

Таким образом, стандартные клинические и лабораторные методы исследования не всегда в полной мере позволяют оценить активность воспалительного процесса, тяжесть течения и прогноз заболевания при профессиональной бронхиальной астме. В связи с этим поиск информативных маркеров различных форм профессиональной бронхиальной астмы, изучение соотношения аллельных вариантов их генов, характеризующих генетически запрограммированную продукцию того или иного элемента воспаления, представляют собой актуальную задачу современной профессиональной пульмонологии.

1.4. Наукометрический анализ международных публикаций в области профессиональной бронхиальной астмы

Впервые термин «наукометрия» был определен в 1969 г. советским философом и математиком В.В. Налимовым как «количественные методы изучения развития науки как информационного процесса» [Налимов В.В., Мульченко З.М., 1969]. В последнее время именно по наукометрическим публикационным индексам судят о результативности инноваций. Всё чаще признается необходимость применения наукометрических систем для решения поставленных перед учёными задач [Пенькова О.В., Тютюнник В.М., 2001]. В связи с этим нами был проведен наукометрический анализ международной публикационной активности в области профессиональной бронхиальной астмы.

Поиск проводился в базе данных Scopus (www.scopus.com). Было использовано поисковое словосочетание «bronchial asthma», 20-летний период (с

1999 по 2019 г.) и было найдено 164915 публикаций. При поисковом словосочетании «occupational asthma» выявлена 6661 публикация.

В среднем в мире ежегодно издавались по (9054 ± 362) публикации в сфере бронхиальной астмы, в том числе по (248 ± 44) публикаций в сфере профессиональной бронхиальной астмы, которые составили $(2,3 \pm 0,8)$ % от общего массива изданий по бронхиальной астме.

Анализ публикаций в сфере профессиональной бронхиальной астмы по типу показал, что научные статьи в журналах составили 82,2%, обзоры – 10,7%, материалы конференций, съездов, симпозиумов – 1,9%.

В таблице 1 приведён перечень 16 стран, в которых было издано максимальное число публикаций в сфере профессиональной бронхиальной астмы за период 1999–2019 гг. Было обнаружено, что в данных 16 государствах было издано более 99 % работ.

Таблица 1 – Страны, авторы которых издали наибольшее количество публикаций по профессиональной бронхиальной астме (1999–2019 гг.)

Место	Страна	Число статей	%	Место	Страна	Число статей	%
1-е	США	1732	26,0	9-е	Швеция	255	3,8
2-е	Великобритания	739	11,0	10-е	Финляндия	216	3,2
3-е	Канада	545	8,1	11-е	Австралия	202	3,0
4-е	Германия	497	7,5	12-е	Польша	196	2,9
5-е	Испания	471	7,1	13-е	Бельгия	195	2,9
6-е	Италия	460	6,9	14-е	Дания	169	2,5
7-е	Франция	428	6,4	15-е	Норвегия	133	2,0
8-е	Нидерланды	259	3,9	16-е	Южная Корея	129	1,9

В таблице 2 представлен перечень авторов, издавших наибольшее число статей по тематике профессиональной бронхиальной астмы за 20-летний период (1999–2019 гг.). В него вошли такие ученые, как Tarlo, Susan M. (122), Malo, Jean Luc (114), Quirce, Santiago (103), Heederik, Dick (84), Sastre, Joaquin (83), Baur,

Xaver (81), Cullinan, Paul (73), Vandenplas, Olivier (71), Merget, Rolf D (69), Burge, Peter (68). Следует отметить высокий индекс Хирша данных авторов (от 18 до 71), который может свидетельствовать о высоком уровне цитирования издаваемых ими работ. Таблица 2 содержит также сферу интересов авторов и общее число публикаций, проиндексированных в базе данных Scopus .

Таблица 2 – Авторы, издавшие наибольшее количество публикаций в области профессиональной бронхиальной астмы (1999–2019 гг.)

Место	Фамилия, имя автора	Название учреждения (город, страна)	Число статей	Индекс Хирша	Общее число публикаций	Область интересов автора
1-е	Tarlo, Susan M.	Toronto Western Hospital University of Toronto (г. Торонто, Канада)	122	43	261	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, психология
2-е	Malo, Jean Luc	Hopital du Sacre-Coeur de Montreal (г. Монреаль, Канада)	114	62	389	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, стоматология, психология
3-е	Quirce, Santiago	Instituto de Investigacion Hospital Universitario La Paz (г. Мадрид, Испания)	103	46	402	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, психология
4-е	Heederik, Dick J. J.	Utrecht University(г. Утрехт,Нидерланды)	84	71	535	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, психология
5-е	Sastre, Joaquin	Centro de Investigacion	83	47	329	Медицина, экология,

		Biomedica en Red de Enfermedades Respiratorias (г. Мадрид, Испания)				биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, психология
6-e	Baur, Xaver	European Society for Environmental and Occupational Medicine (г. Берлин, Германия)	81	49	778	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, психология
7-e	Cullinan, Paul	Royal Brompton and Harefield NHS Trust (г. Лондон, Великобритания)	73	56	265	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, психология
8-e	Vandenplas, Olivier	CHU UCL Namur (г. Намюр, Бельгия)	71	19	146	Медицина, биохимия, фармакология, машиностроение, психология
6-e	Merget, Rolf D	Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (г. Бохум, Германия)	69	26	244	Медицина, биохимия, фармакология, машиностроение, психология
10-e	Burge, Peter Sherwood	Heartlands Hospital (г. Бирмингем, Англия)	68	52	224	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, психология
11-e	Moscato, Gianna A.	Universita degli Studi di Pavia (г. Павия, Италия)	63	32	190	Медицина, биохимия, фармакология, психология
12-e	Park, Haesim	Ajou University, School of	61	18	74	Медицина, биохимия,

		Medicine (г. Сувон, Южная Корея)				фармакология, машиностроение, психология
13-е	Sigsgaard, Torben	Aarhus Universitet (г. Орхус, Дания)	61	42	280	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, стоматология, психология
14-е	Cartier, Andre	Hopital du Sacre-Coeur de Montreal (г. Монреаль, Канада)	58	54	250	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, стоматология, психология
15-е	Nowak, Dennis Alexander	Klinikum der Universitat Munchen (г. Мюнхен, Германия)	58	63	675	Медицина, экология, биохимия, фармакология, машиностроение, неврология, стоматология, психология

В таблице 3 представлен рейтинг 15 организаций, авторы которых опубликовали наибольшее число статей в сфере профессиональной бронхиальной астмы за 1999–2019 гг. Наибольшее число статей издали авторы, представляющие National Institute for Occupational Safety and Health (США). Также в рейтинг попали ещё 4 североамериканские организации: Hopital du Sacre-Coeur de Montreal (Канада), Center for Disease Control and Prevention (США), University of Toronto (Канада), University of Montreal (Канада). Помимо данных учреждений, в перечне присутствуют 10 европейских научных организаций: Tyoterveyslaitos (Финляндия), Imperial College London, National Heart and Lung Institute (оба – Великобритания), Inserm (Франция), Utrecht University, Institute for Risk Assessment Sciences (оба – Нидерланды), Institut fur Pravention und Arbeitsmedizin

der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Ruhr-Un Universitat (оба – Германия), Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera (Польша), Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz (Испания).

Таблица 3 – Организации, авторы которых опубликовали наибольшее число работ по профессиональной бронхиальной астме (1999–2019 гг.)

Место	Наименование учреждения (город, страна)	Число статей
1-е	National Institute for Occupational Safety and Health (г. Вашингтон, США)	289
2-е	Hopital du Sacre-Coeur de Montreal (г. Монреаль, Канада)	180
3-е	Centers for Disease Control and Prevention (г. Атланта, США)	154
4-е	Tyoterveyslaitos (г. Хельсинки, Финляндия)	147
5-е	Imperial College London (г. Кенсингтон, Великобритания)	139
6-е	Inserm (г. Париж, Франция)	134
7-е	Utrecht University (г. Утрехт, Нидерланды)	133
8-е	Institut fur Pravektion und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (г. Бохум, Германия)	130
9-е	University of Toronto (г. Торонто, Канада)	126
10-е	Ruhr-Un Universitat (г. Бохум, Германия)	117
11-е	Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera (г. Лодзи, Польша)	111
12-е	Institute for Risk Assessment Sciences (г. Утрехт, Нидерланды)	110
13-е	University of Montreal (г. Монреаль, Канада)	100
14-е	National Heart and Lung Institute (г. Лондон, Великобритания)	93
15-е	Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz (г. Мадрид, Испания)	90

Нами был сформирован рейтинг из 10 журналов, издавших наибольшее количество статей в области профессиональной бронхиальной астмы с 1999 г. по 2019 г. (таблица 4). У 5 изданий страной регистрации является Великобритания (European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Occupational and Environmental Medicine, Occupational Medicine, European Respiratory Journal, Clinical and Experimental Allergy), у 4 – США (Journal of Occupational and Environmental Medicine, Journal of Allergy and Clinical Immunology, American Journal of Industrial Medicine, Annals of Allergy, Asthma and Immunology), у 1 – Германия (International Archives of Occupational and Environmental Health). Лидером по числу публикаций стал European Journal of Allergy and Clinical Immunology (169). Все издания имеют высокие наукометрические показатели

CiteScore (1,18-6,97), SJR – SCImago Journal Ranking (0,542-3,925), SNIP – Source Normalized Impact per Paper (0,711-2,397), H-индекс (72-262), что свидетельствует о большом научном отраслевом рейтинге этих журналов.

Таблица 4 – Журналы, издавшие наибольшее количество публикаций в области профессиональной бронхиальной астмы (1999–2019 гг.)

Место	Название	Тематика	Период издания	CiteScore	SJR	SNIP	H-индекс	Число статей
1	European Journal of Allergy and Clinical Immunology (Великобритания)	Медицина Микробиология Аллергология Иммунология	1948-	6,97	2,459	1,931	156	169
2	Occupational and Environmental Medicine (Великобритания)	Медицина	1994-	3,12	1,671	1,716	127	167
3	Journal of Occupational and Environmental Medicine (США)	Медицина	1959; 1963-1970; 1976-1978; 1980;1988; 1990-1991; 1995	1,59	0,720	0,711	98	157
4	Journal of Allergy and Clinical Immunology (США)	Медицина Иммунология	1963-1965; 1971-	6,81	3,702	2,135	262	139
5	American Journal of Industrial Medicine (США)	Медицина	1980-	1,78	0,894	1,241	96	138
6	Occupational Medicine (Великобритания)	Медицина	1948-	1,18	0,542	0,739	72	126
7	European Respiratory Journal (Великобритания)	Медицина	1988-	4,65	3,925	2,397	216	108
8	Annals of Allergy, Asthma and Immunology (США)	Медицина Микробиология Аллергология Иммунология Пульмонология	1995-	2,16	0,772	0,741	100	84
9	International Archives of Occupational and Environmental Health (Германия)	Медицина	1975-	2,42	0,823	1,267	80	80
10	Clinical and Experimental Allergy (Великобритания)	Медицина	1971-	3,68	0,1967	1,415	139	79

Таким образом, выявлены наукометрические показатели авторов и журналов, являющихся лидерами в мировом научном сообществе по числу публикаций в области профессиональной бронхиальной астмы. Их знание позволит нам и заинтересованным пользователям проводить более целенаправленный научный информационный поиск.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА, ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика обследованных

Исследование было выполнено на базе кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор С.А. Бабанов; ректор – профессор РАН, д.м.н. А.В. Колсанов) и отделения профпатологии областного центра профессиональной патологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» (заведующая отделением – к.м.н. Р.А. Бараева; главный врач – О.А. Чуйкова).

Нами проведены комплексное клиническое, спирографическое, иммунологическое, молекулярно-генетическое обследование, а также оценка качества жизни 170 пациентов основных групп и 50 лиц контрольной группы. Всего были обследованы пациенты 4 групп:

1 группа – 42 человека с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы,

2 группа – 36 человек с неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы,

3 группа – 58 человек с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких,

4 группа – 34 человека с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом.

В 5 группу (контрольная группа) вошли 50 человек – работники, не имевшие контакта с вредными производственными факторами, и доноры ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая станция переливания крови» (условно здоровые).

Исследование выполнялось в полном соответствии с этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и требованиями Этического кодекса Российского врача. От каждого обследованного было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование прошло проверку комитета по биоэтике при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соответствие этическим нормам (протокол № 195 от 10.10.2018 г.).

В группы обследованных вошли работники ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района», ОАО «Металлист-Самара», ОАО «Новокуйбышевский нефтеперерабатывающий завод», АО «Самаранефтегаз», АО «Волгатрансстрой», ЗАО «Самарский булочно-кондитерский комбинат», АО «Тольяттинская птицефабрика», АО «Арконик-Самарский металлургический завод», ОАО «Парфюмерно-косметическая компания Весна», ООО «Финстрой», ОАО «Самарский хлебозавод №5», ООО «Тольяттинский трансформатор» (профессии: медицинская сестра, санитарка, аппаратчик смешивания косметических средств, сливщик-разливщик нефтепродуктов, загрузчик сырья, облицовщик-плиточник, маляр-штукатур, электро-, газосварщик, плавильщик, формовщик, электромонтер, чистильщик металла, паяльщик, обработчик птицы, пекарь, кондитер).

Критерии включения в группы исследования: установленный врачебной комиссией областного центра профессиональной патологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района» диагноз профессиональной бронхиальной астмы; возраст от 35 до 65 лет; профессиональный контакт с химическими веществами, обладающими раздражающим действием (ирритантами), с химическими веществами, производственными аэрозолями сложного состава и биологическими факторами, обладающими аллергенным действием; добровольное и датированное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: возраст моложе 35 и старше 65 лет; выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания, включая клинически важные обострения заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным исследованием; хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков; наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 месяца до начала исследования; наличие в анамнезе или в настоящее время аутоиммунных, онкогематологических, онкологических заболеваний; патология щитовидной железы; любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние; длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 месяцев до начала исследования; другие заболевания легких непрофессионального и профессионального генеза (кроме сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких при фенотипе сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ); любые перенесенные операции на легких и сердце; инсулинотерапия; применение ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов.

Диагноз профессиональной бронхиальной астмы устанавливался в рамках проведения экспертизы связи заболевания с профессией врачебной комиссией областного центра профессиональной патологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». Диагноз заболевания ставился в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №417н от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»; Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 N 967 «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний»; клиническими рекомендациями «Профессиональная бронхиальная астма», разработанными НКО «Ассоциация врачей и специалистов медицины труда» и МОО «Российское респираторное

общество» (2019, 2021); Федеральными клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма» (2019, 2021), утвержденными Минздравом России, разработанными МОО «Российское Респираторное Общество», ВОО «Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов» [Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., с соавт., 2022]; критериями, предлагаемыми Национальным руководством «Профессиональные заболевания органов дыхания» (под редакцией академика РАН Н.Ф. Измерова, академика РАН А.Г. Чучалина, под эгидой ассоциации медицинских обществ по качеству, 2015); данными клинико-функционального и иммунологического обследования [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015]; Глобальной стратегией по бронхиальной астме [GINA, 2019–2021]. Диагноз профессиональной хронической обструктивной болезни легких ставился на основании клинических рекомендаций «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких», разработанных НКО «Ассоциация врачей и специалистов медицины труда» (2019, 2021); Федеральных клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2018, 2021), разработанных МОО «Российское респираторное общество», утвержденных Минздравом России [Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., с соавт., 2022], в соответствии с Глобальной стратегией по хронической обструктивной болезни легких [GOLD, 2019–2021]. Диагноз метаболического синдрома ставился в соответствии с критериями, предложенными Консенсусом экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом [Мычка В.Б. с соавт., 2013].

Все обследованные группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст обследованных лиц колебался от 49,6 лет в группе больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы до 55,4 лет в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких. Наибольший процент составили люди среднего возраста от 45 до 59 лет (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение обследованных лиц по возрасту

	аллергический фенотип ПБА (n=42)	неаллергический фенотип ПБА (n=36)	фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)	контрольная группа (n=50)
Средний возраст (лет)	49,6±2,7	51,9±1,9	55,4±4,1	54,1±2,2	49,9±3,5
35-44	5 (11,9%)	4 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
45-59	37 (88,1%)	31 (86,1%)	49 (84,5%)	31 (91,2%)	50 (100%)
60-65	0 (0%)	1 (2,8%)	9 (15,5%)	3 (8,8%)	0 (0%)

Всего было обследовано 55 (32,4%) мужчин и 115 (67,6%) женщин, больных профессиональной бронхиальной астмой, а также 17 (34%) мужчин и 33 (66%) женщины контрольной группы. Все группы были сопоставимы по половому признаку (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение обследованных лиц по полу

Пол	аллергический фенотип ПБА (n=42)	неаллергический фенотип ПБА (n=36)	фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)	контрольная группа (n=50)
мужской, n (%)	13 (31%)	12 (33,3%)	20 (34,5%)	10 (29,4%)	17 (34%)
женский, n (%)	29 (69%)	24 (66,7%)	38 (65,5%)	24 (70,6%)	33 (66%)

При анализе клинической симптоматики у больных профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания наблюдается количественное преобладание жалоб в группах больных фенотипами профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ и с метаболическим синдромом и меньшая выраженность клинических проявлений в группах с аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы (таблица 7).

Таблица 7 – Средние значения распространенности клинических показателей в процентах с 95% доверительным интервалом у больных исследуемых групп и контрольной группы

Показатели	аллергический фенотип ПБА (n=42)	неаллергический фенотип ПБА (n=36)	фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)	фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)	контрольная группа (n=50)
	X (ДИ 95%)	X (ДИ 95%)	X (ДИ 95%)	X (ДИ 95%)	X (ДИ 95%)
Свистящее дыхание, %	66,67 (51,8-81,53)	69,44 (53,64-85,25)	79,31 (68,57-90,05)	76,47 (61,45-91,49)	0
Кашель, %	30,95 (16,37-45,53)	55,56 (38,5-72,61)	63,79 (51,05-76,54)	35,29 (18,37-52,22)	4 (-1,63-9,63)
Дневные приступы, %	45,24 (29,54-60,94)	63,89 (47,41-80,37)	65,52 (52,91-78,12)	61,76 (44,55-78,98)	0
Ночные приступы, %	7,14 (-0,98-15,27)	8,33 (-1,15-17,82)	15,52 (5,91-25,12)	14,71 (2,16-27,25)	0
Одышка при физической нагрузке, %	73,81 (59,94-87,68)	69,44 (53,64-85,25)	86,21 (77,06-95,35)	82,35 (68,85-95,85)	8 (0,21-15,79)
Одышка в покое, %	0	0	5,17 (-0,7-11,05)	8,82 (-1,22-18,87)	0
Аллергический ринит, %	80,95 (68,57-93,34)	13,89 (2,02-25,76)	12,07 (3,43-20,71)	35,29 (18,37-52,22)	6 (-0,82-12,82)
Табакорение, %	16,67 (4,91-28,42)	13,89 (2,02-25,76)	34,48 (21,88-47,09)	11,76 (0,35-23,18)	22 (10,11-33,89)
Табакорение в анамнезе, %	21,43 (8,49-34,37)	19,44 (5,86-33,03)	25,86 (14,25-37,48)	17,65 (4,15-31,15)	12 (2,67-21,33)
Отсутствие табакорения, %	63,41 (48,02-78,81)	66,67 (50,49-82,84)	39,66 (26,68-52,63)	69,7 (53,15-86,25)	66 (52,4-79,6)

Достоверность различий распространенности клинических показателей между лицами исследуемых групп представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Достоверность различий распространенности в % клинических показателей у больных исследуемых групп и контрольной группы U-критерием Манн-Уитни

Показатели	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3
	Значение p				
Свистящее дыхание	0,795	0,157	0,352	<0,001	0,282
Кашель	0,029	0,001	0,691	0,001	0,429
Дневные приступы	0,102	0,044	0,154	<0,001	0,873
Ночные приступы	0,845	0,206	0,289	0,056	0,313
Одышка при физической нагрузке	0,671	0,121	0,377	<0,001	0,049
Одышка в покое	-	0,136	0,051	-	0,168
Аллергический ринит	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,798
Табакокурение, %	0,736	0,049	0,549	0,523	0,029
Табакокурение в анамнезе, %	0,830	0,610	0,682	0,225	0,477
Отсутствие табакокурения, %	0,767	0,020	0,573	0,798	0,011
	2-4	2-5	3-4	3-5	4-5
	Значение p				
Свистящее дыхание	0,512	<0,001	0,751	<0,001	<0,001
Кашель	0,091	<0,001	0,009	<0,001	<0,001
Дневные приступы	0,855	<0,001	0,719	<0,001	<0,001
Ночные приступы	0,406	0,039	0,917	0,004	0,005
Одышка при физической нагрузке	0,211	<0,001	0,621	<0,001	<0,001
Одышка в покое	0,071	-	0,496	0,105	0,033
Аллергический ринит	0,038	0,217	0,008	0,280	0,001
Табакокурение, %	0,792	0,343	0,017	0,155	0,232
Табакокурение в анамнезе, %	0,848	0,345	0,367	0,071	0,471
Отсутствие табакокурения, %	0,789	0,949	0,006	0,007	0,727

Так, в группе с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ периодический кашель беспокоил 63,79% (95% CI 51,05-76,54) обследованных, в то время как в группе с аллергическим фенотипом заболевания кашель выявлялся в 2 раза реже – у 30,95% (95% CI 16,37-45,53) больных ($p=0,001$). Частота встречаемости жалоб на кашель у пациентов с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом составила 35,29% (95% CI 18,37-52,22) и достоверно не отличалась от таковой у пациентов с аллергическим ($p=0,691$) и неаллергическим ($p=0,091$) фенотипами заболевания, но была значимо более низкой по сравнению с группой сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p=0,009$).

Встречаемость ночных приступов удушья у больных фенотипами сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ (15,52%, 95% CI 5,91-25,12) и профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (14,71%, 95% CI 2,16-27,25) практически вдвое превысила таковую при аллергическом (7,14%, 95% CI -0,98-15,27) и неаллергическом (8,33%, 95% CI -1,15-17,82) фенотипах профессиональной бронхиальной астмы, однако достоверность различий не подтвердилась.

Дневные приступы удушья отмечались у 65,52% (95% CI 52,91-78,12) больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, что оказалось значимо чаще ($p=0,044$), чем у больных аллергическим фенотипом заболевания (45,24%, 95% CI 29,54-60,94). При межгрупповом сравнении по частоте дневных приступов удушья других достоверных различий между остальными группами обнаружено не было, однако отмечается тенденция к меньшей встречаемости данного признака при аллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы по сравнению с другими группами больных.

Наиболее распространенной жалобой в каждой группе больных являлась жалоба на одышку, возникающую при физической нагрузке. Она была выявлена у

86,21% (95% CI 77,06-95,35) больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких, что значимо превышало ($p=0,049$) распространенность данного симптома в группе больных неаллергическим фенотипом заболевания (69,44%, 95% CI 53,64-85,25). При аллергическом фенотипе заболевания 73,81% (95% CI 59,94-87,68) пациентов предъявляли жалобу на одышку при физической нагрузке, при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом – 82,35% (95% CI 68,85-95,85), что достоверно не отличалось от встречаемости данного клинического признака в других группах больных.

Одышка в покое была выявлена только у пациентов с фенотипами сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких (5,17%, 95% CI -0,7-11,05) и профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (8,82%, 95% CI -1,22-18,87).

При аускультации свистящее дыхание определялось при всех фенотипах заболевания с различной частотой, однако достоверных различий между группами больных по встречаемости данного клинического признака выявлено не было. Наиболее распространен данный симптом был среди больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких – 79,31% (95% CI 68,57-90,05), незначительно реже встречался у пациентов с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом - 76,47% (95% CI 61,45-91,49). При аллергическом и неаллергическом фенотипах заболевания свистящее дыхание выслушивалось у 66,67% (95% CI 51,8-81,53) и 69,44% (95% CI 53,64-85,25) пациентов соответственно.

Оценка встречаемости сопутствующей аллергопатологии, проведенная на основании данных осмотра врача-аллерголога, показала достоверно наиболее высокую распространенность аллергического ринита среди больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы (80,95%, 95%

CI 68,57-93,34) по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$). Наличие аллергического ринита также отмечалось более чем у трети больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (35,29%, 95% CI 18,37-52,22), что было значимо чаще ($p = 0,038$), чем у больных неаллергическим фенотипом заболевания (13,89%, 95% CI 2,02-25,76), а также достоверно чаще ($p = 0,008$), чем у пациентов с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ (12,07%, 95% CI 3,43-20,71). Следует отметить, что у 6% (95% CI -0,82-12,82) лиц контрольной группы также был впервые диагностирован аллергический ринит (люди ранее не обращались за медицинской помощью, симптомы заболевания купировали самостоятельно). Таким образом, достоверных различий по распространенности аллергического ринита между больными неаллергическим фенотипом заболевания и фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких и лицами контрольной группы обнаружено не было.

Интересна также распространенность табакокурения среди больных профессиональной бронхиальной астмой. Встречаемость активно курящих лиц во всех основных группах достоверно не отличалась от таковой в группе контроля. При этом при межгрупповом сравнении доля курящих в группе с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких (34,48%, 95% CI 21,88-47,09) была значимо выше, чем среди больных другими фенотипами заболевания. Кроме того, нами было отмечено, что доля лиц, бросивших курить, среди больных всеми фенотипами профессиональной бронхиальной астмы недостоверно превышает таковую среди условно здоровых лиц. Тем не менее, можно предположить, что развитие и прогрессирование респираторных нарушений формируют тенденцию отказа от табакокурения, что приводит к росту числа пациентов, бросивших курить (бывших курильщиков). Доля никогда не куривших лиц среди больных аллергическим (63,41%, 95% CI 48,02-78,81) и неаллергическим (66,67%, 95% CI 50,49-82,84) фенотипами заболевания, а также среди больных фенотипом

профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (69,7%, 95% CI 53,15-86,25) практически не отличалась от доли никогда не куривших лиц в контрольной группе (66%, 95% CI 52,4-79,6). Однако обращает на себя внимание факт, что в группе пациентов с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ отсутствие табакокурения в настоящем и в прошлом отмечалось лишь у 39,66% (95% CI 26,68-52,63) лиц, что значительно меньше по сравнению с больными другими фенотипами заболевания и с лицами контрольной группы. Как известно, курение обуславливает формирование латентной гиперреактивности, которая может потенцировать действие многих факторов, в том числе профессиональных, и резко усиливать спастическую реакцию бронхов. Таким образом, можно сделать вывод, что высокая распространенность табакокурения среди больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких может влиять на выраженность респираторного благополучия данной категории пациентов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы исследования вентиляционной функции лёгких

Оценку функции внешнего дыхания проводили в утренние часы, натощак, или через 2 часа после приёма пищи, в условиях относительного покоя (в положении сидя) зажима на компьютерном спирографе «Care Fusion» компании MicroLab UK (Великобритания), который функционирует по принципу автоматической калибровки и выбора лучших результатов из трех попыток теста [Moore V., Jaakkola M., Burge S., 2009; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015]. После инструктажа обследуемый делал вдох до уровня общей емкости легких и максимальный выдох до уровня остаточного объема. Проводилось измерение скоростных показателей выдоха: FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF75%, MEF50% и MEF25%. Полученные показатели выражали в процентах к должным величинам.

2.2.2. Методы исследования гуморальных факторов иммунитета, цитокинового профиля, факторов роста

Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом Манчини (радиальная иммунодиффузия) [Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F., 1965]. Определение уровней цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , MCP-1, IFN- γ , общего IgE, С-реактивного белка и фибронектина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008] с применением наборов и реагентов (ООО «Протеиновый контур», «Вектор-Бест», «Диатекс-Э», «ДИА-плюс», «Pharmacia diagnostika»). Для исследования содержания в сыворотке крови фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа при помощи набора реагентов фирмы «eBioscience». Уровни фибриногена определяли в плазме крови на автоматическом анализаторе коагулометре Autoclot (RAL, Испания) с использованием соответствующих реагентов. Содержание гаптоглобина определяли в сыворотке крови спектрофотометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 (Япония) с использованием соответствующих тест-систем.

2.2.3. Молекулярно-генетические методы исследования

В рамках исследования генетической предрасположенности к профессиональной бронхиальной астме определяли генетические полиморфизмы rs2069812 гена IL-5 и rs1837253 гена TSLP. Образцы ДНК были выделены из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов, разработанных с помощью программы PrimerQuest (Intergrated DNA Technologies).

2.2.4. Исследование качества жизни

Для оценки качества жизни был использован «Краткий вопросник оценки статуса здоровья» (36-Item Short-form Health Survey (MOS SF-36) [И.Е. Оранский, Н.А. Рослая, Е.И. Лихачева, Г.Н. Хасанова, 2010]. Русифицированная версия разработана в НИИ пульмонологии МЗ РФ в 1997 году, прошла адаптацию и валидацию в нашей стране [Сенкевич Н.Ю. с соавт., 1997]. Вопросник состоит из 8 шкал, которые сформированы таким образом, чтобы получить информацию как о физическом, так и о психосоциальном статусе респондента за последние 4 недели и на момент опроса:

- физическое функционирование – ФФ (physical functioning – PF),
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – РФ (role-physical functioning – RP),
- интенсивность физической боли – ФБ (bodily pain – BP),
- общее состояние здоровья – ОЗ (general health – GH),
- жизненная активность – ЖА (vitality – VT),
- социальное функционирование – СФ (social functioning – SF),
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – РЭФ (role-emotional – RE),
- психическое здоровье – ПЗ (mental health – MH).

Из 8 шкал вопросника прямыми критериями являются 5: ФФ, ОЗ, ЖА, ПЗ, СФ, – то есть, чем больше набрано баллов, тем, большую физическую нагрузку способен выполнить респондент, тем лучше он оценивает состояние своего здоровья, тем больше времени ощущает себя бодрым и полным сил, спокойным и умиротворенным, тем выше его социальная активность. Оставшиеся 3 шкалы вопросника (РФ, РЭФ, ФБ) являются обратными критериями, то есть, чем больше набрано баллов, тем, в меньшей степени ежедневная деятельность респондента ограничена проблемами со здоровьем и эмоциональным состоянием, тем меньше он испытывал болевых ощущений. Физический статус респондента оценивают с

помощью 5 параметров (ФФ, РФ, ФБ, ОЗ, ЖА), психосоциальный статус – также с помощью 5 параметров (РЭФ, СФ, ПЗ, ОЗ, ЖА).

2.2.5. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи дескриптивной статистики, дискриминантного, корреляционного (методом Спирмена), кластерного анализа и ROC-анализа. Для определения статистической значимости различий признаков в отдельных группах проведен анализ при помощи непараметрических методов: U-критерия Манн-Уитни и теста Вальда-Волфовица. Достоверными считаются различия при показателе $p < 0,05$. Для определения соответствия распределения генотипов в популяции закону Харди-Вайнберга использовали программное обеспечение Hardy-Weinberg equilibrium calculator. Достоверность различий в частотах аллельных вариантов и генотипов определялась посредством критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (OR) с расчетом доверительного интервала CI. Для оценки значимости признака вычисляли отношение шансов с определением 95% доверительного интервала.

С помощью дискриминантного анализа была проведена классификация – определение класса, к которому принадлежит новый объект. Для оценки значимости дискриминантных функций используется λ -статистика Уилкса. Кластерный анализ позволил объединить признаки в группы, идентичные понятию фенотипа заболевания, выявить связи между признаками и с учетом этого построить математические модели выявленных фенотипов заболевания. Метод ROC-анализа использовался для одномерной оценки информативности и прогностических возможностей исследуемых признаков. Критерием выбора оптимального порога отсечения показателей-предикторов было выбрано наибольшее значение суммы чувствительности и специфичности.

Анализ числовых данных осуществлялся в среде «Microsoft Excel», а также при помощи программных пакетов «Statistica 6.0» фирмы «StatSoft» и «SPSS Statistics 23.0».

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В таблицах 9-13 приведены данные дескриптивной статистики спирометрических показателей больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ, фенотипом профессиональной бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом, а также лиц контрольной группы.

Таблица 9 – Дескриптивная статистика спирометрических показателей у больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы (n=42)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
FVC	85,34	84,21	86,47	79,26	91,42	3,63	0,56
FEV1	80,97	79,31	82,63	71,79	90,15	5,32	0,82
FEV1/FVC	69,24	67,89	70,59	62,05	76,43	4,32	0,67
PEF	70,19	69,19	71,19	65,11	75,27	3,21	0,50
MEF75	78,43	77,52	79,34	73,01	83,85	2,91	0,45
MEF50	70,46	69,39	71,53	64,40	76,52	3,42	0,53
MEF25	67,25	66,15	68,35	61,28	73,22	3,54	0,55

Таблица 10 – Дескриптивная статистика спирометрических показателей у больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы (n=36)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
FVC	79,47	76,85	82,09	67,20	91,74	7,74	1,29
FEV1	69,70	68,12	71,28	62,23	77,17	4,68	0,78
FEV1/FVC	72,17	70,71	73,63	64,83	79,51	4,30	0,72
PEF	63,79	62,28	65,30	56,00	71,58	4,47	0,75
MEF75	70,16	69,40	70,92	65,35	74,97	2,23	0,37
MEF50	72,03	70,73	73,33	65,95	78,11	3,86	0,64
MEF25	70,39	69,28	71,50	65,35	75,43	3,29	0,55

Таблица 11 – Deskриптивная статистика спирометрических показателей у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ (n=58)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
FVC	61,20	60,56	61,84	57,11	65,29	2,42	0,32
FEV1	50,15	49,48	50,82	45,25	55,05	2,53	0,33
FEV1/FVC	56,69	56,08	57,30	52,02	61,36	2,32	0,31
PEF	51,27	50,53	52,01	46,26	56,28	2,83	0,37
MEF75	56,53	55,77	57,29	52,18	60,88	2,87	0,38
MEF50	57,29	56,67	57,91	53,51	61,07	2,37	0,31
MEF25	48,17	47,49	48,85	43,13	53,21	2,60	0,34

Таблица 12 – Deskриптивная статистика спирометрических показателей у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (n=34)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
FVC	65,18	64,44	65,92	61,46	68,90	2,11	0,36
FEV1	64,34	62,75	65,93	56,14	72,54	4,56	0,78
FEV1/FVC	60,42	58,99	61,85	53,75	67,09	4,10	0,70
PEF	59,11	57,23	60,99	50,84	67,38	5,38	0,92
MEF75	60,24	59,34	61,14	55,73	64,75	2,57	0,44
MEF50	62,74	61,68	63,80	58,08	67,40	3,05	0,52
MEF25	60,52	59,36	61,68	55,20	65,84	3,33	0,57

Таблица 13 – Deskриптивная статистика спирометрических показателей у лиц контрольной группы (n=50)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
FVC	100,12	98,94	101,30	93,68	106,56	4,16	0,59
FEV1	102,07	100,85	103,29	93,40	110,74	4,30	0,61
FEV1/FVC	102,78	101,71	103,85	96,10	109,46	3,78	0,53
PEF	104,82	103,10	106,54	93,68	115,96	6,04	0,85
MEF75	106,38	104,59	108,17	95,36	117,40	6,31	0,89
MEF50	106,18	104,30	108,06	95,86	116,50	6,62	0,94
MEF25	106,98	105,25	108,71	95,65	118,31	6,09	0,86

При анализе показателей форсированной жизненной емкости легких (FVC) в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было выявлено его достоверное снижение в группе больных с аллергическим фенотипом ПБА по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). При неаллергическом фенотипе ПБА также наблюдалось достоверное снижение показателя FVC ($p < 0,001$). При этом было выявлено достоверное снижение показателя FVC при неаллергическом фенотипами ПБА относительно аллергического фенотипа ($p = 0,002$ U-критерием Манн-Уитни и $p = 0,019$ тестом Вальда-Волфовица). В группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя FVC ($p < 0,001$). Данный показатель демонстрировал достоверное снижение и по сравнению с группой больных с неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). При анализе показателей FVC в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом отмечалось его значимое снижение относительно группы контроля ($p < 0,001$). Однако в то же время были выявлены достоверно более высокие значения FVC у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом по сравнению с группой больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$).

При анализе показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было выявлено его достоверное снижение в группе больных аллергическим фенотипом ПБА в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Аналогично при неаллергическом фенотипе ПБА наблюдалось достоверное снижение показателя FEV1 ($p < 0,001$), который также демонстрировал достоверное снижение относительно группы больных с аллергическим фенотипом заболевания ($p < 0,001$). В группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ было также выявлено значимое снижение показателя FEV1 относительно группы контроля ($p < 0,001$). В данной группе рассматриваемый показатель был достоверно снижен и по сравнению с группой больных неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). При анализе показателей FEV1 в группе больных с

фенотипом ПБА с метаболическим синдромом отмечалось его достоверное снижение по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Однако в то же время были выявлены достоверно более высокие значения FEV1 у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом по сравнению с группой больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что между группой пациентов с неаллергическим фенотипом ПБА и группой пациентов с фенотипом ПБА с метаболическим синдромом отмечается отсутствие достоверных различий по показателю FEV1 тестом Вальда-Волфовица ($p = 0,072$), однако при анализе U-критерием Манн-Уитни выявляется достоверное снижение FEV1 у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом ($p < 0,001$).

На рисунке 1 представлен график средних значений объёма форсированного выдоха в течение первой секунды в исследуемых группах.

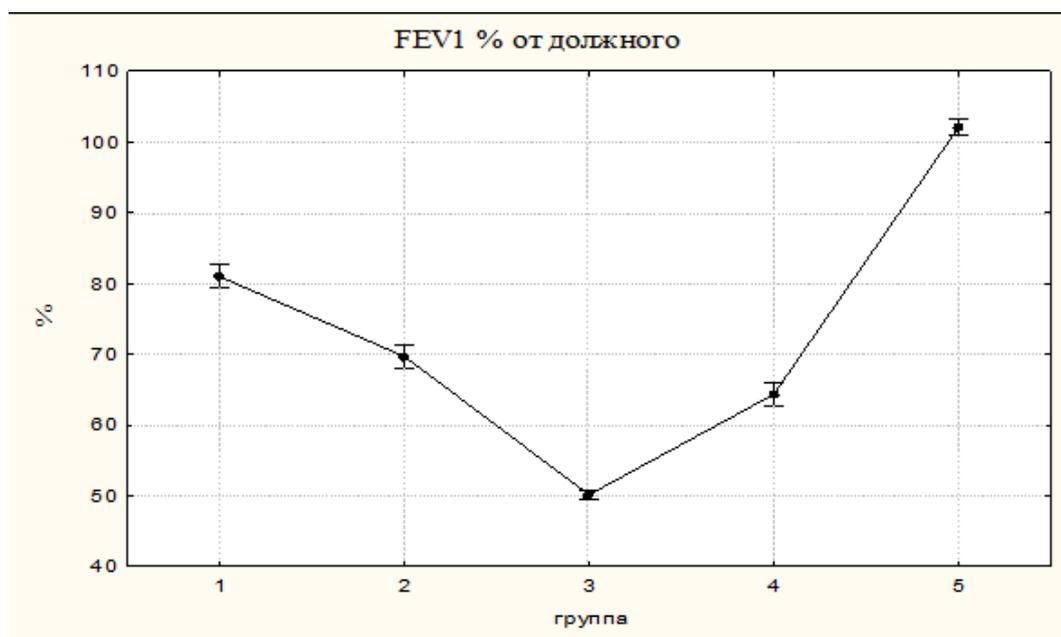


Рисунок 1 – Средние показатели FEV1 с доверительными интервалами в исследуемых группах

При анализе значений модифицированного индекса Тиффно ($FEV1/FVC$) в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было выявлено его достоверное снижение в группе больных с аллергическим фенотипом ПБА по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). При неаллергическом фенотипе ПБА

также наблюдалось значимое снижение значений FEV1/FVC ($p < 0,001$). Интересным оказался тот факт, что при анализе U-критерием Манн-Уитни был выявлен достоверно повышенный уровень FEV1/FVC при неаллергическом фенотипе ПБА по сравнению с аллергическим фенотипом ($p = 0,005$), однако тестом Вальда-Волфовица данная достоверность различий не подтвердилась ($p = 0,227$). В группе больных с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя FEV1/FVC относительно контрольной группы ($p < 0,001$). Данный показатель демонстрировал достоверное снижение и по сравнению с группой больных с неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). При анализе значений модифицированного индекса Тиффно у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом отмечалось его достоверное снижение относительно группы контроля ($p < 0,001$). Кроме того, было отмечено, что уровень FEV1/FVC у больных ПБА с метаболическим синдромом достоверно превышает данный показатель у больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$).

При анализе показателей пиковой объемной скорости выдоха (PEF) в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было выявлено его достоверное снижение в группе больных с аллергическим фенотипом заболевания по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Аналогично при неаллергическом фенотипе заболевания наблюдалось достоверное снижение показателя PEF ($p < 0,001$), который также демонстрировал достоверное снижение относительно группы больных с аллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). В группе больных с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя PEF ($p < 0,001$). Данный показатель был достоверно снижен и по сравнению с группой больных неаллергическим и аллергическим фенотипами ПБА ($p < 0,001$). При анализе PEF в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом отмечалось его достоверное снижение относительно группы контроля ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что при анализе U-критерием Манн-Уитни выявляется значимо сниженный

уровень PEF у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом по сравнению с больными неаллергическим фенотипом заболевания ($p=0,001$), однако тестом Вальда-Волфовица отмечается отсутствие достоверных различий между указанными группами ($p=0,072$).

На рисунке 2 представлен график средних значений пиковой скорости выдоха в исследуемых группах.

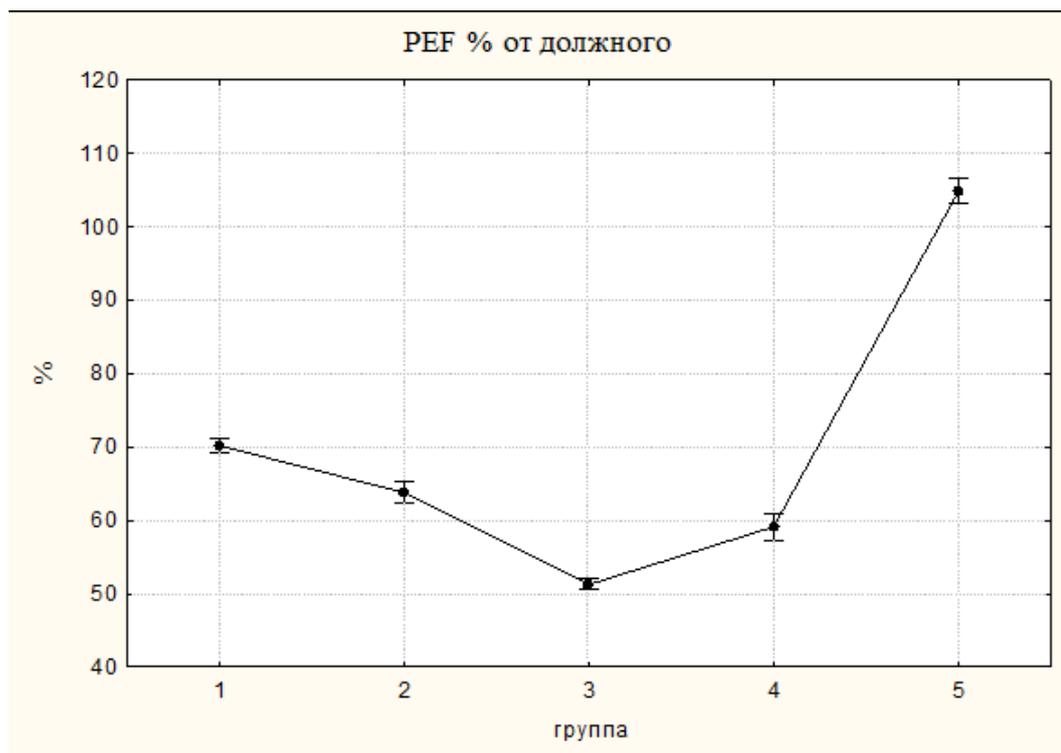


Рисунок 2 – Средние показатели PEF с доверительными интервалами в исследуемых группах

При анализе показателей максимальной объемной скорости при остатке 75% форсированной жизненной емкости легких (MEF75) в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было обнаружено его достоверное снижение в группе больных с аллергическим фенотипом заболевания по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Аналогично при неаллергическом фенотипе наблюдалось достоверное снижение показателя MEF75 относительно контрольной группы ($p<0,001$), который также демонстрировал значимое снижение по сравнению с показателями больных аллергическим фенотипом заболевания ($p<0,001$). В группе больных с фенотипом сочетания ПБА и

профессиональной ХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя MEF75 относительно контрольной группы ($p < 0,001$). Данный показатель демонстрировал достоверное снижение и по сравнению с группой больных неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). При анализе показателей MEF75 в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом отмечалось его достоверное снижение по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В то же время было выявлено, что при фенотипе ПБА с метаболическим синдромом уровни MEF75 достигали достоверно более высоких значений, чем при фенотипе сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$).

При анализе показателей максимальной объемной скорости при остатке 50% форсированной жизненной емкости легких (MEF50) в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было обнаружено его достоверное снижение в группе больных с аллергическим фенотипом ПБА в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). При неаллергическом фенотипе заболевания также наблюдалось достоверное снижение показателя MEF50 ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что при анализе межгрупповых различий нами отмечено отсутствие достоверных различий между группами пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипами ПБА по показателю MEF50 ($p = 0,093$ U-критерием Манн-Уитни и $p = 0,096$ тестом Вальда-Волфовица). В группе больных с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя MEF50 по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Данный показатель демонстрировал достоверное снижение и относительно групп больных аллергическим и неаллергическим фенотипами ПБА ($p < 0,001$). При анализе показателей MEF50 в группе больных с фенотипом ПБА с метаболическим синдромом отмечалось его достоверное снижение в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Кроме того, было отмечено, что уровень MEF50 у больных ПБА с метаболическим синдромом достоверно превышает данный показатель у больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$).

При анализе показателей максимальной объемной скорости при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких (MEF25) в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было выявлено его достоверное снижение при аллергическом фенотипе заболевания относительно контрольной группы ($p < 0,001$). При неаллергическом фенотипе ПБА также наблюдалось достоверное снижение показателя MEF25 ($p < 0,001$). При этом были отмечены значимо более высокие уровни MEF25 при неаллергическом фенотипе заболевания, чем при аллергическом ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни, $p = 0,034$ тестом Вальда-Волфовица). В группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ было также выявлено достоверное снижение показателя MEF25 относительно контрольной группы ($p < 0,001$). Данный показатель демонстрировал достоверное снижение и по сравнению с группой больных неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). При анализе показателей MEF25 в группе больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом отмечались его достоверное снижение по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и значимо более высокие уровни в сравнении с группой больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$).

Таким образом, нами проведен сравнительный анализ спирометрических данных лиц исследуемых групп. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ все исследуемые спирометрические показатели достигают минимальных значений и демонстрируют достоверное снижение относительно спирометрических показателей больных иными фенотипами заболевания.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Важным этапом нашего исследования стало исследование спектра иммунологических параметров. В таблицах 14-18 представлены результаты дескриптивной статистики иммунологических показателей больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ, фенотипом профессиональной бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом, а также лиц контрольной группы.

Таблица 14 – Дескриптивная статистика иммунологических показателей у больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы (n=42)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
IgA	3,28	3,20	3,37	2,73	3,83	0,28	0,04
IgM	1,93	1,83	2,03	1,32	2,54	0,31	0,05
IgG	17,55	17,05	18,04	14,56	20,54	1,58	0,24
IgE	269,04	261,36	276,72	222,88	315,10	24,65	3,80
СРБ	4,06	3,85	4,28	2,80	5,32	0,69	0,11
Фибриноген	3,24	3,15	3,32	2,75	3,73	0,26	0,04
Гаптоглобин	1,25	1,21	1,28	1,03	1,42	0,12	0,02
Фибронектин	340,06	331,22	348,90	294,63	385,49	28,37	4,38
IL-1 β	34,05	33,14	34,95	29,84	38,26	2,91	0,45
IL-4	98,27	96,59	99,95	90,13	106,41	5,38	0,83
IL-6	12,95	12,25	13,65	8,97	16,93	2,25	0,35
IL-8	19,73	18,30	21,17	13,00	26,46	4,60	0,71
IL-10	24,86	24,20	25,52	20,64	29,08	2,10	0,32
IL-17	82,75	80,64	84,85	72,02	93,48	6,75	1,04
IFN- γ	165,43	161,29	169,57	141,85	189,01	13,27	2,05
TNF- α	26,75	25,70	27,79	21,01	32,59	3,36	0,52
MCP-1	179,91	175,32	184,50	147,93	211,89	14,74	2,27
VEGF	257,84	251,07	264,61	221,43	294,25	21,73	3,35

Таблица 15 – Дескриптивная статистика иммунологических показателей у больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы (n=36)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
IgA	2,24	2,13	2,35	1,57	2,91	0,33	0,06
IgM	1,58	1,52	1,64	1,28	1,88	0,18	0,03
IgG	17,36	16,95	17,77	15,54	19,18	1,21	0,20
IgE	154,05	148,24	159,86	124,55	183,55	17,17	2,86
СРБ	4,14	3,95	4,33	2,97	5,31	0,55	0,09
Фибриноген	3,35	3,28	3,42	3,05	3,65	0,20	0,03
Гаптоглобин	1,18	1,13	1,23	0,93	1,43	0,15	0,02
Фибронектин	522,62	510,06	535,17	453,80	591,40	37,10	6,18
IL-1 β	48,51	46,65	50,36	38,72	58,28	5,48	0,91
IL-4	60,97	59,68	62,26	55,15	66,79	3,80	0,63
IL-6	8,72	8,60	8,84	8,02	9,42	0,36	0,06
IL-8	32,62	30,17	35,07	18,92	46,32	7,23	1,21
IL-10	18,63	17,21	20,05	12,01	25,25	4,19	0,70
IL-17	68,39	64,74	72,04	50,68	86,10	10,79	1,80
IFN- γ	138,19	131,52	144,86	107,12	169,26	19,71	3,28
TNF- α	102,41	97,30	107,52	78,66	126,16	15,12	2,52
MCP-1	305,58	300,36	310,80	281,29	329,87	15,42	2,57
VEGF	763,48	756,93	770,03	734,27	792,69	19,35	3,23

Таблица 16 – Дескриптивная статистика иммунологических показателей у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ (n=58)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
IgA	2,61	2,53	2,69	2,08	3,14	0,30	0,04
IgM	1,85	1,80	1,90	1,53	2,17	0,18	0,02
IgG	18,23	17,82	18,64	15,58	20,88	1,54	0,20
IgE	340,46	334,40	346,52	306,14	374,78	23,05	3,03
СРБ	7,23	7,11	7,35	6,45	8,01	0,46	0,06
Фибриноген	3,54	3,48	3,60	3,14	3,94	0,23	0,03
Гаптоглобин	1,33	1,29	1,37	1,07	1,59	0,15	0,02
Фибронектин	670,03	656,96	683,10	592,02	748,04	49,69	6,52

Продолжение таблицы 16

IL-1 β	16,22	15,23	17,21	9,88	22,56	3,76	0,49
IL-4	64,16	61,02	67,30	42,07	86,25	11,95	1,57
IL-6	10,52	10,33	10,71	9,30	11,74	0,71	0,09
IL-8	58,97	56,73	61,21	46,05	71,89	8,54	1,12
IL-10	10,27	9,53	11,01	4,79	15,75	2,82	0,37
IL-17	106,94	102,86	111,02	81,07	132,81	15,54	2,04
IFN- γ	258,37	251,93	264,81	219,34	297,40	24,49	3,22
TNF- α	185,75	181,70	189,80	158,99	212,51	15,40	2,02
MCP-1	521,18	514,93	527,43	479,97	562,39	23,78	3,12
VEGF	485,37	480,27	490,47	453,43	517,31	19,38	2,54

Таблица 17 – Дескриптивная статистика иммунологических показателей у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (n=34)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
IgA	1,90	1,76	2,04	1,18	2,62	0,40	0,07
IgM	1,41	1,28	1,54	0,79	2,03	0,37	0,06
IgG	16,57	15,76	17,38	13,22	19,92	2,33	0,40
IgE	292,34	286,18	298,50	266,19	318,49	17,67	3,03
СРБ	6,44	6,22	6,66	5,38	7,50	0,64	0,11
Фибриноген	3,41	3,32	3,50	2,99	3,83	0,26	0,05
Гаптоглобин	1,25	1,21	1,30	1,04	1,50	0,13	0,02
Фибронектин	455,38	444,81	465,95	408,70	502,06	30,28	5,19
IL-1 β	18,69	17,18	20,20	12,67	24,71	4,33	0,74
IL-4	75,33	71,46	79,20	58,53	92,13	11,08	1,90
IL-6	19,96	19,24	20,68	15,87	24,05	2,07	0,36
IL-8	41,46	39,55	43,37	32,39	50,53	5,46	0,94
IL-10	12,46	11,66	13,26	7,59	17,33	2,29	0,39
IL-17	175,74	171,93	179,55	156,70	194,78	10,91	1,87
IFN- γ	113,28	108,65	117,91	89,41	137,15	13,26	2,27
TNF- α	120,95	118,90	123,00	107,75	134,15	5,87	1,01
MCP-1	609,24	601,99	616,49	576,30	642,18	20,77	3,56
VEGF	821,15	811,27	831,03	781,08	861,22	28,31	4,85

Таблица 18 – Дескриптивная статистика иммунологических показателей у представителей контрольной группы (n=50)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
IgA	1,89	1,75	2,03	1,07	2,71	0,49	0,07
IgM	1,12	1,06	1,18	0,63	1,61	0,22	0,03
IgG	13,54	13,16	13,92	11,47	15,61	1,32	0,19
IgE	72,02	70,12	73,92	61,37	82,67	6,68	0,94
СРБ	2,11	2,05	2,17	1,70	2,52	0,20	0,03
Фибриноген	2,92	2,84	3,00	2,41	3,43	0,27	0,04
Гаптоглобин	1,13	1,10	1,16	0,92	1,34	0,12	0,02
Фибронектин	279,96	272,41	287,51	225,65	334,27	26,58	3,76
IL-1 β	31,08	29,71	32,45	22,26	39,90	4,83	0,68
IL-4	28,03	27,33	28,73	24,05	32,01	2,47	0,35
IL-6	2,92	2,83	3,01	2,45	3,39	0,31	0,04
IL-8	16,52	15,63	17,41	10,77	22,27	3,12	0,44
IL-10	17,47	15,96	18,98	7,28	27,66	5,32	0,75
IL-17	44,54	43,45	45,63	37,99	51,09	3,85	0,54
IFN- γ	189,74	184,91	194,57	153,33	226,15	16,98	2,40
TNF- α	43,99	41,68	46,30	29,79	58,19	8,14	1,15
MCP-1	127,95	125,25	130,65	112,86	143,04	9,49	1,34
VEGF	153,92	149,46	158,38	128,90	178,94	15,70	2,22

У пациентов с аллергическим фенотипом ПБА концентрация иммуноглобулина А (IgA) была значимо выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни, тестом Вальда-Волфовица также была подтверждена достоверность различий), а также достоверно выше в сравнении с группами с другими фенотипами ПБА ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни и тестом Вальда-Волфовица). Содержание IgA у пациентов с неаллергическим фенотипом ПБА было повышено относительно контрольной группы ($p = 0,001$ U-критерием Манн-Уитни), однако при анализе тестом Вальда-Волфовица различие оказалось недостоверно ($p = 0,331$).

Концентрация IgA у пациентов с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ была значимо выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни и тестом Вальда-Волфовица). Также при

анализе U-критерием Манн-Уитни было обнаружено достоверное повышение IgA при фенотипе ПБА в сочетании с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких по сравнению с неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$), однако при анализе тестом Вальда-Волфовица различие оказалось недостоверно ($p = 0,279$). Стоит отметить, что достоверных различий в содержании IgA у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом и у лиц контрольной группы обнаружено не было. При этом при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом отмечаются более низкие значения IgA по сравнению с группой ПБА в сочетании с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни и тестом Вальда-Волфовица).

Уровень иммуноглобулина М (IgM) у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА был значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и с группами больных другими фенотипами ПБА ($p < 0,05$ тестом Вальда-Волфовица). У больных неаллергическим фенотипом ПБА концентрация IgM была выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$), но в то же время достоверно снижена относительно группы пациентов с аллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни, $p = 0,01$ тестом Вальда-Волфовица).

Концентрация IgM у пациентов с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ была значимо выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни и тестом Вальда-Волфовица). При этом было обнаружено значимое снижение уровня IgM у больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ относительно больных аллергическим фенотипом ПБА ($p = 0,035$ тестом Вальда-Волфовица), однако U-критерий Манн-Уитни не подтвердил достоверность различий ($p = 0,163$). У пациентов с фенотипом профессиональная бронхиальная астма с метаболическим синдромом содержание IgM было достоверно выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). При этом в указанной группе уровень IgM был достоверно снижен относительно значений данного показателя у больных другими фенотипами ПБА

($p < 0,05$).

На рисунке 3 представлен график средних значений концентрации IgG в исследуемых группах.

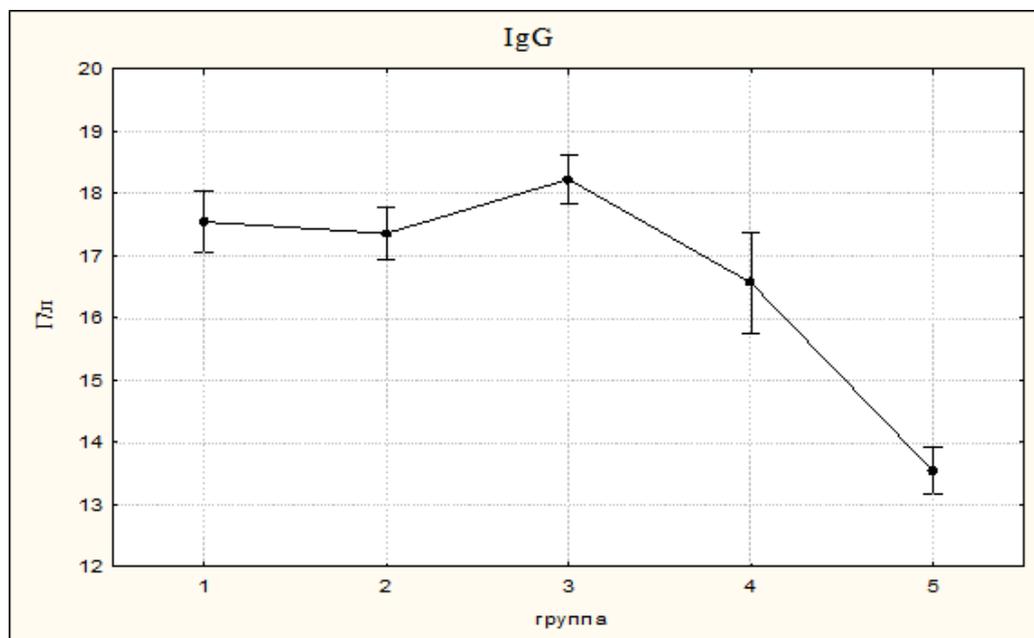


Рисунок 3 – Средние концентрации иммуноглобулина G с доверительными интервалами в исследуемых группах

При анализе показателей иммуноглобулина G (IgG) было обнаружено его достоверное повышение у больных всеми фенотипами ПБА в сравнении с лицами контрольной группы ($p < 0,001$). Между группами больных аллергическим и неаллергическим фенотипами ПБА достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$). Содержание IgG у пациентов с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ достоверно превышало значение данного показателя в группе больных неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,05$) и аллергическим фенотипом ПБА ($p = 0,006$ тестом Вальда-Волфовица).

Концентрация IgG в группе с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом оказалась ниже относительно групп больных другими фенотипами ПБА. При этом наблюдалось достоверное снижение уровня IgG относительно группы с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p = 0,002$ U-критерием Манн-Уитни, $p < 0,001$ тестом Вальда-Волфовица). Однако при сравнении между фенотипом профессиональной

бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и аллергическим фенотипом ПБА достоверность различий не подтвердилась.

На рисунке 4 представлен график средних значений концентрации общего IgE в исследуемых группах.

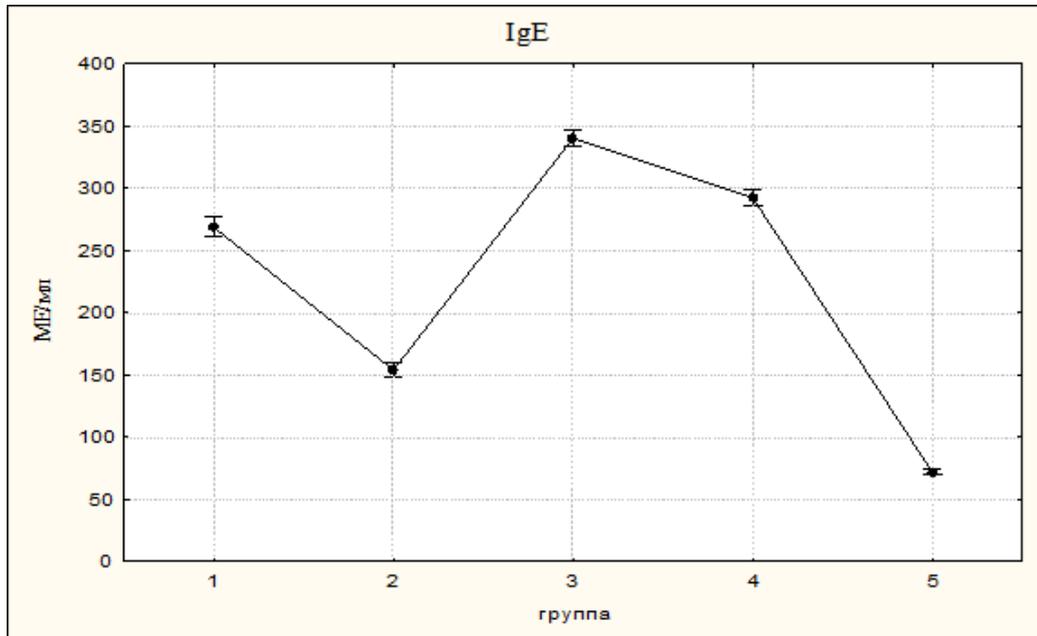


Рисунок 4 – Средние концентрации общего иммуноглобулина E с доверительными интервалами в исследуемых группах

При анализе показателей иммуноглобулина E (IgE) в группе больных с аллергическим фенотипом ПБА было выявлено его значимое повышение в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). У больных неаллергическим фенотипом ПБА уровень IgE также был достоверно выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$), однако наблюдалось его значимое снижение относительно группы с аллергическим фенотипом заболевания ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что у лиц с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ наблюдался достоверно повышенный уровень IgE как в сравнении с группой контроля, так и в сравнении с группами больных аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ($p < 0,001$). Концентрация IgE у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и в группе с аллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни, $p = 0,005$).

тестом Вальда-Волфовица).

При анализе концентраций СРБ было выявлено, что у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА уровень данного показателя был значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$). В группе с неаллергическим фенотипом заболевания также наблюдалось достоверное повышение содержания СРБ относительно лиц контрольной группы ($p < 0,001$), однако при сравнении с больными аллергическим фенотипом ПБА достоверных различий обнаружено не было. Уровень СРБ в группе с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ показал достоверно более высокие значения относительно как группы контроля, так и групп с аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ($p < 0,001$). При анализе содержания СРБ в группе с фенотипом ПБА с метаболическим синдромом было обнаружено его значимое повышение в сравнении с группой группы контроля ($p < 0,001$), однако по сравнению с больными фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ наблюдалась достоверно более низкая концентрация СРБ ($p < 0,001$).

При исследовании содержания фибриногена у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА наблюдался достоверно повышенный уровень данного показателя относительно контрольной группы ($p = 0,001$). У больных неаллергическим фенотипом ПБА концентрация фибриногена также была значимо выше, чем у лиц группы контроля ($p < 0,001$), и выше, чем при аллергическом фенотипе заболевания ($p = 0,034$ U-критерием Манн-Уитни), однако тестом Вальда-Волфовица достоверность различий не подтвердилась ($p = 0,328$). В группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ также наблюдался повышенный уровень фибриногена: по сравнению как с группой контроля ($p < 0,001$), так и с группами с аллергическим фенотипом ($p < 0,001$) и неаллергическим фенотипом ($p < 0,05$) заболевания. При фенотипе ПБА с метаболическим синдромом концентрация фибриногена оказалась значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что в данной группе при анализе U-критерием Манн-Уитни содержание фибриногена оказалось

достоверно ниже, чем в группе сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p=0,034$), однако тестом Вальда-Волфовица достоверность различий не подтвердилась ($p=0,227$).

Уровень гаптоглобина при аллергическом фенотипе ПБА был достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,001$ U-критерием Манн-Уитни, $p=0,003$ тестом Вальда-Волфовица). Стоит отметить, что в группе с неаллергическим фенотипом ПБА при анализе тестом Вальда-Волфовица было выявлено значимое повышение уровня гаптоглобина относительно контрольной группы ($p=0,021$), однако U-критерием Манн-Уитни достоверность различий не подтвердилась ($p=0,145$). При этом значимых различий в содержании гаптоглобина между группами с аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания обнаружено не было ($p=0,061$ U-критерием Манн-Уитни, $p=0,328$ тестом Вальда-Волфовица). Концентрация гаптоглобина у больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ была значимо выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$), а также достоверно выше, чем в группах больных аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ($p<0,005$). Обращает на себя внимание, что содержание гаптоглобина у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом при анализе U-критерием Манн-Уитни оказалось достоверно повышенным ($p<0,001$), однако тестом Вальда-Волфовица достоверность различий не подтвердилась ($p=0,112$). Однако было выявлено достоверное снижение концентрации гаптоглобина в группе ПБА с метаболическим синдромом по сравнению с больными фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ ($p=0,019$ U-критерием Манн-Уитни, $p=0,01$ тестом Вальда-Волфовица).

При аллергическом фенотипе ПБА уровень IL-1 β оказался достоверно выше, чем в группе контроля ($p=0,002$ U-критерием Манн-Уитни, $p=0,018$ тестом Вальда-Волфовица). У больных неаллергическим фенотипом ПБА было выявлено значимое повышение концентрации IL-1 β в сравнении как с группой контроля, так и с группой с аллергическим фенотипом заболевания ($p<0,001$). Стоит

отметить, что в группе с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ уровень IL-1 β был достоверно снижен по сравнению как с группой контроля, так и с группами больных аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ($p < 0,001$). При фенотипе ПБА с метаболическим синдромом содержание IL-1 β у больных было также достоверно снижено по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При этом относительно группы с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ данный показатель оказался выше у больных с фенотипом ПБА с метаболическим синдромом ($p = 0,009$ U-критерием Манн-Уитни), однако тестом Вальда-Волфовица достоверность различий не подтвердилась ($p = 0,227$). На рисунке 5 изображен график средних концентраций IL-1 β сыворотки крови.

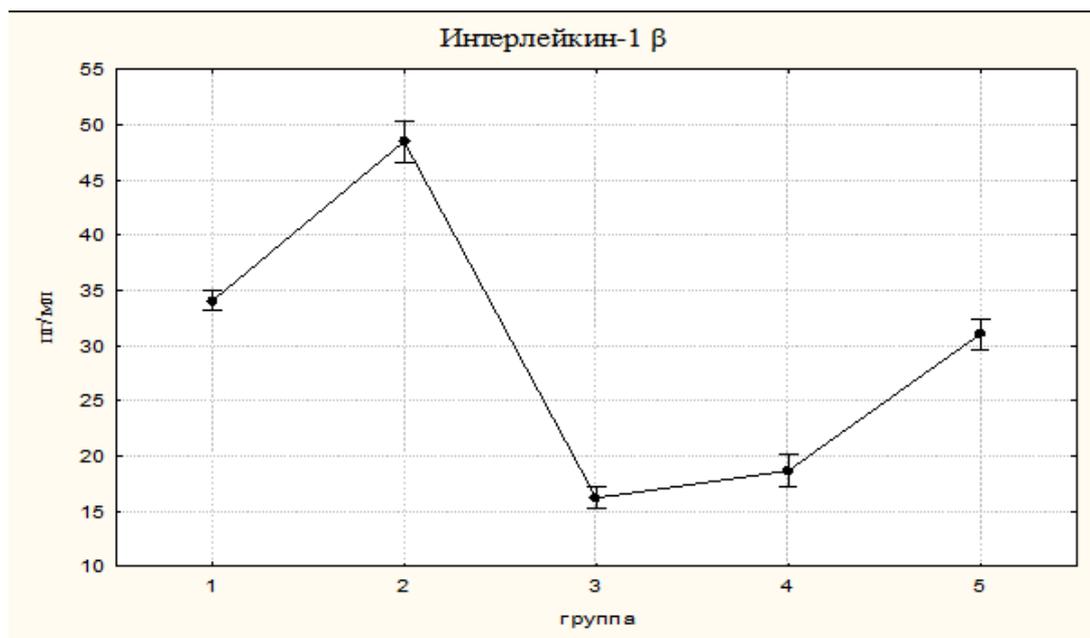


Рисунок 5 – Средние концентрации интерлейкина 1 β с доверительными интервалами в исследуемых группах

При анализе показателей IL-4 было выявлено его достоверное повышение при аллергическом фенотипе ПБА в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). При неаллергическом фенотипе заболевания уровень IL-4 также значительно превышал аналогичный показатель в группе контроля ($p < 0,001$), но в то же время был достоверно снижен относительно содержания IL-4 в сыворотке крови больных аллергическим фенотипом заболевания ($p < 0,001$). В группе больных фенотипом

сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ концентрации IL-4 достоверно превышали значения в контрольной группе. При анализе межгрупповых различий было выявлено, что в уровнях IL-4 больных неаллергическим фенотипом ПБА и больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ при анализе U-критерием Манн-Уитни достоверных различий отсутствует ($p=0,231$), однако тест Вальда-Волфовица показал достоверное снижение данного показателя при неаллергическом фенотипе ПБА ($p<0,001$). Интересно отметить, что при фенотипе ПБА с метаболическим синдромом было выявлено достоверное повышение значений IL-4 относительно контрольной группы ($p<0,001$), а также относительно группы с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ U-критерием Манн-Уитни ($p<0,001$), однако тест Вальда-Волфовица достоверность различий не подтвердил ($p=0,934$).

При анализе концентрации фибронектина было обнаружено, что его уровень у больных аллергическим фенотипом ПБА был значимо повышен относительно контрольной группы ($p<0,001$). В группе с неаллергическим фенотипом ПБА концентрация фибронектина была достоверно выше, чем в контроля и в группе с аллергическим фенотипом ($p<0,001$). Стоит отметить, в группе с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ, содержание фибронектина в сыворотке крови больных было достоверно выше значений этого показателя как в группе контроля, так и в группах с аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ($p<0,001$). При фенотипе ПБА с метаболическим синдромом была выявлена концентрация фибронектина значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,001$), однако относительно группы с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ было отмечено ее достоверное снижение ($p<0,001$).

Анализ концентраций IL-6 показал, что в группе с аллергическим фенотипом ПБА их значения оказались достоверно выше, чем у лиц группы контроля ($p<0,001$). В группе с неаллергическим фенотипом ПБА уровень IL-6 достоверно превышал показатели группы контроля ($p<0,001$), но в то же время

был значимо ниже, чем в группе с аллергическим фенотипом заболевания ($p < 0,001$). Больные фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ демонстрировали достоверно повышенные показатели ИЛ-6 относительно как группы контроля, так и группы с неаллергическим фенотипом заболевания ($p < 0,001$). Нельзя не отметить, что при фенотипе ПБА с метаболическим синдромом концентрация ИЛ-6 была значительно повышена в сравнении со всеми фенотипами заболевания и достоверно превышала показатели всех исследуемых групп ($p < 0,001$).

График средних концентраций интерлейкина 6 сыворотки крови представлен на рисунке 6.

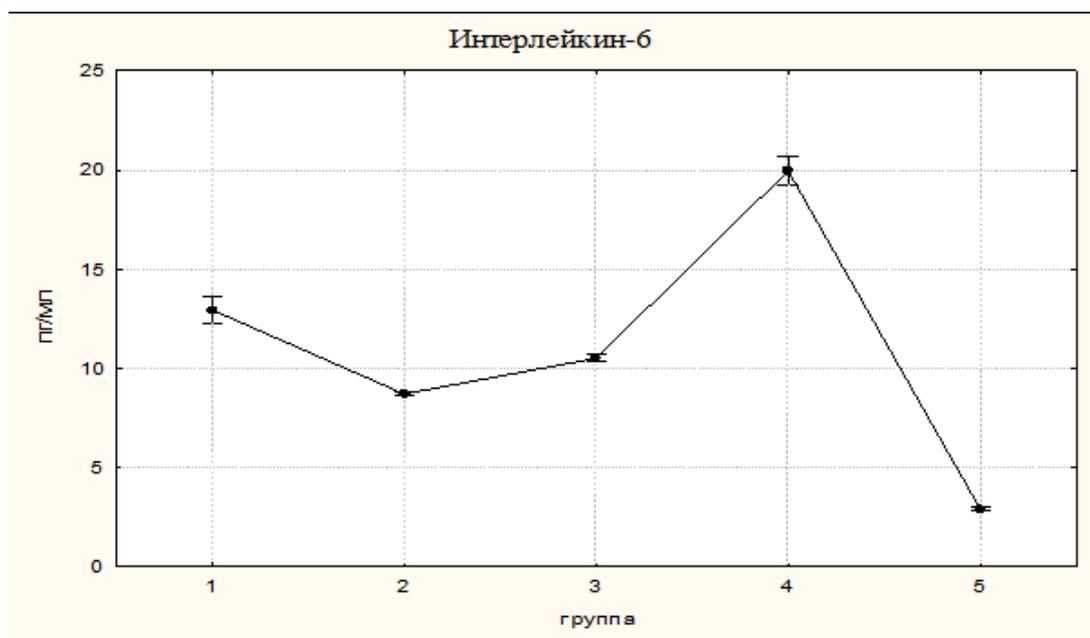


Рисунок 6 – Средние концентрации интерлейкина 6 с доверительными интервалами в исследуемых группах

При анализе уровней ИЛ-10 в исследуемых группах было выявлено, что у пациентов с аллергическим фенотипом ПБА данный показатель оказался достоверно повышенным в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Интересно отметить, что у больных неаллергическим фенотипом ПБА при анализе U-критерием Манн-Уитни не было выявлено достоверных различий с контрольной группой по содержанию ИЛ-10 ($p = 0,329$), но в то же время тест Вальда-Волфовица обнаружил значимое повышение концентрации ИЛ-10 при данном фенотипе

заболевания по сравнению с группой контроля ($p=0,037$). При межгрупповом сравнении отмечались достоверно более низкие значения ИЛ-10 при неаллергическом фенотипе ПБА, чем при аллергическом фенотипе заболевания ($p<0,001$). У больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ уровень ИЛ-10, напротив, демонстрировал достоверное снижение относительно контрольной группы ($p<0,001$). В группе с фенотипом ПБА с метаболическим синдромом концентрация ИЛ-10 также была значимо снижена относительно группы контроля ($p<0,001$ U-критерием Манн-Уитни, $p=0,023$ тестом Вальда-Волфовица), но в то же время выше показателей группы с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ ($p<0,001$ при анализе U-критерием Манн-Уитни), однако тестом Вальда-Волфовица достоверность различий не подтвердилась ($p=0,758$).

График средних концентрации сывороточного интерлейкина 10 в исследуемых группах изображены на рисунке 7.

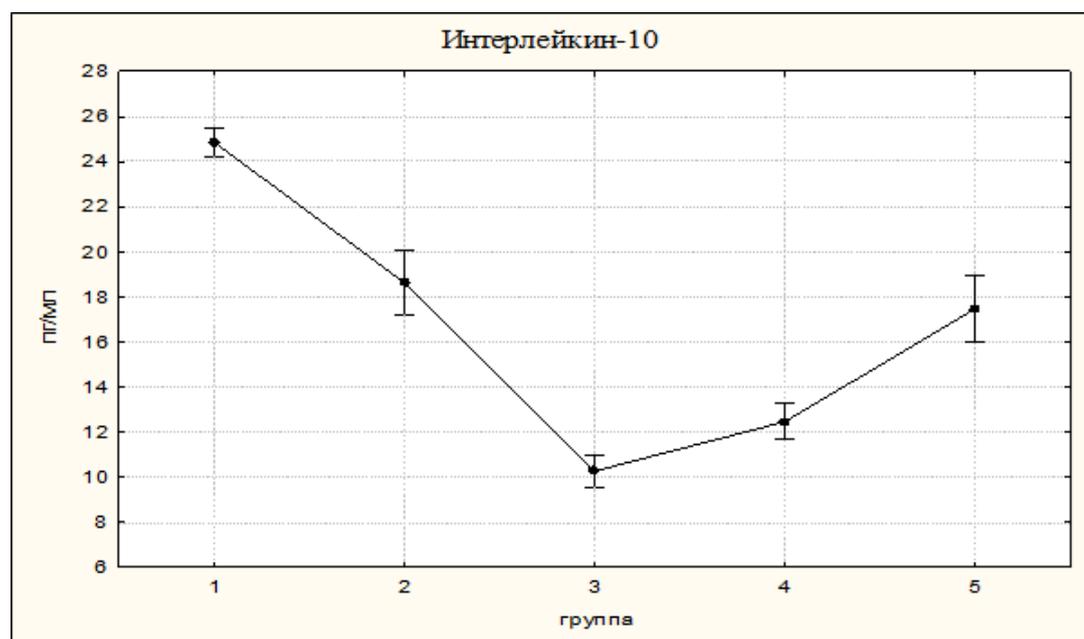


Рисунок 7 – Средние концентрации интерлейкина 10 с доверительными интервалами в исследуемых группах

При исследовании показателя ИЛ-17 у больных аллергическим фенотипом ПБА отмечалось достоверное его повышение по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). У больных неаллергическим фенотипом заболевания уровень ИЛ-17 также оказался достоверно более высоким, чем в контрольной группе, но значимо

сниженным по сравнению с группой с аллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни, $p = 0,002$ тестом Вальда-Волфовица). При этом в группе больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ концентрация ИЛ-17 достоверно превышала как показатели контрольной группы, так и показатели групп с аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что при фенотипе ПБА с метаболическим синдромом содержание ИЛ-17 оказалось достоверно наиболее высоким среди всех исследуемых групп ($p < 0,001$). На рисунке 8 представлено изображение графика средних сывороточных концентраций интерлейкина-17.

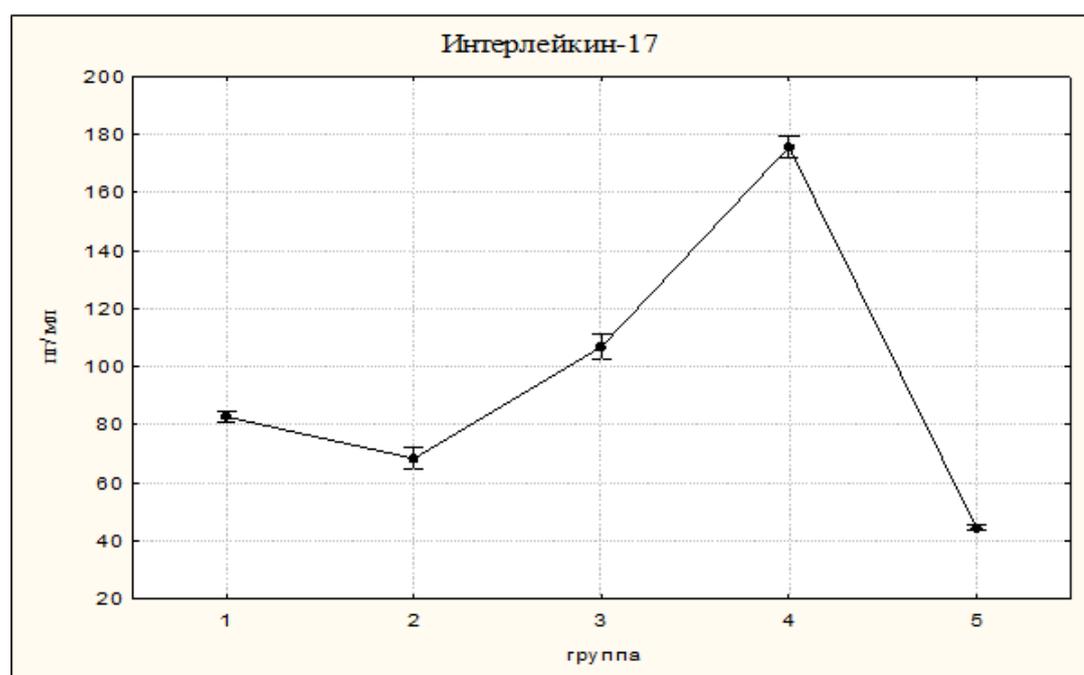


Рисунок 8 – Средние концентрации интерлейкина 17 с доверительными интервалами в исследуемых группах

Концентрация ИЛ-8 в группе с аллергическим фенотипом ПБА была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,002$ U-критерием Манн-Уитни, $p = 0,01$ тестом Вальда-Волфовица). Уровень ИЛ-8 в группе с неаллергическим фенотипом ПБА также оказался значимо выше показателей контрольной группы, а также группы с аллергическим фенотипом заболевания ($p < 0,001$). Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ продемонстрировало значимое повышение относительно

показателей лиц контрольной группы и больных аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ($p < 0,001$). Стоит отметить, что концентрация IL-8 у больных фенотипом ПБА с МС была достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), однако значимо ниже по сравнению с показателями больных фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ ($p < 0,001$).

При анализе уровня IFN- γ (рисунок 9) в группе пациентов с аллергическим фенотипом ПБА было отмечено его значимое снижение по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ U-критерием Манн-Уитни, $p = 0,003$ тестом Вальда-Волфовица). Также данный показатель был достоверно снижен у больных неаллергическим фенотипом заболевания: как по сравнению с группой контроля, так и в сравнении с группой с аллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$). Стоит отметить, что единственной группой, в которой было выявлено достоверное повышение значений IFN- γ в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), стала группа пациентов с фенотипом сочетания ПБА и ПХОБЛ. Обращает на себя внимание, что наиболее низкое содержание IFN- γ наблюдалось у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом, которое было значимо ниже показателей группы контроля и групп с иными фенотипами ПБА ($p < 0,001$).

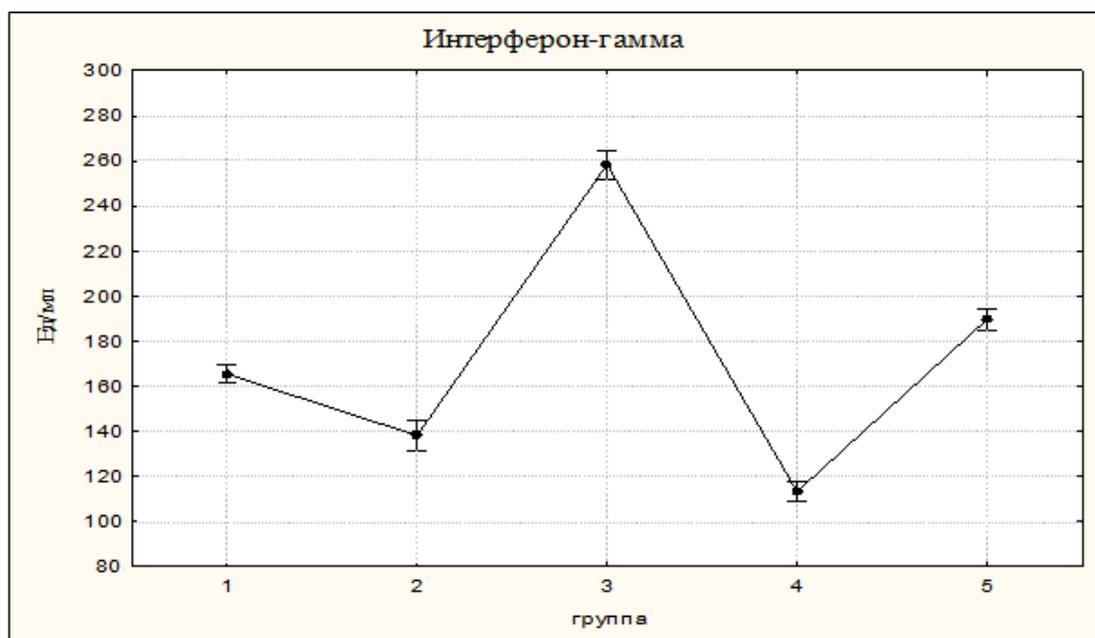


Рисунок 9 – Средние концентрации интерферона γ с доверительными интервалами в исследуемых группах

При исследовании концентрации TNF- α у больных ПБА было обнаружено, что данный показатель достоверно снижен у пациентов с аллергическим фенотипом относительно контрольной группы ($p < 0,001$). У больных неаллергическим фенотипом ПБА содержание TNF- α в сыворотке крови, напротив, было значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). У пациентов с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной хронической обструктивной болезни легких концентрация TNF- α достоверно превышала как показатели контрольной группы, так и показатели группы с неаллергическим фенотипом заболевания ($p < 0,001$). Нужно отметить, что у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом было выявлено достоверное повышение TNF- α относительно группы контроля и группы с неаллергическим фенотипом ПБА ($p < 0,001$), однако при сравнении с фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ отмечалось значимое снижение по данному показателю ($p < 0,001$).

На рисунке 10 представлен график средних значений концентрации фактора некроза опухоли α в исследуемых группах.

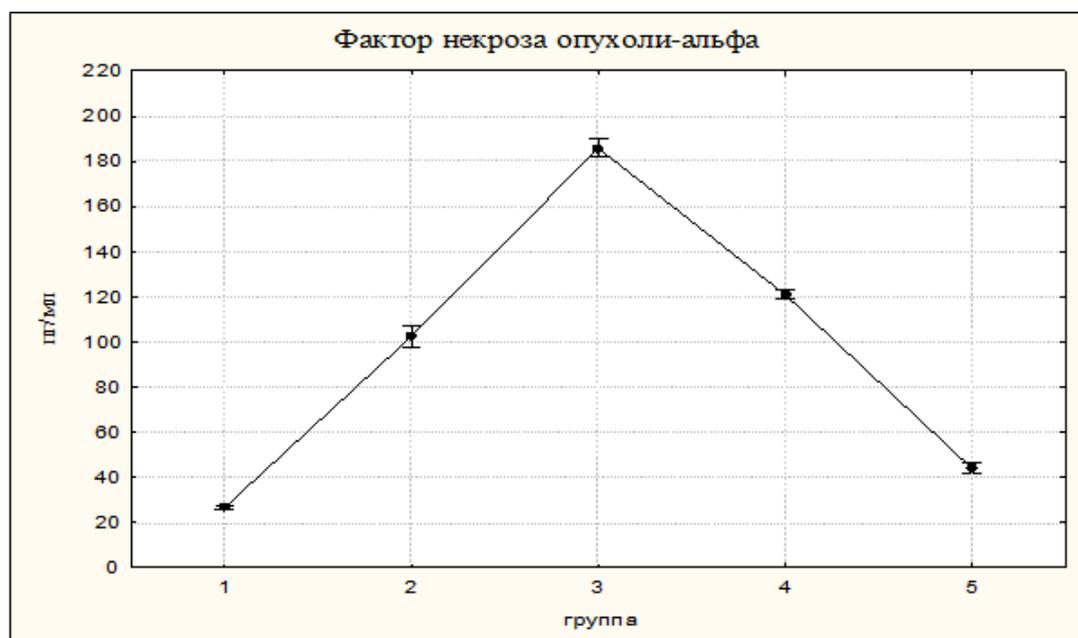


Рисунок 10 – Средние концентрации фактора некроза опухоли α с доверительными интервалами в исследуемых группах

Анализ уровня моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1)

показал его достоверное повышение при аллергическом фенотипе ПБА относительно группы контроля ($p < 0,001$). При этом в группе с неаллергическим фенотипом ПБА содержание МСР-1 у больных было еще более значимо повышено, чем в группе с аллергическим фенотипом ($p < 0,001$). В свою очередь, у больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной хронической обструктивной болезни легких концентрация МСР-1 была достоверно повышена относительно групп с аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания ($p < 0,001$). Стоит отметить, что при фенотипе ПБА с метаболическим синдромом было выявлено наиболее значимое повышения уровня МСР-1 в сравнении со всеми исследуемыми группами ($p < 0,001$).

Средние концентрации сывороточного МСР-1 в исследуемых группах изображены на рисунке 11.

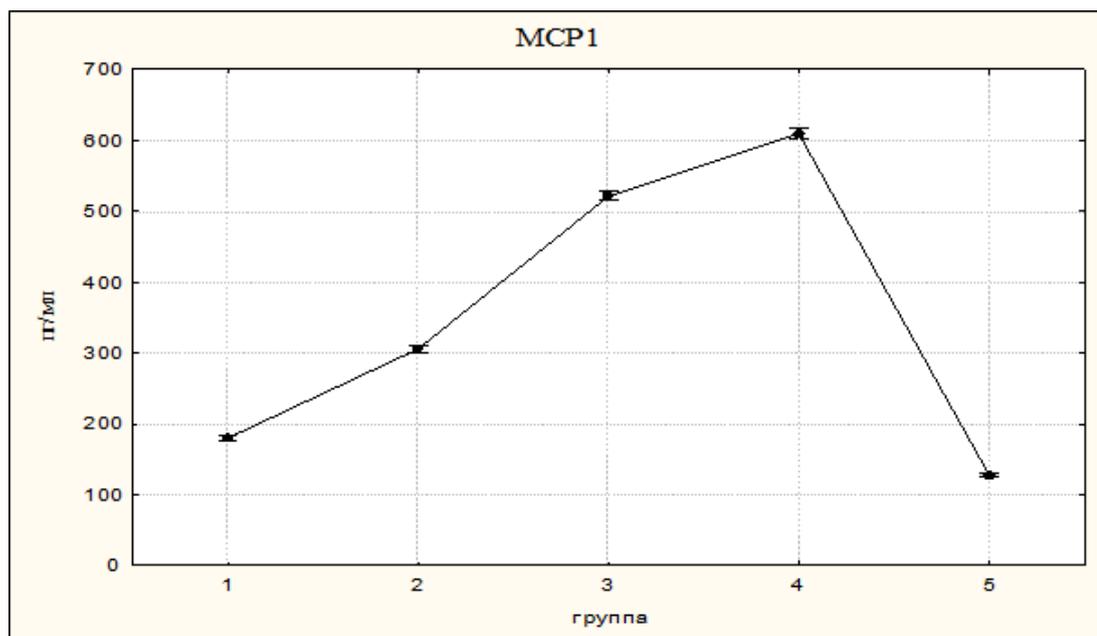


Рисунок 11 – Средние концентрации МСР-1 с доверительными интервалами в исследуемых группах

При изучении содержания VEGF у больных аллергическим фенотипом ПБА было обнаружено его достоверное повышение в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). При этом в группе с неаллергическим фенотипом ПБА отмечалось значимое повышение данного показателя относительно пациентов с аллергическим фенотипом заболевания ($p < 0,001$). Также было выявлено, что у

больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ наблюдается достоверное повышение VEGF относительно группы контроля ($p < 0,001$), однако при сравнении с неаллергическим фенотипом ПБА уровень VEGF оказался значимо ниже ($p < 0,001$). При фенотипе ПБА с метаболическим синдромом наблюдалась достоверно наиболее высокая концентрация VEGF среди всех исследуемых групп ($p < 0,001$).

На рисунке 12 изображен график средних значений сывороточных концентраций сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

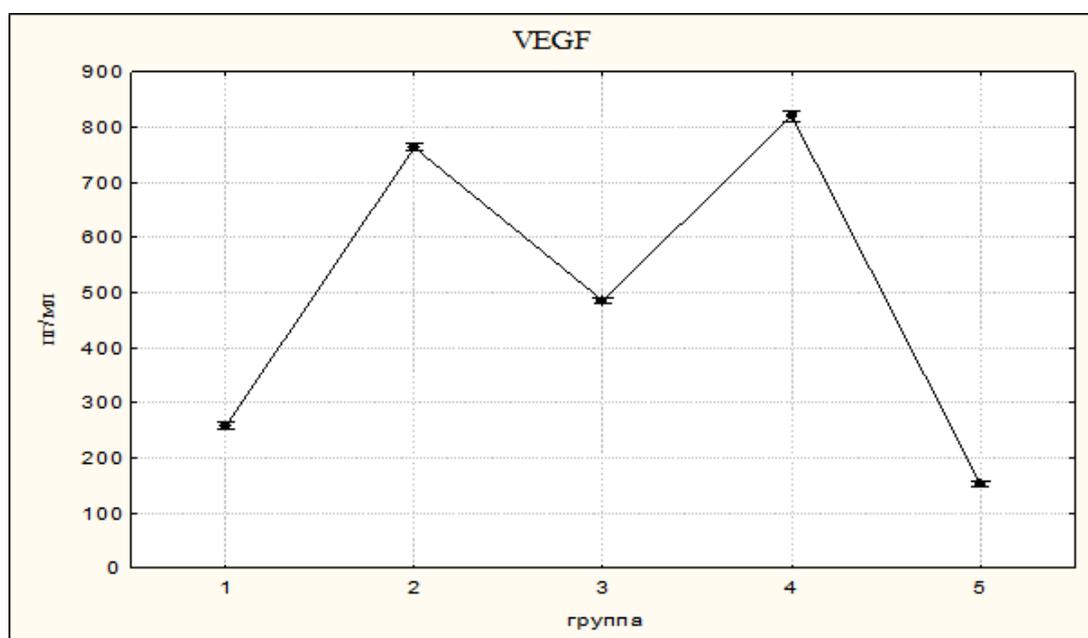


Рисунок 12 – Средние концентрации VEGF с доверительными интервалами в исследуемых группах

На следующем этапе работы была проведена оценка корреляционных взаимосвязей иммунологических и спирографических показателей методом Спирмена. При значениях $|r| < 0,20$ – корреляция оценивалась как очень слабая, при $0,2 < |r| < 0,5$ корреляция оценивалась как слабая, при $0,5 < |r| < 0,7$ корреляция оценивалась как средняя (умеренная), при $0,7 < |r| < 0,9$ корреляция оценивалась как сильная, при $0,9 < |r| < 1,0$ корреляция оценивалась как очень сильная.

В таблицах 19-21 представлены результаты корреляционного анализа иммунологических и спирографических показателей у больных исследуемых групп.

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа иммунологических показателей и FVC у больных с различными фенотипами ПБА методом Спирмена

Показатели	аллергический фенотип ПБА (n=42)	неаллергический фенотип ПБА (n=36)	фенотип сочетания ПБА и ПХОБЛ (n=58)	фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)
	Значение r	Значение r	Значение r	Значение r
IgE	-1,000	-1,000	-0,952	-1,000
СРБ	-1,000	-1,000	-0,952	-1,000
IL-4	-1,000	-1,000	-0,952	-1,000
IL-10	-1,000	-1,000	0,952	1,000
IL-17	-1,000	-1,000	-0,952	-1,000
IFN- γ	1,000	0,999	-0,952	1,000
TNF- α	1,000	-1,000	-0,952	-1,000
VEGF	-1,000	-1,000	-0,952	-1,000

Таблица 20 – Результаты корреляционного анализа иммунологических показателей и FEV1 у больных с различными фенотипами ПБА методом Спирмена

Показатели	аллергический фенотип ПБА (n=42)	неаллергический фенотип ПБА (n=36)	фенотип сочетания ПБА и ПХОБЛ (n=58)	фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)
	Значение r	Значение r	Значение r	Значение r
IgE	-1,000	-1,000	-1,000	-1,000
СРБ	-1,000	-1,000	-1,000	-1,000
IL-4	-1,000	-1,000	-1,000	-1,000
IL-10	-1,000	-1,000	1,000	1,000
IL-17	-1,000	-1,000	-1,000	-1,000
IFN- γ	1,000	0,999	-1,000	1,000
TNF- α	1,000	-1,000	-1,000	-1,000
VEGF	-1,000	-1,000	-1,000	-1,000

Таблица 21 – Результаты корреляционного анализа иммунологических показателей и FEV1/FVC у больных с различными фенотипами ПБА методом Спирмена

Показатели	аллергический фенотип ПБА (n=42)	неаллергический фенотип ПБА (n=36)	фенотип сочетания ПБА и ПХОБЛ (n=58)	фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)
	Значение r	Значение r	Значение r	Значение r
IgE	-1,000	-1,000	-0,984	-1,000
СРБ	-1,000	-1,000	-0,984	-1,000
IL-4	-1,000	-1,000	-0,984	-1,000
IL-10	-1,000	-1,000	0,984	1,000
IL-17	-1,000	-1,000	-0,984	-1,000
IFN- γ	1,000	0,999	-0,984	1,000
TNF- α	1,000	-1,000	-0,984	-1,000
VEGF	-1,000	-1,000	-0,984	-1,000

Результаты корреляционного анализа иммунологических показателей и FVC у больных аллергическим фенотипом ПБА показали обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, СРБ, IgE, IL-17 и снижением FVC ($r=-1,000$). В данной группе больных также определяются прямые очень сильные корреляции между снижением IFN- γ , TNF- α и снижением FVC ($r=1,000$).

При оценке корреляций между иммунологическими показателями и FVC у больных неаллергическим фенотипом ПБА наблюдаются обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, TNF- α и снижением FVC ($r=-1,000$). Также при данном фенотипе заболевания определяется прямая очень сильная корреляция между снижением IFN- γ и снижением FVC ($r=0,999$).

В группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ были выявлены обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, IFN- γ , TNF- α и снижением FVC ($r=-0,952$). Прямая очень

сильная корреляция отмечается между снижением IL-10 и снижением FVC ($r=0,952$).

При анализе корреляционных взаимосвязей показателей иммунного профиля и FVC у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом были обнаружены обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, TNF- α и снижением FVC ($r=-1,000$). Кроме того, в данной группе пациентов наблюдаются прямые очень сильные корреляции между снижением IL-10, IFN- γ и снижением FVC ($r=1,000$).

Результаты корреляционного анализа иммунологических показателей и FEV1 у больных аллергическим фенотипом ПБА показали обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, СРБ, IgE, IL-17 и снижением FEV1 ($r=-1,000$). В данной группе больных также определяются прямые очень сильные корреляции между снижением IFN- γ , TNF- α и снижением FEV1 ($r=1,000$).

В группе больных неаллергическим фенотипом ПБА наблюдаются обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, TNF- α и снижением FEV1 ($r=-1,000$). Также при данном фенотипе заболевания определяется прямая очень сильная корреляция между снижением IFN- γ и снижением FEV1 ($r=0,999$).

При оценке корреляций между иммунологическими показателями и FEV1 у больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ наблюдаются обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, IFN- γ , TNF- α и снижением FEV1 ($r=-1,000$). Прямая очень сильная корреляция отмечается между снижением IL-10 и снижением FEV1 ($r=1,000$).

При анализе корреляционных взаимосвязей показателей иммунного профиля и FEV1 у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом были обнаружены обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, TNF- α и снижением FEV1 ($r=-1,000$). Кроме того, в данной

группе пациентов наблюдаются прямые очень сильные корреляции между снижением IL-10, IFN- γ и снижением FEV1 ($r=1,000$).

Оценка корреляционных взаимосвязей показателей иммунного профиля и FEV1/FVC в группе больных аллергическим фенотипом ПБА показала обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, СРБ, IgE, IL-17 и снижением FEV1/FVC ($r=-1,000$). При данном фенотипе заболевания также определяются прямые очень сильные корреляции между снижением IFN- γ , TNF- α и снижением FEV1/FVC ($r=1,000$).

Результаты корреляционного анализа иммунологических показателей и FEV1/FVC у больных фенотипом неаллергическим фенотипом ПБА показали обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, TNF- α и снижением FEV1/FVC ($r=-1,000$). Также в данной группе больных определяется прямая очень сильная корреляция между снижением IFN- γ и снижением FEV1/FVC ($r=0,999$).

В группе больных фенотипом сочетания ПБА и профессиональной ХОБЛ были выявлены обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, IFN- γ , TNF- α и снижением FEV1/FVC ($r=-0,984$). Прямая очень сильная корреляция отмечается между снижением IL-10 и снижением FEV1/FVC ($r=0,984$).

При оценке корреляций между иммунологическими показателями и FEV1/FVC у больных фенотипом ПБА с метаболическим синдромом наблюдаются обратные очень сильные корреляции между повышением IL-4, VEGF, СРБ, IgE, IL-17, TNF- α и снижением FEV1/FVC ($r=-1,000$). Кроме того, в данной группе пациентов наблюдаются прямые очень сильные корреляции между снижением IL-10, IFN- γ и снижением FEV1/FVC ($r=1,000$).

ГЛАВА 5. КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

С целью выявления типов иммунного ответа у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы, с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом впервые проведен кластерный анализ по выявлению различных типов иммунного гомеостаза среди всех изучаемых групп пациентов.

Кластерный анализ осуществлялся среди всех групп обследованных. Нами применялась одномоментная группировка объектов исследования и признаков. Результатом применения процедуры кластеризации стало формирование четырёх кластеров (таблица 22).

Таблица 22 – Распределение представителей кластеров по группам больных профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания

Кластер	аллергический фенотип ПБА n (%)	неаллергический фенотип ПБА n (%)	фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ n (%)	фенотип ПБА в сочетании с МС n (%)	контрольная группа n (%)
кластер 1	0 (0)	36 (100)	0 (0)	0 (0)	36 (100)
кластер 2	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	58 (100)
кластер 3	42 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42 (100)
кластер 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	34 (100)	34 (100)
всего	42	36	58	34	170

1-й кластер включает в себя всех больных с неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы; 2-й кластер – всех больных с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ; 3-

й кластер – всех больных с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы; 4-й кластер – всех больных с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом.

Таким образом видно, что 1-й кластер на все 100% состоит из больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, 2-й кластер на все 100% состоит из больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, 3-й кластер на все 100% состоит из больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, 4-й кластер на все 100% состоит из больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (таблица 23).

Таблица 23 – Распределение представителей групп больных профессиональной бронхиальной астмой по кластерам

Диагноз	Кластер 1 n (%)	Кластер 2 n (%)	Кластер 3 n (%)	Кластер 4 n (%)	Всего n (%)
аллергический фенотип ПБА	0 (0)	0 (0)	42 (100)	0 (0)	42 (100)
неаллергический фенотип ПБА	36 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	36 (100)
фенотип сочетания ПБА и ПХОБЛ	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)
фенотип ПБА в сочетании с метаболическим синдромом	0 (0)	0 (0)	0 (0)	34 (100)	34 (100)
всего	36	58	42	34	170

На представленном рисунке 13 видно, что кластеры изучаемых заболеваний на участках иммуноглобулинов IgM, IgG, белков острой фазы воспаления показывают близкие значения показателей. Наибольшие различия между кластерами наблюдаются на уровне иммуноглобулина E, показателей цитокинового профиля IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , MCP-1, VEGF. Это позволяет сделать предположение, что особенности продукции IgE и параметры цитокинового статуса являются определяющими в течении профессиональной бронхиальной астмы по определенному фенотипу. Таким образом, формирование

иммунного профиля у пациентов аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы отличается от иммунного гомеостаза при неаллергическом фенотипе заболевания. Больные фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ и больные фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом имеют разные механизмы реализации иммунного ответа.

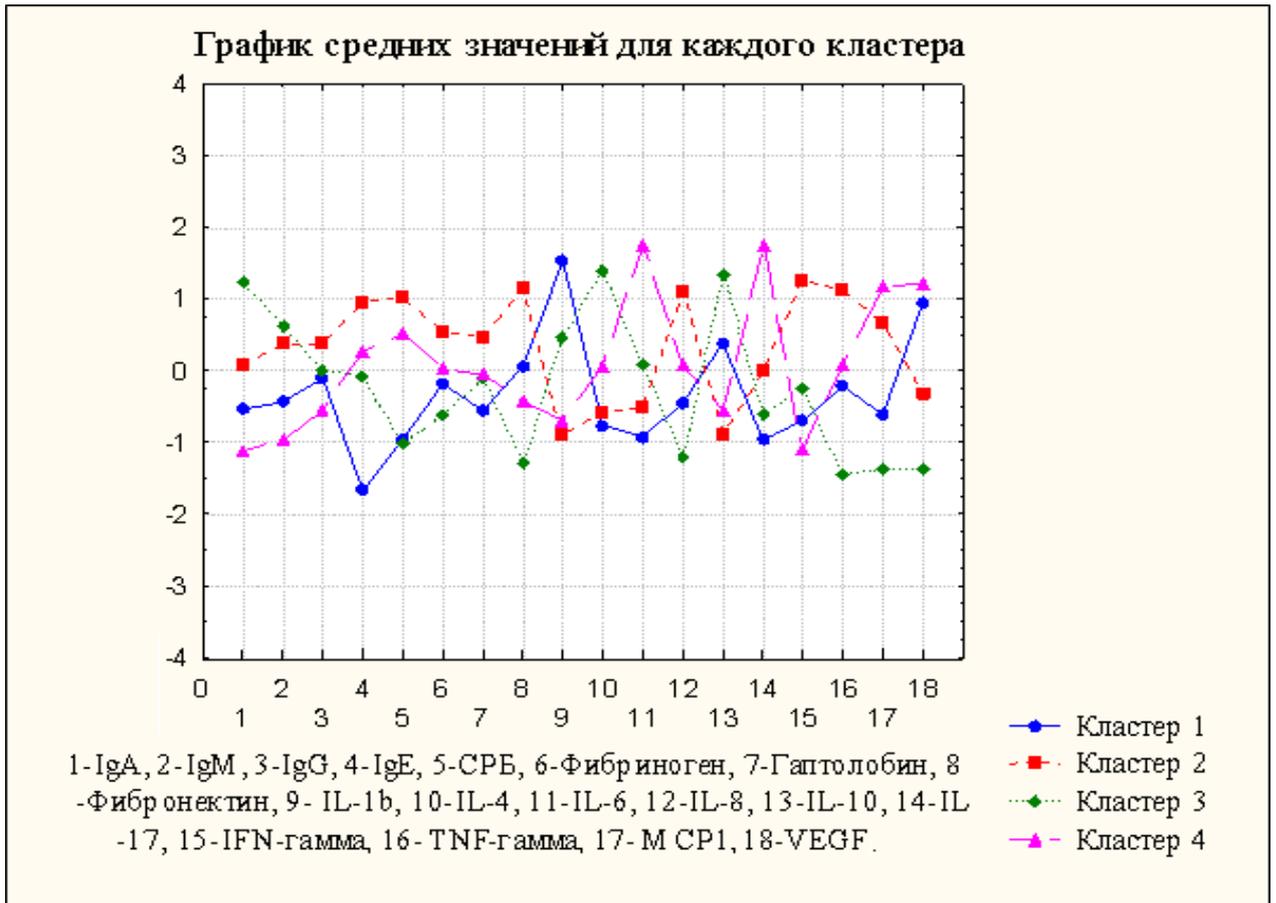


Рисунок 13 – Кластерный анализ иммунологических показателей у больных профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания

Это позволяет сделать предположение, что особенности гуморальных факторов иммунитета, цитокинового статуса имеют значительное влияние на развертывание заболевания по определенному фенотипу. Таким образом, каждый выделенный кластер характеризуется только ему свойственными особенностями нарушений иммунного профиля больных профессиональной бронхиальной астмой, что позволяет считать сформированную кластерную структуру классификацией иммунопатологических проявлений заболевания, то есть

фенотипами профессиональной бронхиальной астмы, которые могут явиться основой для персонализированного подхода к выбору методов профилактики и терапии у пациентов с данной патологией.

Современные классификации иммунного статуса трудно применимы в диагностике и определении варианта течения патологического процесса в лёгких. Они требуют большого количества эмпирических справочных таблиц, поэтому компьютерные алгоритмы при составлении программ по контролю за динамикой иммунологических показателей очень громоздки. Учитывая данное обстоятельство, мы впервые в профессиональной пульмонологии получили дискриминантную модель типов функционально-иммунологического статуса профессиональной бронхиальной астмы (рисунок 14).

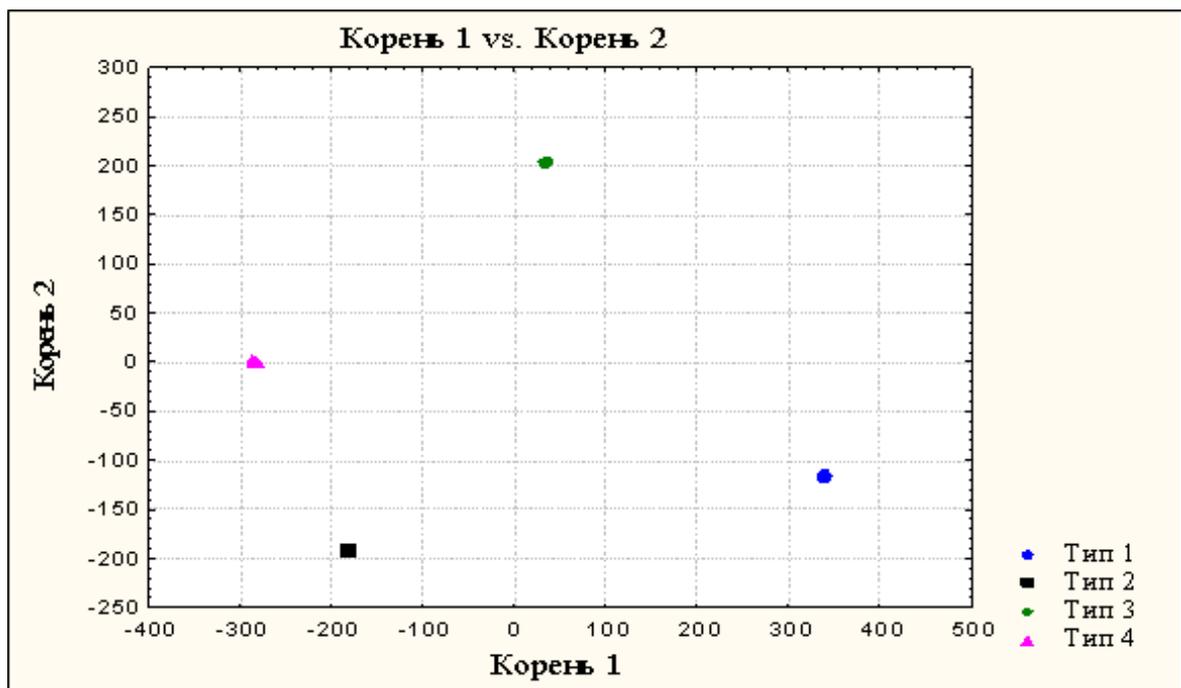


Рисунок 14 – Рассеивание канонических значений в дискриминантной модели функционально-иммунологических типов профессиональной бронхиальной астмы

Дискриминантный анализ, кроме задачи по расчету дискриминантных меток типов функционально-иммунологического статуса, выполнил задачу по проверке и уточнению моделей четырёх фенотипов профессиональной бронхиальной астмы: аллергического, неаллергического, сочетания с профессиональной ХОБЛ и с метаболическим синдромом. Для создания модели

нами были выбраны показатели функции внешнего дыхания, а также иммунологические показатели. На рисунке 14 отчетливо видно разделение обследуемого контингента на 4 группы, несмотря на то, что диагностика проводится в рамках одной нозологии.

Суммарный анализ дискриминантных функций, на основании которых строилась дискриминантная модель функционально-иммунологических типов при профессиональной бронхиальной астме, показал 100% совпадение с фенотипами заболевания, что свидетельствует о том, что, данная модель достоверно характеризует анализируемую выборку (таблица 24).

Таблица 24 – Проверка суммарной функционально-иммунологической математической модели по проценту совпадения диагноза

Группы	процент совпадений	1 тип	2 тип	3 тип	4 тип
		p=0,248	p=0,212	p=0,341	p=0,200
аллергический фенотип ПБА	100	42	0	0	0
неаллергический фенотип ПБА	100	0	36	0	0
фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ	100	0	0	58	0
фенотип ПБА в сочетании с МС	100	0	0	0	34
всего	100	42	36	58	34

В практической деятельности врачей пульмонолога, профпатолога именно верификация фенотипов профессиональной бронхиальной астмы с целью определения оптимального терапевтического режима и вызывает основные трудности. Нами было показано, что дискриминантная модель достоверно характеризует анализируемую выборку. Аналогичные статистические критерии и коэффициент детерминации R-квадрат для каждого показателя, включенного в модель, свидетельствуют о хорошей дискриминации модели типов функционально-иммунологического статуса для всех групп обследованных пациентов. Статистика Уилкса для показателей, используемых в модели, а также уровень значимости p свидетельствуют о хорошей дискриминации модели. Итоги анализа дискриминантных функций и значения классификационных функций представлены в таблицах 25-26.

Таблица 25 – Итоги анализа дискриминантных функций в суммарной функционально-иммунологической математической модели профессиональной бронхиальной астмы

λ-Уилкса<0,001 аппрок. F(87,413)=89385 p<0,001						
Показатели	λ- Уилкса	Частная λ	F- исключ	p- уровень	Толеран тность	1-толер (R-кв)
FVC	0,000	0,784	12,703	0,000	0,003	0,997
FEV1	0,000	0,619	28,342	0,000	0,004	0,996
FEV1/FVC	0,000	0,865	7,176	0,000	0,005	0,995
PEF	0,000	0,635	26,488	0,000	0,003	0,997
MEF75	0,000	0,961	1,848	0,141	0,004	0,996
MEF50	0,000	0,768	13,899	0,000	0,007	0,993
MEF25	0,000	0,368	78,942	0,000	0,003	0,997
IgA	0,000	0,798	11,660	0,000	0,006	0,994
IgM	0,000	0,822	9,947	0,000	0,005	0,995
IgG	0,000	0,789	12,319	0,000	0,005	0,995
IgE	0,000	0,845	8,412	0,000	0,008	0,992
СРБ	0,000	0,902	5,001	0,003	0,006	0,994
Фибриноген	0,000	0,815	10,469	0,000	0,005	0,995
Гаптоглобин	0,000	0,810	10,773	0,000	0,006	0,994
Фибронектин	0,000	0,845	8,458	0,000	0,007	0,993
IL-1 β	0,000	0,890	5,677	0,001	0,005	0,995
IL-4	0,000	0,638	26,090	0,000	0,003	0,997
IL-6	0,000	0,777	13,180	0,000	0,007	0,993
IL-8	0,000	0,895	5,402	0,002	0,003	0,997
IL-10	0,000	0,908	4,660	0,004	0,009	0,991
IL-17	0,000	0,700	19,732	0,000	0,006	0,994
IFN- γ	0,000	0,914	4,353	0,006	0,008	0,992
TNF- α	0,000	0,913	4,390	0,006	0,008	0,992
MCP-1	0,000	0,267	126,172	0,000	0,003	0,997
VEGF	0,000	0,072	593,214	0,000	0,002	0,998

Таблица 26 – Значения функции классификации в суммарной функционально-иммунологической математической модели

Показатели	1 тип	2 тип	3 тип	4 тип
	p=0,248	p=0,212	p=0,341	p=0,200
FVC	21	-641	-206	-904
FEV1	716	-274	-141	-410
FEV1/FVC	711	695	223	302
PEF	1851	2899	1800	2821
MEF75	2355	2136	2500	2430
MEF50	-227	341	282	790
MEF25	3654	5141	3183	4925
IgA	12863	10052	6380	5365
IgM	10729	14534	8856	9024
IgG	-192	-2102	-1569	-2118
IgE	67	-27	13	-12
СРБ	-1977	148	1053	1254
Фибриноген	12281	7274	4267	93
Гаптоглобин	28539	19636	13797	17822
Фибронектин	-6	44	23	65
IL-1 β	771	1034	663	1069
IL-4	598	319	47	140
IL-6	3209	2629	2592	3107
IL-8	-130	-178	80	-175
IL-10	1235	899	890	943
IL-17	259	262	135	297
IFN- γ	90	84	82	46
TNF- α	-74	-40	-15	-66
MCP-1	-284	-258	-39	-43
VEGF	321	781	439	746
Константа	-533082	-729849	-388712	-701920

Были разработаны представленные ниже по тексту формулы для определения типов функционально-иммунологического статуса у больных профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания.

Это позволило улучшить раннюю диагностику и прогнозировать течение данной патологии. С помощью дискриминантных функций можно вычислить классификационные метки функционально-иммунологического типов профессиональной бронхиальной астмы при каждом из исследуемых фенотипов

заболевания.

Аллергический фенотип профессиональной бронхиальной астмы -
 $FVC \times 21 + FEV1 \times 716 + FEV1/FVC \times 711 + PEF \times 1851 + MEF75 \times 2355 - MEF50 \times 227$
 $+ MEF25 \times 3654 + IgA \times 12863 + IgM \times 10729 - IgG \times 192 + IgE \times 67 - CRP \times 1977 +$
 Фибриноген $\times 12281 +$ Гаптоглобин $\times 28539 -$ Фибронектин $\times 6 + IL1\beta \times 771 + IL4 \times 598$
 $+ IL6 \times 3209 - IL8 \times 130 + IL10 \times 1235 + IL17 \times 259 + IFN\gamma \times 90 - TNF\alpha \times 74 - MCP1 \times 284$
 $+ VEGF \times 321 - 533082$

Неаллергический фенотип профессиональной бронхиальной астмы -
 $FVC \times (-641) - FEV1 \times 274 + FEV1/FVC \times 695 + PEF \times 2899 + MEF75 \times 2136 +$
 $MEF50 \times 341 + MEF25 \times 5141 + IgA \times 10052 + IgM \times 14534 - IgG \times 2102 - IgE \times 27 +$
 $CRP \times 148 +$ Фибриноген $\times 7274 +$ Гаптоглобин $\times 19636 +$ Фибронектин $\times 44 +$
 $IL1\beta \times 1034 + IL4 \times 319 + IL6 \times 2629 - IL8 \times 178 + IL10 \times 899 + IL17 \times 262 + IFN\gamma \times 84 -$
 $TNF\alpha \times 40 - MCP1 \times 284 + VEGF \times 781 - 729849$

Фенотип сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ -
 $FVC \times (-206) - FEV1 \times 141 + FEV1/FVC \times 223 +$
 $PEF \times 1800 + MEF75 \times 2500 + MEF50 \times 282 + MEF25 \times 3183 + IgA \times 6380 + IgM \times 8856 -$
 $IgG \times 1569 + IgE \times 13 + CRP \times 1053 +$ Фибриноген $\times 4267 +$ Гаптоглобин $\times 13797 +$
 $Фибронектин \times 23 + IL1\beta \times 663 + IL4 \times 47 + IL6 \times 2592 + IL8 \times 80 + IL10 \times 890 +$
 $IL17 \times 135 + IFN\gamma \times 82 - TNF\alpha \times 15 - MCP1 \times 39 + VEGF \times 439 - 388712$

Фенотип профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом -
 $FVC \times (-904) - FEV1 \times 410 + FEV1/FVC \times 302 +$
 $PEF \times 2821 + MEF75 \times 2430 + MEF50 \times 790 + MEF25 \times 4925 + IgA \times 5365 + IgM \times 9024 -$
 $IgG \times 2118 - IgE \times 12 + CRP \times 1254 +$ Фибриноген $\times 93 +$ Гаптоглобин $\times 17822 +$
 $Фибронектин \times 65 + IL1\beta \times 1069 + IL4 \times 140 + IL6 \times 3107 - IL8 \times 175 + IL10 \times 943 +$
 $IL17 \times 297 + IFN\gamma \times 46 - TNF\alpha \times 66 - MCP1 \times 43 + VEGF \times 746 - 701920$

Таким образом, для определения функционально-иммунологического типа течения заболевания формально следует подставить значения включенных в модель показателей в приведенные выше формулы и вычислить классификационные значения. Пациент будет относиться к тому типу клинико-

иммунологического варианта, значение для которого будет максимальным. Проведение подобного математического анализа всех определяемых у пациентов параметров позволяет оценить значение каждого иммунологического и функционального показателя в развитии патологического процесса при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Полученные нами данные имеют теоретическое и практическое значение для профессиональной пульмонологии, так как дополняют данные по иммунопатогенезу профессиональной бронхиальной астмы, позволяют улучшить диагностику и прогнозирование течения заболевания по определенному фенотипу.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ СПОСОБНОСТЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК ПРЕДИКТОРОВ ФЕНОТИПА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Для определения прогностической ценности иммунологических показателей при отнесении пациентов к тому или иному фенотипу профессиональной бронхиальной астмы были построены ROC-кривые для каждой группы. Общую величину силы связи числового показателя с групповой принадлежностью можно охарактеризовать по величине площади под ROC-кривой. Традиционно принята [Файнзильберг Л.С., Жук Т.Н., 2009; Паклин Н.Б., Орешков В.И., 2013] экспертная шкала для значений AUC (area under curve), по которой можно судить о качестве модели (таблица 27). Следует отметить, что показатель AUC не содержит никакой информации о чувствительности и специфичности модели и предназначен скорее для сравнительного анализа нескольких моделей.

Таблица 27 – экспертная шкала значений AUC для оценки качества модели

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	отличное
0,8-0,9	очень хорошее
0,7-0,8	хорошее
0,6-0,7	среднее
0,5-0,6	неудовлетворительное

На рисунке 15 представлен график ROC-кривых для показателей иммунного профиля группы больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы.

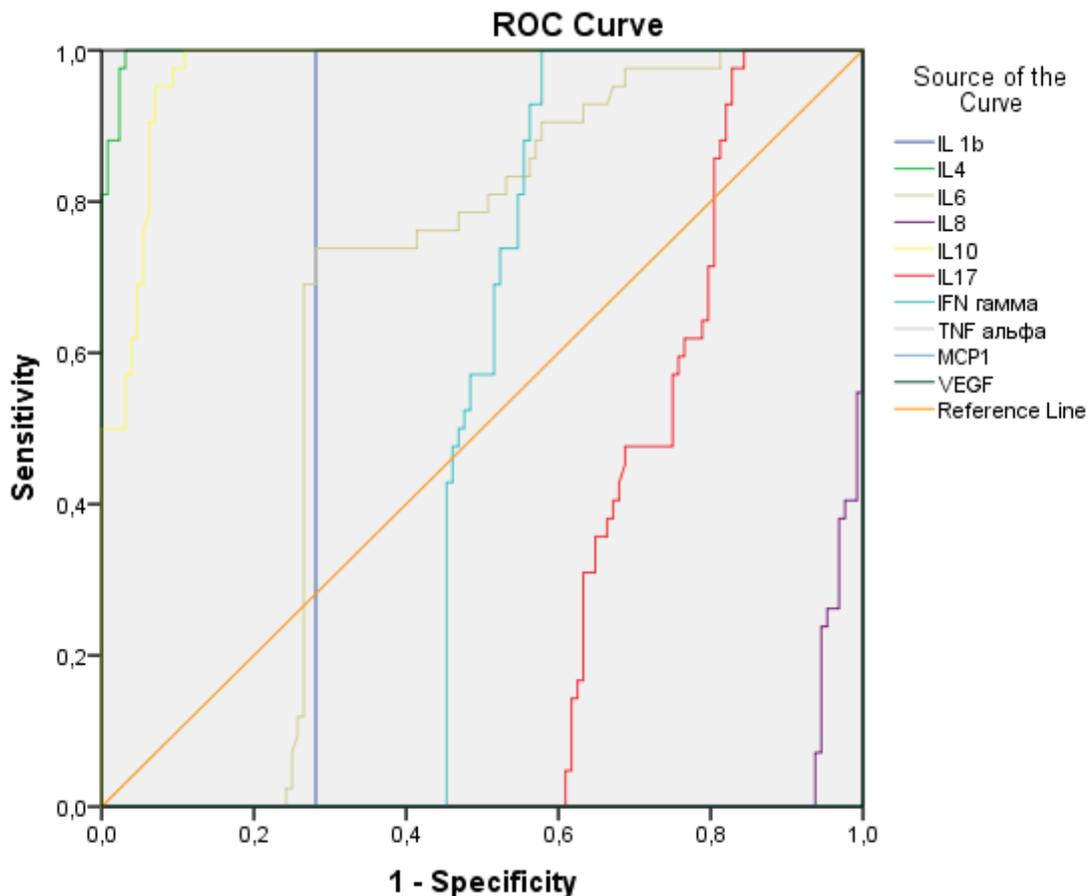


Рисунок 15 – Прогностические характеристики показателей иммунного профиля при определении принадлежности к аллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы методом ROC-анализа

В результате сравнительного анализа площади под ROC-кривыми (таблица 28) было выявлено, что определение содержания IL-4 (AUC=0,996, 95% CI 0,992-1,000), IL-10 (AUC=0,972, 95% CI 0,951-0,992) соответствовало наиболее высокой вероятности правильного прогноза принадлежности к аллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы (AUC 0,9-1,0, отличное качество модели). Оценка содержания IL-1 β (AUC=0,719, 95% CI 0,641-0,797) характеризовалась хорошим прогностическим качеством модели (AUC 0,7-0,8). Среднее качество модели прогноза принадлежности к аллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы наблюдалось при определении уровня IL-6 (AUC 0,6-0,7). Вероятность правильного прогноза при оценке значений IL-8, IL-17, IFN- γ , TNF- α , MCP-1, VEGF не превышала вероятности случайных событий.

Таблица 28 – Величина площади под ROC-кривыми показателей иммунного профиля при аллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы

Test Result Variable(s) (Тестовая переменная)	Area (Площадь под кривой)	Std. Error ^a (Стандартная ошибка)	Asymptotic Sig. ^b (Асимптотическое значение)	Asymptotic 95% Confidence Interval (Асимптотический 95% доверительный интервал)	
				Lower Bound (Нижняя граница)	Upper Bound (Верхняя граница)
IL-1 β	0,719	0,040	0,000	0,641	0,797
IL-4	0,996	0,002	0,000	0,992	1,000
IL-6	0,652	0,042	0,003	0,569	0,735
IL-8	0,020	0,008	0,000	0,003	0,037
IL-10	0,972	0,011	0,000	0,951	0,992
IL-17	0,279	0,037	0,000	0,206	0,352
IFN- γ	0,505	0,043	0,919	0,422	0,589
TNF- α	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
MCP-1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
VEGF	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Далее выполнялся поиск оптимального диагностического порога (optimal cut-off value) по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности. Для определения уровня порогового значения (cut-off) были выбраны показатели иммунного профиля, обладающие наилучшей предсказательной способностью принадлежности к аллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы: IL-4, IL-10, IL-1 β (таблица 29).

Таблица 29 – Результаты ROC-анализа прогноза принадлежности к аллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы с помощью показателей иммунного профиля среди 170 обследованных пациентов с профессиональной бронхиальной астмой

Показатели	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой	Пороговое значение
IL-1 β	100	89,8	0,719	12,42
IL-4	100	89,8	0,996	54,32
IL-10	100	89,8	0,972	8,25

Таким образом, при пороговом значении концентрации IL-1 β – 12,42 пг/мл, IL-4 – 54,32 пг/мл, IL-10 – 8,25 пг/мл данные показатели предсказывали принадлежность случая профессиональной бронхиальной астмы к аллергическому фенотипу с чувствительностью 100% и специфичностью 89,8%.

На рисунке 16 представлен график ROC-кривых для показателей иммунного профиля группы больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы.

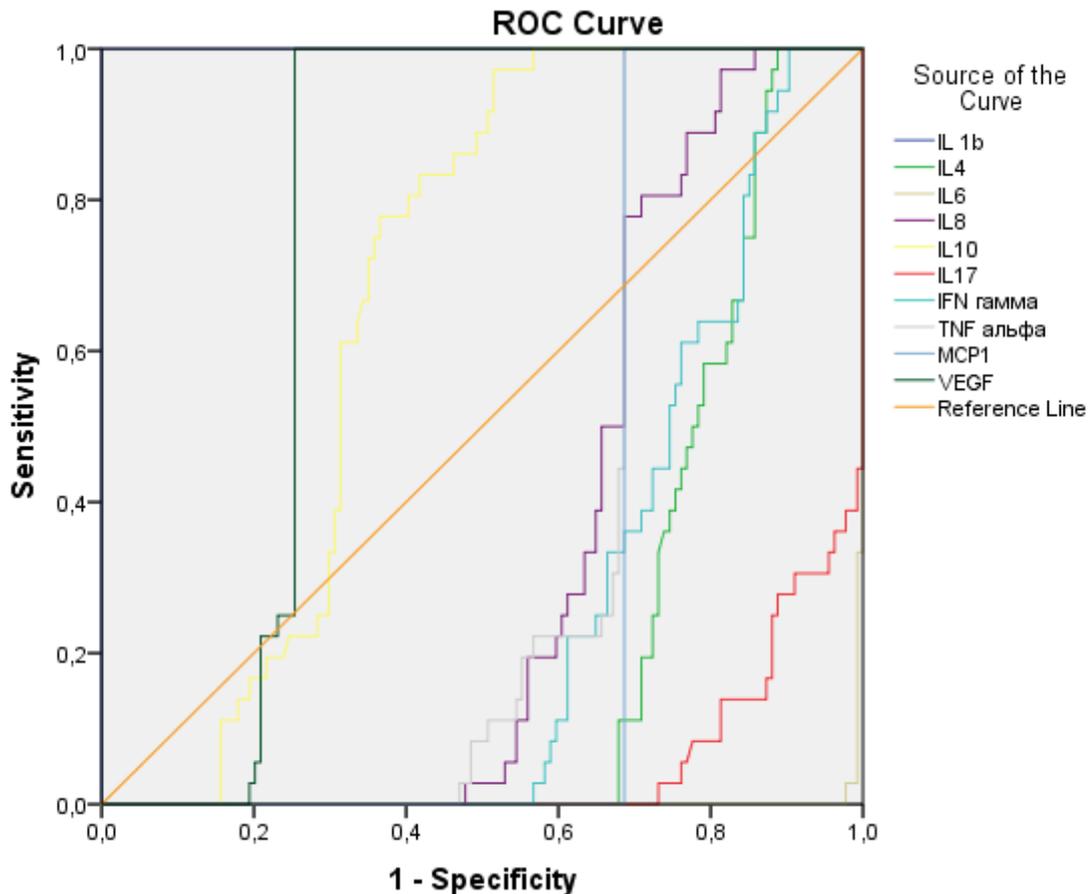


Рисунок 16 – Прогностические характеристики показателей иммунного профиля при определении принадлежности к неаллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы методом ROC-анализа

По величине площади под ROC-кривыми (таблица 30) нами проведена оценка силы связи числовых значений параметров иммунного профиля с групповой принадлежностью к неаллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы. Отличное качество прогностической модели (AUC 0,9-1,0) было показано при определении содержания IL-1 β (AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000). Оценка содержания VEGF (AUC=0,757, 95% CI 0,686-0,829) характеризовалась хорошим качеством прогноза (AUC 0,7-0,8). Среднее качество модели прогноза принадлежности к неаллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы наблюдалось при определении уровня IL-

10 (AUC 0,6-0,7). Оценка значений IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IFN- γ , TNF- α , MCP-1 является неинформативной в прогнозировании принадлежности к неаллергическому фенотипу заболевания (AUC<0,6).

Таблица 30 – Величина площади под ROC-кривыми показателей иммунного профиля при неаллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы

Test Result Variable(s) (Тестовая переменная)	Area (Площадь под кривой)	Std. Error ^a (Стандартная ошибка)	Asymptotic Sig. ^b (Асимптотическое значение)	Asymptotic 95% Confidence Interval (Асимптотический 95% доверительный интервал)	
				Lower Bound (Нижняя граница)	Upper Bound (Верхняя граница)
IL-1 β	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000
IL-4	0,217	0,033	0,000	0,151	0,282
IL-6	0,003	0,003	0,000	0,000	0,008
IL-8	0,335	0,039	0,002	0,258	0,411
IL-10	0,674	0,039	0,001	0,597	0,751
IL-17	0,053	0,017	0,000	0,021	0,086
IFN- γ	0,257	0,036	0,000	0,186	0,327
TNF- α	0,353	0,040	0,007	0,274	0,432
MCP-1	0,313	0,040	0,001	0,235	0,392
VEGF	0,757	0,036	0,000	0,686	0,829

На следующем этапе нами выполнен поиск оптимального порога отсечения, соответствующего требованию максимальной суммы чувствительности и специфичности. Так, наиболее перспективными маркерами принадлежности к неаллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы оказались IL-1 β и VEGF (таблица 31).

Таблица 31 – Результаты ROC-анализа прогноза принадлежности к неаллергическому фенотипу профессиональной бронхиальной астмы с помощью показателей иммунного профиля среди 170 обследованных пациентов с профессиональной бронхиальной астмой

Показатели	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой	Пороговое значение
IL-1 β	100	90,3	1,000	12,42
VEGF	100	90,3	0,757	244,89

Таким образом, при пороговом значении концентрации IL-1 β – 12,42 пг/мл, VEGF – 244,89 пг/мл данные показатели предсказывали принадлежность случая профессиональной бронхиальной астмы к неаллергическому фенотипу с

чувствительностью 100% и специфичностью 90,3%.

На рисунке 17 представлен график ROC-кривых для показателей иммунного профиля группы больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких.

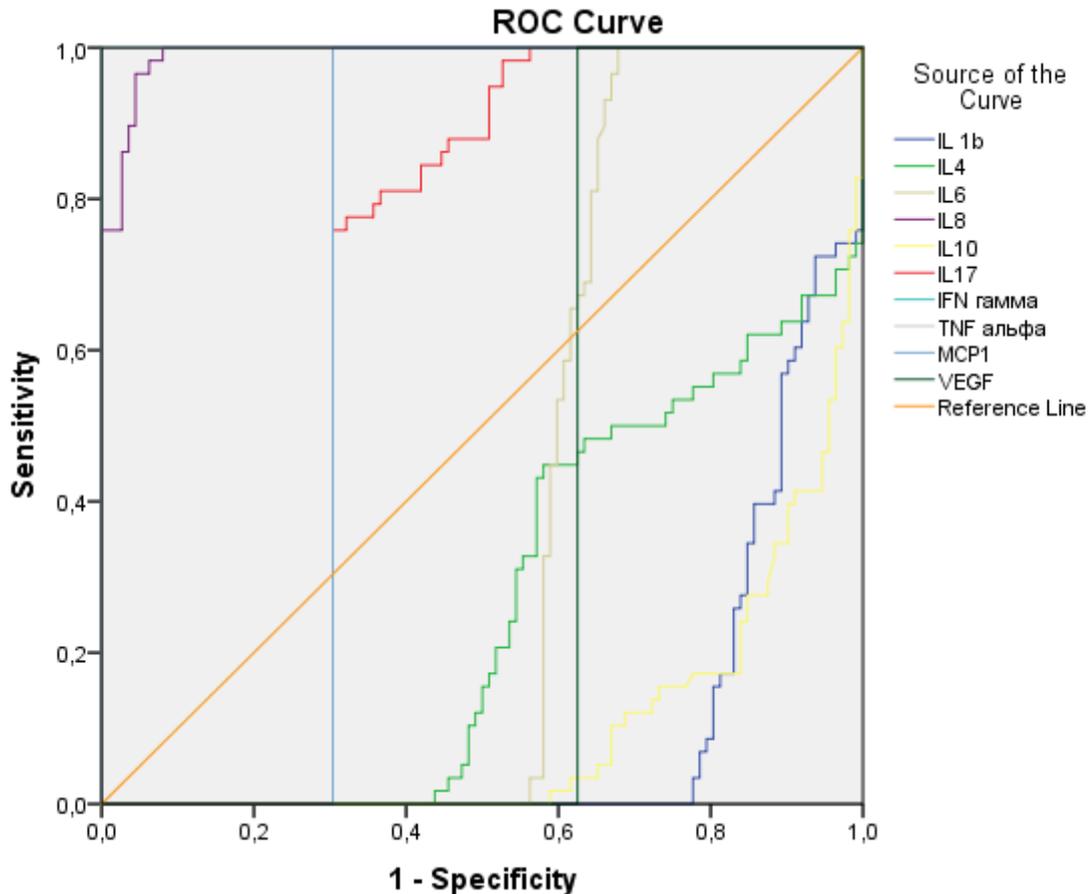


Рисунок 17 – Прогностические характеристики показателей иммунного профиля при определении принадлежности к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ методом ROC-анализа

В результате сравнительного анализа площади под ROC-кривыми (таблица 32) было выявлено, что значения концентраций IL-8 (AUC=0,990, 95% CI 0,981-1,000), IFN- γ (AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000), TNF- α (AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000) обладают наибольшей предсказательной способностью в отношении принадлежности к фенотипу сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких (AUC 0,9-1,0, отличное качество модели). Оценка содержания IL-17, MCP-1 характеризовалась средним прогностическим качеством модели (AUC 0,6-0,7). Определение

показателей IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, VEGF не имеет прогностической значимости для диагностики принадлежности к фенотипу сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ (AUC<0,6).

Таблица 32 – Величина площади под ROC-кривыми показателей иммунного профиля при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ

Test Result Variable(s) (Тестовая переменная)	Area (Площадь под кривой)	Std. Error ^a (Стандартная ошибка)	Asymptotic Sig. ^b (Асимптотическое значение)	Asymptotic 95% Confidence Interval (Асимптотический 95% доверительный интервал)	
				Lower Bound (Нижняя граница)	Upper Bound (Верхняя граница)
IL-1 β	0,102	0,023	0,000	0,056	0,147
IL-4	0,262	0,038	0,000	0,187	0,336
IL-6	0,389	0,045	0,018	0,302	0,476
IL-8	0,990	0,005	0,000	0,981	1,000
IL-10	0,099	0,022	0,000	0,055	0,143
IL-17	0,659	0,043	0,001	0,575	0,743
IFN- γ	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000
TNF- α	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000
MCP-1	0,696	0,043	0,000	0,611	0,782
VEGF	0,375	0,046	0,008	0,285	0,465

Далее нами был выполнен поиск оптимального диагностического порога (cut-off) по критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности. Уровни порогового значения были определены у показателей иммунного профиля, обладающих наилучшей прогностической способностью в отношении принадлежности к фенотипу сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ: IL-8, IFN- γ , TNF- α (таблица 33).

Таблица 33 – Результаты ROC-анализа прогноза принадлежности к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ с помощью показателей иммунного профиля среди 170 обследованных пациентов с профессиональной бронхиальной астмой

Показатели	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой	Пороговое значение
IL8	100	90,2	0,990	15,81
IFN- γ	100	90,2	1,000	103,83
TNF- α	100	90,2	1,000	24,00

Так, при достижении пороговой отсечки концентрации IL-8 – 15,81 пг/мл, IFN- γ – 103,83 пг/мл, TNF- α – 24,00 пг/мл, данные показатели предсказывают

принадлежность случая профессиональной бронхиальной астмы к фенотипу сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ с чувствительностью 100% и специфичностью 90,2%.

На рисунке 18 представлен график ROC-кривых для показателей иммунного профиля группы больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом.

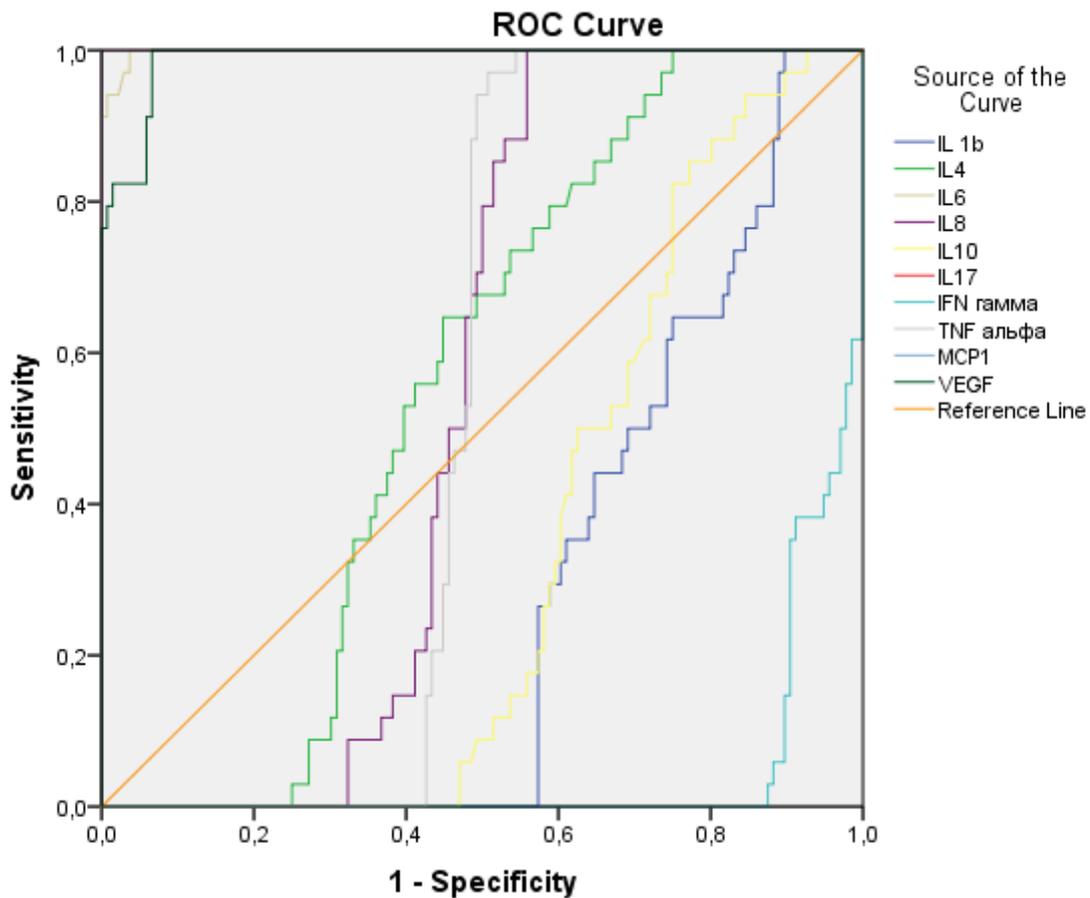


Рисунок 18 – Прогностические характеристики показателей иммунного профиля при определении принадлежности к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом методом ROC-анализа

По величине площади под ROC-кривыми (таблица 34) нами проведена оценка прогностической способности параметров иммунного профиля в отношении принадлежности к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом. Отличное качество модели (AUC 0,9-1,0) продемонстрировали показатели IL-6 (AUC=0,998, 95% CI 0,995-1,000), IL-17

(AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000), MCP-1 (AUC=1,000, 95% CI 1,000-1,000), VEGF (AUC=0,988, 95% CI 0,977-1,000). Вероятность правильного прогноза при оценке значений IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , не превышала вероятности случайных событий.

Таблица 34 – Величина площади под ROC-кривыми показателей иммунного профиля при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом

Test Result Variable(s) (Тестовая переменная)	Area (Площадь под кривой)	Std. Error ^a (Стандартная ошибка)	Asymptotic Sig. ^b (Асимптотическое значение)	Asymptotic 95% Confidence Interval (Асимптотический 95% доверительный интервал)	
				Lower Bound (Нижняя граница)	Upper Bound (Верхняя граница)
IL-1 β	0,284	0,038	0,000	0,209	0,358
IL-4	0,554	0,043	0,335	0,469	0,638
IL-6	0,998	0,002	0,000	0,995	1,000
IL-8	0,541	0,041	0,457	0,461	0,622
IL-10	0,334	0,040	0,003	0,256	0,411
IL-17	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000
IFN- γ	0,045	0,014	0,000	0,017	0,073
TNF- α	0,532	0,042	0,562	0,450	0,614
MCP-1	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000
VEGF	0,988	0,006	0,000	0,977	1,000

На следующем этапе нами выполнен поиск оптимального порога отсечения, соответствующего требованию максимальной суммы чувствительности и специфичности. Так, перспективными маркерами принадлежности к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом оказались IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF (таблица 35).

Таблица 35– Результаты ROC-анализа прогноза принадлежности к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом с помощью показателей иммунного профиля среди 170 обследованных пациентов с профессиональной бронхиальной астмой

Показатели	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой	Пороговое значение
IL6	100	89,7	0,998	8,62
IL17	100	89,7	1,000	63,68
MCP1	100	89,7	1,000	173,51
VEGF	100	89,7	0,988	247,83

Так, при пороговом значении концентрации IL-6 – 8,62 пг/мл, IL-17 – 63,68

пг/мл, MCP-1 – 173,51 пг/мл, VEGF – 247,83 пг/мл, данные показатели прогнозируют принадлежность случая профессиональной бронхиальной астмы к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом с чувствительностью 100% и специфичностью 89,7%.

Таким образом, показана потенциальная диагностическая ценность следующих показателей: IL-1 β , IL-4, IL-10 при определении принадлежности случая профессиональной бронхиальной астмы к аллергическому фенотипу (чувствительность 100%, специфичность 89,8%); IL-1 β , VEGF при отнесении случая профессиональной бронхиальной астмы к неаллергическому фенотипу (чувствительность 100%, специфичность 90,3%); IL-8, IFN- γ , TNF- α при определении принадлежности случая профессиональной бронхиальной астмы к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ (чувствительность 100%, специфичность 90,2%); IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF при отнесении случая профессиональной бронхиальной астмы к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (чувствительность 100%, специфичность 89,7%).

ГЛАВА 7. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ IL-5 И TSLP С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

7.1. Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизма rs2069812 гена IL-5

Нами проведен анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группах больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ, фенотипом профессиональной бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом, а также в контрольной группе. Полученное распределение частот генотипов в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,02$).

В таблице 36 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и в контрольной группе.

Таблица 36 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и в контрольной группе

Генотип /аллель	Аллергический фенотип ПБА (n=42)		Контрольная группа (n=50)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	5	11,9	20	40	7,740	0,006	0,203 (0,068-0,604)
AG	7	16,7	23	46	7,653	0,006	0,235 (0,088-0,628)
GG	30	71,4	7	14	28,968	<0,001	15,357 (5,416-43,547)
A	17	20,24	63	63	32,252	<0,001	0,149 (0,076-0,291)
G	67	79,76	37	37	32,252	<0,001	6,711 (3,436-13,107)

Установлено, что генотипическая частота аллеля G полиморфного локуса

rs2069812 гена IL-5 была значимо выше в группе больных фенотипом аллергической профессиональной бронхиальной астмы и составила 79,76% по сравнению с 37% в группе контроля ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип GG более чем в 5 раз чаще встречался при аллергической профессиональной бронхиальной астме, чем в группе условно здоровых лиц, что сопровождалось достоверно значимым повышением риска развития заболевания у его обладателей (OR=15,357, 95% CI 5,416-43,547). Распространенность генотипов AA и AG достоверно преобладала в группе контроля ($p = 0,006$). Аллель A также значимо чаще встречался у условно здоровых лиц ($p < 0,001$). Таким образом, носительство аллеля A полиморфного локуса rs2069812 гена IL-5 рассматривается нами как условно протективный фактор в отношении развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы (OR=0,149, 95% CI 0,076-0,291).

В таблице 37 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и в контрольной группе.

Таблица 37 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и в контрольной группе

Генотип /аллель	Неаллергический фенотип ПБА (n=36)		Контрольная группа (n=50)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	12	33,33	20	40	0,164	0,686	0,750 (0,307-1,835)
AG	13	36,11	23	46	0,484	0,487	0,664 (0,276-1,597)
GG	11	30,56	7	14	2,538	0,112	2,703 (0,929-7,866)
A	37	45,83	63	63	1,866	0,172	0,621 (0,336-1,149)
G	35	54,17	37	37	1,866	0,172	1,611 (0,871-2,980)

При изучении полиморфных вариантов rs2069812 гена IL-5 в группе больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы было выявлено, что гомозиготный генотип GG встречается в 30,56% случаев

против 14% в группе условно здоровых лиц с недостоверным увеличением относительного риска развития заболевания (OR=2,703, 95% CI 0,929-7,866). Также не установлено статистически значимых межгрупповых различий по распространенности генотипов AA, AG между лицами контрольной группы и больными неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы. Отношение шансов обнаружить носителя аллеля G в группе лиц с неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы оказалось в 1,6 раз выше, чем в группе контроля, однако статистическая значимость данного различия не подтвердилась (95% CI 0,871-2,980).

В таблице 38 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ и в контрольной группе.

Таблица 38 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ и в контрольной группе

Генотип /аллель	Фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)		Контрольная группа (n=50)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	14	24,14	20	40	2,440	0,119	0,477 (0,209-1,090)
AG	38	65,52	23	46	3,405	0,065	2,230 (1,026-4,847)
GG	6	10,34	7	14	0,082	0,776	0,709 (0,222-2,268)
A	66	56,90	63	63	0,597	0,440	0,775 (0,448-1,340)
G	50	43,10	37	37	0,597	0,440	1,290 (0,746-2,230)

При генотипировании на полиморфизм rs2069812 гена IL-5 группы больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ была выявлена тенденция к увеличению частоты носительства аллеля G по сравнению с группой контроля, однако данное различие оказалось недостоверным (p=0,440). Генотип AG в 1,4 раза чаще встречался у

больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, чем в контрольной группе ($p=0,065$), что может свидетельствовать об увеличении риска развития данного фенотипа заболевания для гетерозигот по предрасполагающему аллелю G – отношение шансов 2,230 (95% CI 1,026-4,847).

В таблице 39 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и в контрольной группе.

Таблица 39 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и в контрольной группе

Генотип /аллель	Фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)		Контрольная группа (n=50)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	Абс.	%	Абс.	%			
AA	7	20,59	20	40	2,663	0,103	0,389 (0,142-1,063)
AG	15	44,12	23	46	0,003	0,958	0,927 (0,386-2,226)
GG	12	35,29	7	14	4,097	0,043	3,351 (1,156-9,714)
A	29	42,65	63	63	5,972	0,015	0,437 (0,233-0,819)
G	39	57,35	37	37	5,972	0,015	2,290 (1,221-4,296)

При анализе распространенности аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом было выявлено, что развитие данного фенотипа заболевания статистически значимо ассоциировано с гомозиготным генотипом GG по сравнению с группой контроля ($p=0,043$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR=3,351, 95% CI 1,156-9,714). Носительство аллеля G достоверно чаще встречалось в группе больных (57,35%), чем у условно здоровых лиц (37%) ($p=0,015$) и сопровождалось достоверным увеличением риска развития

заболевания (OR=2,290, 95% CI 1,221-4,296). Таким образом, можно предположить, что аллель G обладает условно предиктивными свойствами в отношении развития фенотипа профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом, в то время как аллель A уменьшает риск развития заболевания (OR=0,437, 95% CI 0,233-0,819).

На следующем этапе нами проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 между группами больных различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы.

В таблице 40 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы.

Таблица 40 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группах больных аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы

Генотип /аллель	Аллергический фенотип ПБА (n=42)		Неаллергический фенотип ПБА (n=36)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
AA	5	11,9	12	33,33	4,041	0,045	0,270 (0,084-0,865)
AG	7	16,7	13	36,11	2,892	0,090	0,354 (0,123-1,020)
GG	30	71,4	11	30,56	11,400	<0,001	5,682 (2,143-15,067)
A	17	20,24	37	45,83	15,274	<0,001	0,240 (0,119-0,486)
G	67	79,76	35	54,17	15,274	<0,001	4,166 (2,059-8,431)

Среди больных аллергическим и неаллергическим фенотипами заболевания достоверных межгрупповых различий по встречаемости гетерозиготного генотипа AG обнаружено не было (p=0,090). Было выявлено значимое уменьшение частоты встречаемости генотипа AA у больных с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы по сравнению с неаллергическим фенотипом (p=0,045). Данная тенденция наблюдалась и в отношении аллеля A – его резиденты достоверно реже встречались среди больных аллергическим

фенотипом профессиональной бронхиальной астмы ($p < 0,001$). В то же время распространенность генотипа GG была значительно выше в группе с аллергическим фенотипом по сравнению с неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы ($p < 0,001$). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа GG среди больных аллергическим фенотипом заболевания было в 5,682 выше, чем среди лиц с неаллергическим фенотипом (95% CI 2,143-15,067). Кроме того, у больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы достоверно чаще, чем в группе с неаллергическим фенотипом, определялось носительство аллеля G ($p < 0,001$), при этом вероятность развития аллергического фенотипа заболевания возрастала более чем в 4 раза (OR=4,166, 95% CI 2,059-8,431).

В таблице 41 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и в группе больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ.

Таблица 41 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и в группе больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ

Генотип /аллель	Фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)		Фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	Абс.	%	Абс.	%			
AA	7	20,59	14	24,14	0,018	0,894	0,815 (0,292- 2,273)
AG	15	44,12	38	65,52	3,191	0,075	0,416 (0,175- 0,989)
GG	12	35,29	6	10,34	6,967	0,009	4,727 (1,574- 14,194)
A	29	42,65	66	56,90	2,938	0,087	0,563 (0,308- 1,032)
G	39	57,35	50	43,10	2,938	0,087	1,775 (0,969- 3,251)

При дальнейшем сравнительном анализе распределения аллелей и

генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5 в группах больных профессиональной бронхиальной астмой было установлено, что статистически значимые межгрупповые различия по встречаемости генотипов AA, AG и аллелей A, G отсутствуют вне зависимости от сочетания фенотипа заболевания с метаболическим синдромом либо с профессиональной ХОБЛ. При этом также было выявлено, что гомозиготный генотип GG значимо чаще встречался в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом по сравнению с группой больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p=0,009$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания ($OR=4,727$, 95% CI 1,574- 14,194).

Таким образом, можно предполагать, что наличие гомозиготного генотипа GG является предрасполагающим фактором развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы и фенотипа профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом, что подтверждает сравнительный анализ, проведенный как с контрольной группой, так и с группами больных другими изучаемыми фенотипами заболевания. Также мы можем предполагать, что носительство аллеля G является маркером повышенного риска развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы.

7.2. Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизма rs1837253 гена TSLP

Нами проведено исследование встречаемости частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1837253 гена TSLP в группах больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ, фенотипом профессиональной бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом, а также в контрольной группе. Полученное распределение частот

генотипов в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,0031$).

В таблице 42 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и в контрольной группе.

Таблица 42 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и в контрольной группе

Генотип /аллель	Аллергический фенотип ПБА (n=42)		Контрольная группа (n=50)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
СС	39	92,9	26	52	16,459	<0,001	12,000 (3,274-43,978)
СТ	3	7,1	20	40	11,449	<0,001	0,115 (0,031-0,425)
ТТ	-	-	4	8	1,852	0,174	-
С	81	96,4	72	72	17,742	<0,001	10,500 (3,062-36,005)
Т	3	3,6	28	28	17,742	<0,001	0,095 (0,028-0,327)

Установлено, что частота генотипа СС была значимо выше в группе больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и составила 92,9% по сравнению с контрольной группой – 52% ($p<0,001$). Носители гомозиготного генотипа ТТ отсутствовали в группе лиц с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, в контрольной группе их доля составила 8%. Распространенность аллеля С в группе лиц с аллергическим фенотипом заболевания значимо превышала частоту его встречаемости в контрольной группе (96,4% и 72% соответственно, $p<0,001$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR=10,5, 95% CI 3,062-36,005). Следует отметить, что гомозиготный генотип СС также значимо повышает риск и обладает предиктивными свойствами в отношении развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы (OR=12, 95% CI 3,274-43,978).

В таблице 43 представлено распределение частот аллелей и генотипов

полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и в контрольной группе.

Таблица 43 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и в контрольной группе

Генотип /аллель	Неаллергический фенотип ПБА (n=36)		Контрольная группа (n=50)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	Абс.	%	Абс.	%			
СС	19	52,78	26	52	0,022	0,883	1,032 (0,437-2,433)
СТ	13	36,11	20	40	0,020	0,888	0,848 (0,350-2,054)
ТТ	4	11,11	4	8	0,013	0,910	1,438 (0,335-6,174)
С	51	70,83	72	72	0,000	0,997	0,944 (0,483-1,846)
Т	21	29,17	28	28	0,000	0,997	1,059 (0,542-2,069)

При изучении полиморфных вариантов rs1837253 гена TSLP в группе больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы было выявлено, что гомозиготный генотип ТТ встречается в 11,11% случаев против 8% в группе условно здоровых лиц с недостоверным увеличением относительного риска развития заболевания (OR=1,438, 95% CI 0,335-6,174). Также не установлено статистически значимых межгрупповых различий по распространенности генотипов СС, СТ между лицами контрольной группы и больными неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы. Отношение шансов обнаружить носителя аллеля Т в группе лиц с неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы оказалось в 1,1 раз выше, чем в группе контроля, однако статистическая значимость данного различия не подтвердилась (95% CI 0,542-2,069). Таким образом, нами не было выявлено ассоциаций полиморфных маркеров rs1837253 гена TSLP для неаллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы.

В таблице 44 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ и в

контрольной группе.

Таблица 44 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ и в контрольной группе

Генотип /аллель	Фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)		Контрольная группа (n=50)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
СС	44	75,86	26	52	5,699	0,017	2,901 (1,280-6,575)
СТ	10	17,24	20	40	5,845	0,016	0,313 (0,129-0,758)
ТТ	4	6,90	4	8	0,023	0,881	0,852 (0,202-3,598)
С	98	84,48	72	72	4,276	0,039	2,117 (1,088-4,120)
Т	18	15,52	28	28	4,276	0,039	0,472 (0,243-0,919)

При генотипировании на полиморфизм rs1837253 гена TSLP больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ было установлено, что частота гомозиготного генотипа СС в данной группе (75,86%) достоверно превышала частоту встречаемости генотипа СС в группе контроля – 52% ($p=0,017$, $OR=2,901$ 95% CI 1,280-6,575). Встречаемость аллеля С также была значимо выше в группе лиц с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ по сравнению с условно здоровыми лицами ($p=0,039$, $OR=2,117$ 95% CI 1,088-4,120). Распространенность аллеля Т, напротив, была значимо выше в группе контроля ($p=0,039$), а его резиденты имели достоверно меньший риск развития заболевания ($OR=0,472$ 95% CI 0,243-0,919). При этом гомозиготный генотип ТТ также встречался чаще в группе контроля, однако достоверность межгрупповых различий не подтвердилась ($p=0,881$). Следует отметить, что гетерозиготный генотип СТ значимо реже определялся у больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ по сравнению с условно здоровыми лицами ($p=0,016$, $OR=0,313$ 95% CI 0,129-0,758). Таким образом, мы предполагаем, что аллель С и генотип СС ассоциированы с

развитием фенотипа сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, в то время как аллель Т может выступать фактором резистентности.

В таблице 45 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и в контрольной группе.

Таблица 45 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и в контрольной группе

Генотип /аллель	Фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)		Контрольная группа (n=50)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	абс.	%	абс.	%			
CC	29	85,294	26	52	8,506	0,004	5,354 (1,783-16,074)
CT	3	8,824	20	40	8,387	0,004	0,145 (0,039-0,540)
TT	2	5,882	4	8	0,004	0,951	0,719 (0,124-4,162)
C	61	89,71	72	72	6,658	0,010	3,389 (1,384-8,300)
T	7	10,29	28	28	6,658	0,010	0,295 (0,120-0,723)

В результате исследования rs1837253 гена TSLP в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом были выявлены существенные различия в распределении частот генотипов и аллелей по сравнению с группой контроля. Среди больных профессиональной бронхиальной астмой с метаболическим синдромом генотип CC (85,3%) встречался чаще, чем среди условно здоровых лиц (52%). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,004$), отношение шансов обнаружить носителя генотипа CC в группе больных рассматриваемым фенотипом были более чем в 5 раз выше, чем в контрольной группе (95% CI 1,783-16,074). Генотипы CT и TT встречались реже в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с

метаболическим синдромом, при этом по генотипу СТ различия были статистически значимыми ($p = 0,004$), а по генотипу ТТ достоверность межгрупповых различий не подтвердилась ($p = 0,951$). Частота носительства аллеля С была значимо выше в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом, чем в группе контроля (89,71% и 72% соответственно, $p=0,010$). Резиденты аллеля Т, напротив, чаще встречались среди условно здоровых лиц и имели достоверно меньший риск развития заболевания ($p=0,010$, $OR=0,295$ 95% CI 0,120-0,723). Следовательно, носительство аллеля Т в гомозиготном (ТТ) и гетерозиготном (СТ) вариантах можно рассматривать протектором в отношении развития фенотипа профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом. Наряду с этим носительство аллеля С в гомозиготном варианте (СС) можно считать достоверно ассоциированным с данным фенотипом заболевания.

В таблице 46 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы.

Таблица 46 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группах больных аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы

Генотип /аллель	Аллергический фенотип ПБА (n=42)		Неаллергический фенотип ПБА (n=36)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	Абс.	%	Абс.	%			
СС	39	92,9	19	52,78	14,297	<0,001	11,632 (3,033-44,614)
СТ	3	7,1	13	36,11	8,279	0,005	0,136 (0,035-0,529)
ТТ	-	-	4	11,11	2,900	0,089	-
С	81	96,4	51	70,83	17,594	<0,001	11,118 (3,155-39,173)
Т	3	3,6	21	29,17	17,594	<0,001	0,090 (0,026-0,317)

На следующем этапе нами проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP между группами больных

различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы. При межгрупповой характеристике у пациентов с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы достоверно чаще, чем у пациентов с неаллергическим фенотипом (92,9% и 52,78%, $p < 0,001$), встречался гомозиготный генотип СС. Такая же тенденция наблюдалась и при сравнении больных аллергическим фенотипом заболевания с группой контроля. Кроме того, наличие аллеля С достоверно увеличивало риск развития аллергического фенотипа ($p < 0,001$, OR=11,118 95% CI 3,155-39,173). В связи с полученными данными мы можем предположить, что аллель С и генотип СС могут являться критериями предрасположенности к развитию аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, а аллель Т может быть фактором резистентности в отношении данного фенотипа заболевания.

В таблице 47 представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группах больных фенотипами профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ

Таблица 47 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1837253 гена TSLP в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом и в группе больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ

Генотип /аллель	Фенотип ПБА в сочетании с МС (n=34)		Фенотип ПБА в сочетании с ПХОБЛ (n=58)		χ^2 с поправкой Йейтса	p	OR (95% CI)
	Абс.	%	Абс.	%			
СС	29	85,294	44	75,86	0,659	0,417	1,845 (0,600-5,677)
СТ	3	8,824	10	17,24	0,654	0,419	0,465 (0,118-1,823)
ТТ	2	5,882	4	6,90	0,061	0,805	0,844 (0,146-4,869)
С	61	89,71	98	84,48	0,601	0,439	1,601 (0,632-4,056)
Т	7	10,29	18	15,52	0,601	0,439	0,625 (0,247-1,583)

В результате сравнительного анализа не установлено статистически значимых межгрупповых различий по частоте встречаемости генотипов СС, СТ и ТТ и аллелей С, Т в зависимости от фенотипа профессиональной бронхиальной астмы (сочетание с профессиональной ХОБЛ либо с метаболическим синдромом). Таким образом, можно предполагать, что полученные на предыдущем этапе закономерности в отношении развития заболевания (генотип СС обладает предиктивными свойствами, аллель Т и генотип ТТ обладают протективными свойствами) справедливы и подтверждаются как для фенотипа профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом, так и для фенотипа профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной ХОБЛ.

ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В таблицах 48-52 представлены результаты дескриптивной статистики показателей качества жизни больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ, фенотипом профессиональной бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом, а также лиц контрольной группы (по данным вопросника MOS SF-36).

Таблица 48 – Дескриптивная статистика показателей качества жизни больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы (n=42)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
ФА	46,30	45,74	46,86	43,11	49,49	1,79	0,28
РФ	41,60	40,82	42,38	37,92	45,28	2,50	0,39
ФБ	66,70	65,81	67,59	62,02	71,38	2,86	0,44
ОЗ	49,70	48,99	50,41	45,64	53,76	2,29	0,35
ЖА	39,50	38,69	40,31	35,64	43,36	2,59	0,40
СФ	46,10	45,51	46,69	43,20	49,00	1,90	0,29
РЭФ	47,10	46,68	47,52	45,10	49,10	1,36	0,21
ПЗ	52,30	51,59	53,01	48,70	55,90	2,27	0,35

Таблица 49 – Дескриптивная статистика показателей качества жизни больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы (n=36)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
ФА	52,50	51,95	53,05	48,77	56,23	1,64	0,27
РФ	40,50	39,67	41,33	36,22	44,78	2,45	0,41
ФБ	63,00	62,28	63,72	59,01	66,99	2,13	0,35
ОЗ	52,60	51,84	53,36	49,20	56,00	2,25	0,37
ЖА	44,30	43,61	44,99	41,13	47,47	2,05	0,34
СФ	50,60	49,75	51,45	45,92	55,28	2,51	0,42
РЭФ	56,80	56,05	57,55	52,65	60,95	2,22	0,37
ПЗ	55,60	54,88	56,32	51,99	59,21	2,12	0,35

Таблица 50 – Deskриптивная статистика показателей качества жизни больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ (n=58)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
ФА	41,10	40,57	41,63	37,70	44,59	2,01	0,26
РФ	29,20	28,50	29,90	24,79	33,61	2,66	0,35
ФБ	63,00	62,40	63,60	59,31	67,01	2,27	0,30
ОЗ	52,56	51,95	53,17	47,98	55,80	2,32	0,30
ЖА	34,70	34,21	35,19	31,50	37,90	1,87	0,25
СФ	44,70	44,23	45,17	41,69	47,63	1,78	0,23
РЭФ	54,70	54,22	55,18	51,68	57,72	1,83	0,24
ПЗ	63,90	63,39	64,41	60,51	67,09	1,92	0,25

Таблица 51 – Deskриптивная статистика показателей качества жизни больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (n=34)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
ФА	34,30	33,53	35,07	30,74	37,86	2,21	0,38
РФ	32,10	31,25	32,95	28,19	36,01	2,43	0,42
ФБ	62,30	61,65	62,95	59,80	64,80	1,86	0,32
ОЗ	30,90	29,99	31,81	26,75	35,05	2,61	0,45
ЖА	29,10	28,25	29,95	25,04	33,16	2,44	0,42
СФ	39,20	38,31	40,09	35,69	42,71	2,54	0,44
РЭФ	43,60	42,83	44,37	39,52	47,68	2,20	0,38
ПЗ	59,00	56,71	61,29	46,22	71,78	6,57	1,13

Таблица 52 – Deskриптивная статистика показателей качества жизни представителей контрольной группы (n=50)

Показатели	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
ФА	84,60	84,11	85,09	81,92	87,50	1,73	0,24
РФ	84,60	83,01	86,19	76,68	92,52	5,59	0,79
ФБ	89,10	88,33	89,87	84,62	93,58	2,70	0,38
ОЗ	81,50	80,83	82,17	77,27	85,73	2,35	0,33
ЖА	75,80	75,31	76,29	72,70	78,90	1,71	0,24
СФ	90,80	90,03	91,57	85,73	95,87	2,72	0,38
РЭФ	68,20	67,68	68,72	64,86	71,54	1,82	0,26
ПЗ	87,50	86,82	88,18	83,43	91,57	2,40	0,34

Нами проведен сравнительный анализ показателей качества жизни больных различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы. У пациентов

при всех фенотипах заболевания отмечалось снижение показателей как психического, так и физического здоровья относительно лиц группы контроля ($p < 0,001$).

Установлено, что у больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы среди всех видов функционирования наиболее выраженное снижение показателей качества жизни наблюдается по шкале жизненной активности (VT) – $39,50 \pm 2,59$. Напротив, наилучших значений у респондентов данной группы достигли показатели шкалы физической боли (BP) – $66,70 \pm 2,86$. Следует отметить, что этот результат оказался достоверно выше, чем у больных других групп ($p < 0,001$). Сумма баллов по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, (RP) при аллергическом фенотипе заболевания ($41,60 \pm 2,50$) также оказалась наиболее высокой по сравнению с другими группами больных, однако различие с результатом лиц с неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы оказалось недостоверным, в остальных случаях превышение было значимым ($p < 0,001$). При межгрупповом сравнении у лиц с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы отмечается высокосignificantное снижение показателей по такому виду функционирования, как психическое здоровье (MH) – $52,30 \pm 2,27$, что является наиболее неудовлетворительным результатом среди всех групп больных ($p < 0,001$). Состояние общего здоровья (GH) больные аллергическим фенотипом заболевания оценили достоверно хуже, чем лица с неаллергическим фенотипом, а также с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$), но при этом набрали баллы значимо выше, чем больные фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом – $49,70 \pm 2,29$ ($p < 0,001$).

У больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы наихудшие результаты среди всех показателей качества жизни были выявлены по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) – $40,50 \pm 2,45$. Относительно других групп, данная сумма

оказалась ниже результата больных аллергическим фенотипом (достоверность различий не подтвердилась), но при этом значимо выше результатов больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ и больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом ($p < 0,001$). По шкале физического функционирования (PF) больные неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы продемонстрировали достоверно наиболее высокие результаты ($52,50 \pm 1,64$) среди всех групп больных ($p < 0,001$). При оценке общего состояния здоровья (GH) больные неаллергическим фенотипом заболевания также показали результаты лучше, чем лица с другими фенотипами болезни, однако отличие от сумм баллов лиц с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ оказалось недостоверным ($p = 0,981$ критерием Манн-Уитни, $p = 0,128$ тестом Вальда-Волфовица), оценка общего состояния здоровья (GH) больными аллергическим фенотипом заболевания и больными фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом была значимо ниже ($p < 0,001$). По таким шкалам оценки качества жизни, как жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), набрали достоверно наиболее высокие суммы баллов среди всех групп больных ($p < 0,001$).

При анализе результатов больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ наиболее выраженное снижение показателей наблюдалась по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) – $29,20 \pm 2,66$. Обращает на себя внимание тот факт, что данный результат является наихудшим среди всех групп больных (по рассматриваемой шкале). При этом по сравнению с баллами лиц с аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы снижение оказалось значимым ($p < 0,001$), а относительно больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим

синдромом достоверность различий подтвердилась критерием Манн-Уитни ($p < 0,001$), но не подтвердилась тестом Вальда-Волфовица ($p = 0,097$). По такому показателю качества жизни, как психическое здоровье (MH), больные фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ продемонстрировали наилучшие результаты ($63,90 \pm 1,92$) среди всех групп больных ($p < 0,001$). Кроме того, данный результат оказался самым высоким среди показателей всех видов функционирования у больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ. По шкале физической боли (BP) пациенты рассматриваемой группы продемонстрировали точно такой же результат, как и больные неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы ($63,00 \pm 2,27$), и незначительно превосходили показатели больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом ($p = 0,165$ критерием Манн-Уитни, $p = 0,152$ тестом Вальда-Волфовица); однако относительно группы лиц с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы баллы больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ оказались достоверно хуже ($p < 0,001$). Общее состояние своего здоровья (GH) больные фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ оценили незначительно хуже, чем больные неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы ($p = 0,981$ критерием Манн-Уитни, $p = 0,128$ тестом Вальда-Волфовица) – $52,56 \pm 2,32$, при этом такой результат оказался достоверно выше, чем в группах с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы и с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом ($p < 0,001$).

При анализе результатов вопросника MOS SF-36 в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом, было выявлено, что наихудший результат получен по шкале жизненной активности (VT) – $29,10 \pm 2,44$ – причем как относительно

других показателей качества жизни в данной группе, так и по сравнению с больными иными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы ($p < 0,001$). Наиболее высокие баллы у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом получены по шкале оценки физической боли (BP) – $62,30 \pm 1,86$. При этом данный результат достоверно не отличался ни от баллов больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, ни от баллов больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, но при этом был значимо хуже результата лиц с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы ($p < 0,001$). По шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), результаты больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом ($32,10 \pm 2,43$) достоверно уступали баллам больных аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы ($p < 0,001$) и превосходили результаты больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, однако значимость различий подтвердилась только критерием Манн-Уитни ($p < 0,001$) и не подтвердилась тестом Вальда-Волфовица ($p = 0,097$). Обращает на себя внимание факт, что по сравнению с группами больных аллергическими и неаллергическими фенотипами профессиональной бронхиальной астмы лица с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом продемонстрировали достоверно более высокие результаты ($59,00 \pm 6,57$) при оценке своего психического здоровья – МН ($p < 0,001$), но значимо уступили больным фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$). По таким шкалам вопросника MOS SF-36, как физическое функционирование (PF), общее состояние здоровья (GH), социальное функционирование (SF) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), больные фенотипам профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом набрали

достоверно наиболее низкие баллы среди всех групп больных профессиональной бронхиальной астмой ($p < 0,001$).

Таким образом, наихудшие показатели качества жизни продемонстрировали больные фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом. У лиц данной группы были зафиксированы наиболее низкие средние значения набранных баллов по 6 шкалам вопросника из 8, причем по 5 была подтверждена достоверность различий: это шкалы физического функционирования, общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Менее всех пострадало качество жизни у больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы: результаты этой группы оказались лучшими среди больных всеми фенотипами заболевания по 5 шкалам, причем по 4 из них они набрали достоверно наиболее высокие баллы.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одними из базовых приоритетных задач в области здравоохранения являются увеличение продолжительности здоровой жизни, улучшение качества жизни, совершенствование профилактики и медицинской помощи лицам трудоспособного возраста, работающим во вредных и опасных условиях труда и больным профессиональными заболеваниями. [Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Бодиенкова С.Г., 2018; Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Постникова Л.В., Плюхин А.Е., Бурмистрова Т.Б., 2015].

Несмотря на повышение безопасности технологий, используемых на производствах, связанных с воздействием сенсibiliзирующих и раздражающих веществ, проблема профессиональных заболеваний респираторного тракта, в том числе профессиональной бронхиальной астмы, остаётся актуальной для многих государств, в том числе и для Российской Федерации [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Бабанов С.А., Стрижаков Л.А. с соавт., 2021].

При этом в настоящее время возрастает частота госпитализаций больных и смертность по причине профессиональной бронхиальной астмы, что свидетельствует об увеличении числа случаев заболеваний бронхиальной астмой профессионального генеза с тяжелым течением [Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., 2015; Бейгель Е.А., Катаманова Е.В., Лахман О.Л., 2020; Панкова В.Б., 2021].

Общепризнанным является тот факт, что изучение распространенности профессиональной бронхиальной астмы может вызывать трудности в связи с тем, что новые случаи ПБА могут быть не зарегистрированы в качестве профессиональных заболеваний. Это происходит ввиду того, что некоторые заболевшие работники, понимая причину быстрого ухудшения своего состояния, срочно покидают производство и не попадают в поле зрения врачебных комиссий, проводящих периодические медицинские осмотры [Malo J.L. et al., 2013; Шаймуратов И.Р., Визель А.А., 2012; Косарев В.В., Бабанов С.А., 2013; Артемова Л.В., Помыканова Ю.С., 2015].

В представленной работе проведено исследование 4 групп: 1-ю группу

изучения составили 42 пациента с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, 2-ю группу изучения – 36 пациентов с неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, в 3-ю группу вошли 58 пациентов с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких, 4-ю группу составили 34 пациента с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом. В контрольную группу вошли 50 человек – условно здоровых лиц.

Результаты спирографических исследований показали, что при неаллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы и фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом определено достоверное различие U-критерием Манн-Уитни по таким показателям, как FEV1 и PEF ($p < 0,001$), которые являются классификационными критериями при установлении диагноза бронхиальная астма в общетерапевтической, пульмонологической и профпатологической практике. Также было установлено, что при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом показатели, отражающие скорость форсированного выдоха на уровне дистальных и проксимальных бронхов были значимо ($p < 0,001$) ниже, чем при аллергическом фенотипе заболевания. Обращает на себя внимание, что при фенотипе сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ все исследуемые спирометрические показатели достигают минимальных значений и демонстрируют достоверное снижение относительно спирометрических показателей пациентов других групп ($p < 0,001$).

Выраженность системного воспалительного процесса была изучена по результатам исследования белков острой фазы воспаления. Было показано, что у больных профессиональной бронхиальной астмой при всех фенотипах заболевания выше по сравнению с контрольной группой уровни С-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина, что подтверждает наличие системного воспаления при данной патологии. Достоверно наиболее высоких значений среди всех групп достигают уровни С-реактивного белка и гаптоглобина у больных

фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, что свидетельствует о наиболее выраженном системном воспалительном процессе при данном фенотипе. Концентрация фибриногена у пациентов с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом значимо не отличалась от показателей больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p=0,227$), но была достоверно выше, чем при аллергическом ($p=0,007$) и неаллергическом ($p=0,012$) фенотипах заболевания, что возможно в виду повышенной выработки провоспалительных цитокинов при ожирении, которые, в свою очередь, ведут к повышению острофазовых белков.

О выраженной активации гуморального звена иммунитета свидетельствует достоверное увеличение уровня IgA при аллергическом и неаллергическом фенотипах профессиональной бронхиальной астмы, а также при фенотипе сочетания с профессиональной ХОБЛ. Концентрация IgM была значимо повышена у пациентов всех групп ($p<0,001$), достигая наибольших значений у больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ и у больных аллергическим фенотипом. Установлено значимое повышение уровня IgG у больных всеми фенотипами профессиональной бронхиальной астмы, что, с нашей точки зрения, может характеризовать ответ на экспозицию низкомолекулярных субстанций (гаптенов), способных вызывать иммунную реакцию без вовлечения IgE. Однако большинство веществ, которые вызывают профессиональную бронхиальную астму, представляют собой полные антигены, которые стимулируют продукцию IgE. Обращает на себя увеличение уровня IgE (МЕ/мл) во всех группах обследуемых в 2-4,5 раза относительно контрольной группы. Так, наиболее значимые изменения выявлены при фенотипе сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p<0,001$), что, по нашему мнению, может быть обусловлено большой распространенностью на производствах промышленных аэрозолей сложного состава, обладающих раздражающим и сенсибилизирующим действием. Ингаляция

аэрозолей такого типа вызывает активацию тучных клеток и базофилов, которые индуцируют и поддерживают аллергическую реакцию в респираторном тракте с помощью IgE-зависимого механизма. Вклад в повышенный уровень IgE у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом вносят нарушения углеводного обмена.

Также в нашем исследовании установлено достоверное увеличение концентрации IL-1 β при аллергическом ($p=0,002$) и неаллергическом ($p<0,001$) фенотипах профессиональной бронхиальной астмы и ее снижение при фенотипах сочетания профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной ХОБЛ и с метаболическим синдромом ($p<0,001$). Снижение активности IL-1 β является критерием персистенции воспалительного процесса в легких при данных фенотипах. Интерлейкин-10 (IL-10), являясь противовоспалительным цитокином, играет важную роль в подавлении иммунологического и воспалительного ответа [Blake, G. J., 2002]. Нами было выявлено, что у больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы IL-10 статистически не отличался от показателей условно здоровых лиц, а при фенотипах сочетания с профессиональной ХОБЛ либо с метаболическим синдромом концентрация IL-10 была значимо снижена ($p<0,001$), что может свидетельствовать о выраженной степени угнетения его функций. Напротив, при аллергическом фенотипе заболевания уровень IL-10 показал достоверное увеличение относительно контрольной группы. По данным Akdis M. et al., у практически здоровых лиц преобладают T-reg клетки, продуцирующие IL-10, тогда как у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, преобладают Th-2 клетки, продуцирующие IL-4 [Akdis M., Verhagen J., Taylor A., et al., 2004], что согласуется с полученными нами данными. Во всех обследованных группах наблюдается достоверное увеличение IL-4 ($p<0,001$), при этом наиболее значимо уровень IL-4 увеличен у больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы ($p<0,001$). При формировании необратимого компонента бронхиальной обструкции и, как следствие, хронизации воспалительного процесса IL-4 теряет

ключевую роль и продуцируется в меньшем количестве, в то время как концентрация его антагониста IFN- γ прогрессивно возрастает [Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И., 2014; O'Brien E.M., Spiller K.L., 2015]. Данная тенденция подтвердилась и в результатах наших исследований: достоверно повышенный уровень IFN- γ наблюдался при фенотипе сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$), тогда как у больных другими фенотипами заболевания показатели IFN- γ были значимо ниже, чем в контрольной группе.

Снижение сывороточной концентрации TNF α ($p < 0,001$), определяемое у больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы, учитывая тот факт, что TNF α продуцируется моноцитами, макрофагами, может быть объяснено недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма. Наиболее высокий уровень TNF α в группе с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p < 0,001$), на наш взгляд, служит доказательством присоединения нейтрофильного компонента воспаления. В пользу нейтрофильного характера воспаления у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом свидетельствуют наиболее высокие значения показателей IL-6 и IL-17 ($p < 0,001$) среди всех групп обследованных. С нашей точки зрения, это обусловлено способностью жировой ткани секретировать данные провоспалительные цитокины, тем самым поддерживая в организме хроническое воспаление [Минеев В.Н. с соавт., 2012]. Кроме того, IL-6 отводят двойную роль в респираторном тракте: с одной стороны, при аллергическом воспалении он снижает количество эозинофилов и уровень IL-4, IL-5 в дыхательных путях, с другой — способствует формированию фиброза [Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Н.И. Баранова с соавт., 2018.]. Следует отметить, что активацию гранулоцитов/нейтрофилов в ответ на бактериальные агенты связывают не только с IL-6, но и с IL-8. При анализе показателей IL-8 было выявлено его значимое повышение у пациентов всех групп, однако наиболее

существенные изменения наблюдались у больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ, у которых уровень данного цитокина превысил показатели контрольной группы в 3,5 раза. В связи с этим мы предполагаем, что нарастание IL-8, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофилов [Gavala M.L. et al., 2011], ассоциируется с рецидивирующим характером обструктивного синдрома, который наблюдается при фенотипе сочетания профессиональной бронхиальной астмы и ПХОБЛ.

При оценке уровня VEGF было установлено его достоверное повышение во всех группах больных ($p < 0,001$), причем наиболее заметное увеличение наблюдалось у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом. По нашему мнению, это может быть связано с продуцирующими VEGF тучными клетками, которые являются одновременно источником и мишенью для адипоцитокинов при ожирении и участвуют в инфильтрации бронхиального дерева при профессиональной бронхиальной астме, вызывая ангиогенез и увеличивая проницаемость сосудов. Также при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом достоверно наиболее высоких значений среди всех групп достигает уровень MCP-1 ($p < 0,001$), что объясняется, на наш взгляд, тем, что MCP-1 является не только хемоаттрактантом, обеспечивающим миграцию и экстравазацию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, но и непосредственно медиатором воспаления, очагами которого выступают жировая ткань при ожирении и стенки сосудов респираторного тракта при астме. Таким образом, нарастание в сыворотке крови таких молекулярных маркеров воспаления и ангиогенеза, как MCP-1 и VEGF, подтверждает развитие начальных стадий поражения сосудистого русла или метаболический дисбаланс, который, вызывая перемежающееся повреждение сосудистой стенки, сопровождается катаболическими процессами, что наиболее выражено у больных профессиональной бронхиальной астмой с метаболическим синдромом.

Выявлены корреляционные зависимости между показателями иммунного

профиля и функции внешнего дыхания при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. Так, обнаружены очень сильные обратные корреляции между повышением IL-4, IL-10, VEGF, СРБ, IgE, IL-17 и снижением FVC, FEV1, FEV1/FVC у больных аллергическим и неаллергическим фенотипами профессиональной бронхиальной астмы ($r=-1,000$). При оценке уровня IFN- γ была выявлена очень сильная прямая корреляция с показателями FVC, FEV1, FEV1/FVC при аллергическом ($r=1,000$) и неаллергическом ($r=0,999$) фенотипах заболеваний, а также при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом ($r=1,000$). И, напротив, очень сильная обратная корреляция наблюдалась между повышением IFN- γ и снижением FVC ($r=-0,952$), FEV1 ($r=-1,000$), FEV1/FVC ($r=-0,984$) у больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ. Было установлено, что уменьшение концентрации IL-10 очень сильно коррелировало со снижением FVC, FEV1, FEV1/FVC у больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом ($r=1,000$), а также со снижением FVC ($r=0,952$), FEV1 ($r=1,000$), FEV1/FVC ($r=0,984$) у больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ. Концентрации IL-4, VEGF, СРБ, IgE, IL-17 имели очень сильную обратную корреляционную зависимость с показателями FVC, FEV1, FEV1/FVC в группе с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом ($r=-1,000$) и в группе с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ (сила корреляции $r=-0,952$, $r=1,000$, $r=-0,984$ соответственно). Также наблюдается очень сильная прямая корреляция между снижением TNF- α и снижением основных показателей форсированной выдоха при аллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы ($r=1,000$), в то время как при неаллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы и при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим

синдромом установлена, напротив, очень сильная обратная корреляция между повышением TNF- α и снижением FVC, FEV1, FEV1/FVC ($r=-1,000$). Также наблюдалась обратная корреляционная зависимость между повышением TNF- α и снижением FVC ($r=-0,952$), FEV1 ($r=-1,000$), FEV1/FVC ($r=-0,984$) при фенотипе сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ.

С позиций системного подхода с целью выявления типов реагирования организма нами был впервые проведен кластерный анализ (методом k-средних) по выявлению различных типов клинико-функционального реагирования и иммунного гомеостаза у больных профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания. В результате проведения кластерного анализа сформировались 4 независимых кластера: 1-й кластер включает в себя всех больных с неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы; 2-й кластер – всех больных с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ; 3-й кластер – всех больных с аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы; 4-й кластер – всех больных с фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом. При этом наибольшие различия между кластерами наблюдаются на уровне иммуноглобулина E, показателей цитокинового профиля IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , MCP-1, VEGF, что позволяет считать их определяющими в течении профессиональной бронхиальной астмы по определенному фенотипу.

Проведенный нами дискриминантный анализ дал возможность вывести функции, с помощью которых можно вычислить классификационные метки типов реагирования лиц, имеющих контакт с сенсибилизирующими и раздражающими веществами, и отнести новый случай к тому или иному фенотипу профессиональной бронхиальной астмы. Обследуемый работник будет относиться к тому типу, для которого значение интегрального коэффициента реакции организма будет максимально. Суммарный анализ дискриминантных функций, на основании которых строилась дискриминантная модель

функционально-иммунологических типов при профессиональной бронхиальной астме, показал 100% совпадение с фенотипами заболевания. Таким образом, дискриминантный анализ, кроме задачи по расчету дискриминантных меток типов функционально-иммунологического статуса, выполнил задачу по проверке и уточнению математических моделей четырёх фенотипов профессиональной бронхиальной астмы.

Нами был проведен поиск показателей-предикторов фенотипа и определение чувствительности и специфичности предикторов. По результатам ROC-анализа для показателей иммунного профиля построены кривые зависимости чувствительности и специфичности. Методом ROC-анализа показана потенциальная диагностическая ценность следующих показателей: IL-1 β , IL-4, IL-10 при определении принадлежности случая профессиональной бронхиальной астмы к аллергическому фенотипу (чувствительность 100%, специфичность 89,8%); IL-1 β , VEGF при отнесении случая профессиональной бронхиальной астмы к неаллергическому фенотипу (чувствительность 100%, специфичность 90,3%); IL-8, IFN- γ , TNF- α при определении принадлежности случая профессиональной бронхиальной астмы к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной ХОБЛ (чувствительность 100%, специфичность 90,2%); IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF при отнесении случая профессиональной бронхиальной астмы к фенотипу профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом (чувствительность 100%, специфичность 89,7%).

Нами был проведен анализ распространенности аллелей и генотипов полиморфизма rs2069812 гена IL-5. Установлено, что генотипическая частота аллеля G была значимо выше в группе больных аллергическим фенотипом ПБА и составила 79,76% по сравнению с 37% в группе контроля ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип GG более чем в 5 раз чаще встречался при аллергической профессиональной бронхиальной астме, чем в группе условно здоровых лиц, что сопровождалось достоверно значимым повышением риска

развития заболевания у его обладателей (OR=15,357, 95% CI 5,416-43,547). При межгрупповом сравнении у больных аллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы достоверно чаще, чем в группе с неаллергическим фенотипом, определялось носительство аллеля G ($p < 0,001$), при этом вероятность развития аллергического фенотипа заболевания возрастала более чем в 4 раза (OR=4,166, 95% CI 2,059-8,431).

В группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом было выявлено, что развитие данного фенотипа статистически значимо ассоциировано с гомозиготным генотипом GG по сравнению с группой контроля ($p = 0,043$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR=3,351, 95% CI 1,156-9,714). Носительство аллеля G достоверно чаще встречалось в группе больных (57,35%), чем у условно здоровых лиц (37%) ($p = 0,015$) и также сопровождалось достоверным увеличением риска развития заболевания (OR=2,290, 95% CI 1,221-4,296). При межгрупповом сравнении гомозиготный генотип GG значимо чаще встречался в группе больных фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом по сравнению с группой больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ ($p = 0,009$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания (OR=4,727, 95% CI 1,574- 14,194).

Таким образом, можно предполагать, что носительство аллеля G является маркером повышенного риска развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, а наличие гомозиготного генотипа GG является предрасполагающим фактором развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы и фенотипа профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом.

Нами проведено исследование встречаемости частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1837253 гена TSLP в группах больных профессиональной бронхиальной астмой и в контрольной группе. Установлено, что частота генотипа

СС была значимо выше в группе больных аллергическим фенотипом ПБА и составила 92,9% по сравнению с контрольной группой – 52% ($p < 0,001$). Распространенность аллеля С в группе лиц с аллергическим фенотипом заболевания значимо превышала частоту его встречаемости в контрольной группе (96,4% и 72% соответственно, $p < 0,001$) с достоверным увеличением относительного риска заболевания ($OR = 10,5$, 95% CI 3,062-36,005).

При генотипировании на полиморфизм rs1837253 гена TSLP больных фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ было установлено, что частота гомозиготного генотипа СС в данной группе (75,86%) достоверно превышала частоту встречаемости генотипа СС в группе контроля – 52% ($p = 0,017$, $OR = 2,901$, 95% CI 1,280-6,575). Встречаемость аллеля С также была значимо выше в группе лиц с фенотипом сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной ХОБЛ по сравнению с условно здоровыми лицами ($p = 0,039$, $OR = 2,117$, 95% CI 1,088-4,120). Распространенность аллеля Т, напротив, была значимо выше в группе контроля ($p = 0,039$), а его резиденты имели достоверно меньший риск развития заболевания ($OR = 0,472$, 95% CI 0,243-0,919).

Среди больных профессиональной бронхиальной астмой с метаболическим синдромом генотип СС (85,3%) встречался чаще, чем среди условно здоровых лиц (52%). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,004$), отношение шансов обнаружить носителя генотипа СС в группе больных рассматриваемым фенотипом были более чем в 5 раз выше, чем в контрольной группе (95% CI 1,783-16,074).

В связи с полученными данными мы можем предположить, что аллель С и генотип СС могут являться критериями предрасположенности к развитию аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы, а аллель Т может быть фактором резистентности в отношении данного фенотипа заболевания. Кроме того, можно предполагать, что полученные закономерности о том, что генотип СС обладает предиктивными свойствами, а аллель Т и генотип

ТТ обладают протективными свойствами, подтверждаются как для фенотипа профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом, так и для фенотипа профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной ХОБЛ.

Для исследования качества жизни больных профессиональной бронхиальной астмой нами было проведено анкетирование всех обследованных лиц при помощи опросника SF-36. У пациентов при всех фенотипах заболевания отмечалось снижение показателей как психического, так и физического компонентов здоровья относительно лиц контрольной группы ($p < 0,001$). Наихудшие показатели продемонстрировали больные фенотипом профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом. У лиц данной группы были зафиксированы наиболее низкие средние значения набранных баллов по 6 шкалам вопросника из 8, причем по 5 была подтверждена достоверность различий: это шкалы физического функционирования, общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Менее всех пострадало качество жизни у больных неаллергическим фенотипом профессиональной бронхиальной астмы: результаты этой группы оказались лучшими среди больных всеми фенотипами заболевания по 5 шкалам, причем по 4 из них они набрали достоверно наиболее высокие баллы. Следует отметить, что изучение качества жизни больных профессиональной бронхиальной астмой важно не только потому, что его повышение является конечной целью лечения, помимо стремления к исчезновению клинических симптомов и улучшению функциональных показателей. Известно, что эмоциональный фактор играет роль в течении бронхиальной астмы и ХОБЛ, нередко затрудняя лечение, проведение реабилитационных мероприятий, а также увеличивая их стоимость [Жукова Т.П., 2005; Kuehn В.М., 2008; Putman-Casdorph Н., McCrone S., 2009; Goodwin R.D. et al., 2007]. Кроме того, установлены взаимосвязи ухудшения качества жизни

пациентов с бронхиальной астмы и ХОБЛ с наличием и выраженностью у них тревожных и депрессивных расстройств [Антонович Ж.В. с соавт., 2013]. Исследование Silveira E. et al. подтверждает прогностическую обоснованность использования оценки психологического компонента здоровья в целом и шкалы психического здоровья в частности в рамках опросника SF-36 в качестве скринингового метода депрессивных расстройств [Silveira E. et al., 2005]. В связи с вышесказанным, мы полагаем целесообразным включение в программу углубленных медицинских осмотров больных профессиональной бронхиальной астмой специализированных опросников (SF – 36), в том числе для оценки прогноза развития тревожных и депрессивных расстройств и для дальнейшего поиска оптимального трудового маршрута.

По результатам проведенных исследований и их статистической обработки нами разработана программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы, предлагаемая для использования при проведении обязательных периодических медицинских осмотров лиц, работа которых предполагает контакт с сенсibiliзирующими и раздражающими веществами, а также при оказании амбулаторной медицинской помощи (в работе врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов и профпатологов) и стационарной медицинской помощи (в работе отделений пульмонологии и профессиональной патологии).

Программа ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы

Для профилактики необходимо:

1. Издание методических рекомендаций, учебных пособий, рассылка информационных писем для врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, аллергологов-иммунологов, профпатологов, врачей, работающих на промышленных предприятиях и участвующих в проведении обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров, с целью повышения уровня профессиональных знаний по проблеме гетерогенности профессиональной

бронхиальной астмы и существования различных ее фенотипов, а также с целью обоснования необходимости строгого соблюдения медицинских противопоказаний к допуску к работам в контакте с сенсibilизирующими и раздражающими веществами.

2. Ознакомление работников, контактирующих с аллергенами и irritантами, с проблемой профессиональной бронхиальной астмы и принципами её профилактики путём проведения лекций и издания памяток на тему необходимости использования средств индивидуальной защиты, контроля массы тела и отказа от табакокурения, потенцирующего неблагоприятное воздействие сенсibilизирующих и раздражающих веществ.

3. Рациональное трудоустройство больных профессиональной бронхиальной астмой, исключаящее контакт с аллергенами и irritантами, и их направление в бюро медико-социальной экспертизы (после экспертизы связи заболевания с профессией) для определения степени утраты профессиональной трудоспособности и составления программы реабилитации пострадавшего, а также организация диспансерного наблюдения у пульмонолога, аллерголога-иммунолога и профпатолога.

4. Активное взаимодействие центров профессиональной патологии, государственных инспекций труда, управлений Роспотребнадзора, служб охраны труда предприятий с работодателями с целью создания и реализации на предприятиях, связанных с воздействием сенсibilизирующих и раздражающих веществ на организм работающих, комплексных программ по улучшению условий труда и профилактике профессиональной бронхиальной астмы (мероприятия, направленные на совершенствование технологического процесса).

Для ранней диагностики необходимо:

1. Проведение обязательных периодических медицинских осмотров работников предприятий, связанных с воздействием сенсibilизирующих и раздражающих веществ, в строгом соответствии с требованиями приказа № 29н Минздрава России от 28.01.2021 года (по укомплектованности врачебной

комиссии врачами-специалистами и по объёму выполняемых лабораторных и функциональных исследований).

2. Проведение обязательных периодических медицинских осмотров работников предприятий, работа которых связана с воздействием сенсibiliзирующих и раздражающих веществ, 1 раз в 5 лет должно осуществляться в центре профпатологии субъекта Российской Федерации (согласно приказу № 29н Минздрава России от 28.01.2021 года). Для проведения таких медицинских осмотров мы рекомендуем привлечь к участию в них врачей пульмонологов и аллергологов-иммунологов, расширить перечень функциональных и лабораторных исследований, а также дополнить обследование исследованием качества жизни работников.

3. Организация диспансерного наблюдения за работниками предприятий, связанных с воздействием сенсibiliзирующих и раздражающих веществ, в отношении которых возникли затруднения в интерпретации клинических, спирометрических результатов периодического медицинского осмотра. Таким лицам рекомендуется проведение повторных исследований респираторной функции (2 раза в год), а также направление в центры профпатологии для проведения периодических медицинских осмотров с дополнительным участием врачей пульмонолога, аллерголога-иммунолога и расширенным перечнем функциональных и иммунологических исследований до 1 раза в 2 года.

4. В программу расширенного обследования в центре профпатологии субъекта Российской Федерации в целях ранней диагностики и прогнозирования течения профессиональной бронхиальной астмы должно быть включено определение в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, уровней цитокинов и факторов роста. Также для выявления генетической предрасположенности к профессиональной бронхиальной астме и для прогнозирования риска развития определенного её фенотипа программу расширенного обследования в центре профпатологии необходимо дополнить исследованием на генетические полиморфизмы (таблица 53).

Таблица 53 – Иммунологические и молекулярно-генетические тесты, рекомендуемые для включения в программу углубленных медицинских осмотров работников производств, связанных с воздействием сенсибилизирующих и раздражающих веществ

Тесты	Показатели
Гуморальные факторы иммунитета	IgA, IgM, IgG, IgE
Цитокины	IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ , MCP-1
Факторы роста	VEGF
Генетические полиморфизмы	rs2069812 гена IL-5, rs1837253 гена TSLP

5. Координация работы по диагностике и профилактике профессиональной бронхиальной астмы должна осуществляться центрами профессиональной патологии субъектов Российской Федерации, пульмонологическими центрами, а также профильными кафедрами медицинских ВУЗов.

Разработанные нами на основе проведенного статистического и математического анализа «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018) позволяют в автоматизированном режиме оптимизировать диагностический поиск при нарушении функции внешнего дыхания у лиц, работающих в условиях воздействия сенсибилизирующих и раздражающих веществ с учетом клинической симптоматики, данных физикального исследования, функциональных и лабораторных данных. После внесения всех данных и параметров пациента программа формирует предварительный диагноз и дальнейшие рекомендации по обследованию, что позволяет рекомендовать её к применению в работе центров профпатологии и

пульмонологических центров для диагностики и прогнозирования течения профессиональной бронхиальной астмы при различных фенотипах заболевания.

Мы считаем, что отсутствие в объёме исследований обязательных периодических медицинских осмотров современных иммунологических, молекулярно-генетических методик приводит к тому, что профессиональная бронхиальная астма диагностируется несвоевременно, а также к тому, что не уделяется внимания её гетерогенности и различиям в течении заболевания в зависимости от фенотипа, что делает невозможным подбор фармакотерапии по принципам персонализированной медицины.

Также полагаем целесообразным включение исследования качества жизни в программу диспансерного наблюдения за больными профессиональной бронхиальной астмой, оценки прогноза качества жизни при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы, а также для дальнейшего поиска оптимального трудового маршрута.

Таким образом, поставленная цель исследования реализована в полном объёме, а полученные данные диссертационной работы актуальны и важны для развития пульмонологии. На основании результатов проведенного исследования и комплексного статистического анализа были сделаны следующие выводы и даны практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. При оценке функции внешнего дыхания при профессиональной бронхиальной астме наиболее информативным и диагностически значимым является снижение таких показателей форсированного выдоха как: форсированная жизненная ёмкость легких – FVC, объём форсированного выдоха в течение первой секунды – FEV1, модифицированный индекс Тиффно – FEV1/FVC, пиковая скорость выдоха – PEF, изменения которых позволяют диагностировать признаки необратимой бронхиальной обструкции и прогнозировать течение профессиональной бронхиальной астмы по фенотипу сочетания профессиональной бронхиальной астмы и профессиональной хронической обструктивной болезни легких.

2. Индивидуальный прогноз и течение различных фенотипов профессиональной бронхиальной астмы определяется степенью выраженности иммунологических нарушений. Реакция иммунной системы при аллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы характеризуется повышением уровней общего IgE, IL-1 β , IL-4, IL-10 и снижением концентрации TNF- α . Нарушения иммунного профиля при неаллергическом фенотипе профессиональной бронхиальной астмы проявляются в виде повышения уровней общего IgE, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, VEGF. При фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких иммунологические изменения характеризуются повышением уровней общего IgE, IL-8, IFN- γ , TNF- α , MCP1, VEGF и снижением концентрации IL-1 β . Для иммунологического статуса при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом характерно повышение общего IgE, IL-6, IL-17, MCP-1, VEGF и снижение концентрации IL-1 β .

3. У лиц, работающих в контакте с сенсibiliзирующими и раздражающими веществами, генотип GG полиморфного варианта rs2069812 гена IL-5 и генотип CC полиморфного варианта rs1837253 гена TSLP являются

маркерами риска развития аллергического фенотипа профессиональной бронхиальной астмы. Носительство аллеля T полиморфизма rs1837253 гена TSLP обладает протективными свойствами в отношении развития аллергического фенотипа и фенотипов сочетания профессиональной бронхиальной астмы с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких и с метаболическим синдромом.

4. Наиболее значимое снижение показателей качества жизни выявлено при фенотипе профессиональной бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом, особенно в шкалах физического функционирования, общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

5. Использование разработанных математической модели и программы ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы позволяет улучшить качество ранней диагностики и прогнозирование различных фенотипов данного заболевания у лиц, работающих в контакте с сенсibiliзирующими и раздражающими веществами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с сенсibiliзирующими и раздражающими веществами, рекомендуется использовать разработанные компьютерные программы для ЭВМ «Программа ранней диагностики и прогнозирования профессиональной бронхиальной астмы у работающих в условиях воздействия производственных аллергенов» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018615713 от 15.05.2018), «Программа диагностики и оценки риска развития профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661323 от 05.09.2018) для улучшения качества ранней диагностики профессиональной бронхиальной астмы и прогнозирования течения данного заболевания.

2. При диспансерном наблюдении за лицами, работающими в контакте с сенсibiliзирующими и раздражающими веществами, необходимо контролировать динамику показателей функции внешнего дыхания не реже 1 раза в 6 месяцев, что позволит улучшить диагностику обструктивных нарушений при профессиональной бронхиальной астме, оцениваемых по показателям FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, а также прогнозировать течение заболевания при различных его фенотипах.

3. Включить комплексное иммунологическое обследование с определением уровней IgA, IgM, IgG, общего IgE, уровней C-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина, фибронектина, концентраций IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ , MCP-1, VEGF в сыворотке крови в программу углубленных периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с сенсibiliзирующими и раздражающими веществами, и в программу оказания медицинской помощи больным профессиональной бронхиальной астмой в пульмонологических центрах и центрах профпатологии.

4. При проведении углубленных периодических медицинских осмотров у лиц, работающих в условиях воздействия сенсibiliзирующих и раздражающих веществ, и диспансерном наблюдении за больными с различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы для оценки их трудового прогноза необходимо включение в программу обследования молекулярно-генетического исследования с оценкой полиморфизмов генов IL-5 и TSLP.

5. С целью ранней диагностики снижения качества жизни и последующей своевременной коррекции выявленных нарушений у больных различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы целесообразно включить в программу углубленных медицинских осмотров лиц, работающих в условиях воздействия сенсibiliзирующих и раздражающих веществ, специализированных опросников (SF – 36) для дальнейшего поиска оптимального трудового маршрута.

6. Применять полученную математическую модель и разработанную программу ранней диагностики и профилактики профессиональной бронхиальной астмы для оценки риска развития и прогнозирования различных фенотипов данного заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные при проведении данного исследования, формируют предпосылки для дальнейшей разработки темы. Определение результативности использования разработанных рекомендаций, увеличение объема выборки и проведение динамического и проспективного наблюдения за больными профессиональной бронхиальной астмой при различных фенотипах заболевания позволит усовершенствовать диагностические и прогностические алгоритмы для данной категории пациентов. Перспективы разработки темы также связаны с дальнейшим изучением полиморфных локусов генов и их ассоциаций с риском развития определенного фенотипа профессиональной бронхиальной астмы. Кроме того, значительный научный интерес представляет использование фенотипспецифического подхода для разработки программ персонализированной терапии и реабилитации больных бронхиальной астмой профессионального генеза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

ПБА – профессиональная бронхиальная астма

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ПХОБЛ – профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких

МС – метаболический синдром

FVC – форсированная жизненная емкость легких (forced vital capacity)

FEV1 – объем форсированного выдоха за первую секунду (forced expiratory volume in 1second)

FEV1/FVC – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких

PEF – пиковая скорость форсированного выдоха (peak expiratory flow)

MEF25% – максимальная объёмная скорость при остатке 25% форсированной жизненной ёмкости лёгких (maximal expiratory flow at 25 % of FVC)

MEF50% – максимальная объёмная скорость при остатке 50% форсированной жизненной ёмкости лёгких (maximal expiratory flow at 50 % of FVC)

MEF75% – максимальная объёмная скорость при остатке 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких (maximal expiratory flow at 75 % of FVC)

Ig – иммуноглобулин

СРБ – С-реактивный белок

IL – интерлейкин

IFN- γ – интерферон гамма

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor- α)

MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1 (monocyte chemoattractant protein 1)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin)

ILC – лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells)

- ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule)
- LFA-1 – антиген, ассоциируемый с функцией лимфоцитов 1 (lymphocyte function-associated antigen 1)
- MAC-1 – адгезивный комплекс моноцитов 1 (monocyte adhesion complex 1)
- TLR – Toll-like receptor (Toll-подобный рецептор)
- NOD2 – нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2)
- TGF- β – трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β)
- ФФ(PF) – физическое функционирование (physical functioning)
- РФ (RP) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physical functioning)
- ФБ (BP) – интенсивность физической боли (bodily pain)
- ОЗ (GH) – общее состояние здоровья (general health)
- ЖА (VT) – жизненная активность (vitality)
- СФ (SF) – социальное функционирование (social functioning)
- РЭФ (RE) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (role-emotional)
- ПЗ (MH) – психическое здоровье (mental health)
- MOS SF-36 – Краткий вопросник оценки статуса здоровья (Medical Outcomes Study – Short Form)
- X – среднее арифметическое значение
- S – среднее квадратичное отклонение среднего арифметического значения
- s – ошибка среднего
- ROC – рабочая характеристика приемника (receiver operating characteristic)
- AUC – площадь под кривой (area under curve)
- OR – отношение шансов (odds ratio)
- CI – доверительный интервал (confidence interval)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, К. В. Негруца [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 519–529.
2. Адилов, У. Х. Вопросы методологии оценки и управления профессиональными рисками работников, занятых в неблагоприятных условиях труда / У. Х. Адилов // Universum: медицина и фармакология. – 2018. – № 1(46). – С. 23–29.
3. Актуальные аспекты современных форм профессиональной бронхиальной астмы / Л. В. Артемова, Л. П. Кузьмина, Н. С. Соркина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 7. – С. 19–24.
4. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / Н. И. Ильина, Н. М. Ненашева, С. Н. Авдеев [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 5–18.
5. Антонович, Ж. В. Основные аспекты качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Ж. В. Антонович, А. Ю. Евченко, А. А. Цырулик // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 44-48
6. Артемова, Л. В. Патогенетическое значение гена IL17A при инфекционно-зависимой профессиональной бронхиальной астме / Л. В. Артемова, Ю. С. Помыканова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 23–24.
7. Артемова, Л. В. Роль гена IL17A в оценке тяжести клинического течения профессиональной бронхиальной астмы, ассоциированной с инфекцией астме / Л. В. Артемова, Ю. С. Помыканова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 24.

8. Ассоциация полиморфного локуса RS1837253 гена TSLP с тяжестью течения профессиональной бронхиальной астмы / Г. Ф. Мухаммадиева, Д. О. Каримов, Т. Г. Кутлина [и др.] // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» / глав. ред. С. И. Сычик. – Минск : Гос. учреждение «Республиканская научная медицинская библиотека», 2017. – Т. 1. – С. 154–155.
9. Астафьева, Н. Г. Диагностика и лечение профессиональной астмы / Н. Г. Астафьева, О. С. Васильева, В. Н. Ожиганова // Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / под общ. ред. А. Г. Чучалина. – Москва : Атмосфера, 2002. – С. 189–208.
10. Ахмедов, В. А. Роль гормональных механизмов в формировании и течении бронхиальной астмы / В. А. Ахмедов, А. А. Шевченко // Медицинский совет. – 2015. – № 16. – С. 108–112.
11. Бабанов, С. А. Особенности иммунологического профиля при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы / С. А. Бабанов, А. Г. Байкова // Терапевт. – 2021. – № 7. – С. 19-26.
12. Бабанов, С. А. Оценка функции внешнего дыхания у пациентов при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы / С. А. Бабанов, А. Г. Байкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59. – № 9. – С. 549.
13. Бабанов, С. А. Состояние дыхательной системы у больных различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы / С. А. Бабанов, А. Г. Байкова // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» : Сборник материалов международной научно-практической конференции, Минск, 14–15 ноября 2019 года / Под общей редакцией Н. П. Жуковой. – Минск: Государственное

- учреждение образования «Республиканский институт высшей школы», 2019. – С. 98-99.
14. Байкова, А. Г. Наукометрическая оценка мировой публикационной активности в области профессиональной бронхиальной астмы / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов // Современные технологии в медицинском образовании : Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета, Минск, 01–05 ноября 2021 года. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2021. – С. 1571-1573.
 15. Байкова, А. Г. Применение наукометрических показателей базы данных Scopus для анализа мировой публикационной активности в области профессиональной бронхиальной астмы / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях : Материалы XI межрегиональной научно-практической интернет - конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием, Саратов, 14–16 апреля 2021 года. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью Издательство «КУБиК», 2021. – С. 29-31.
 16. Байкова, А. Г. Сравнительный анализ иммунологических показателей пациентов при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов // Современные технологии в медицинском образовании : Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета, Минск, 01–05 ноября 2021 года. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2021. – С. 1568-1570.
 17. Байкова, А. Г. Сравнительный анализ уровней иммуноглобулинов пациентов с различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы / А. Г. Байкова, С. А. Бабанов // Гигиена, экология и риски здоровью в современных

- условиях : Материалы XI межрегиональной научно-практической интернет - конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием, Саратов, 14–16 апреля 2021 года. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью Издательство «КУБиК», 2021. – С. 31-33.
18. Баранова, Н. И. Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе аллергических заболеваний / Н. И. Баранова, С. В. Кожевникова, Л. А. Ащина // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 12–16.
 19. Бейгель, Е. А. Критерии дифференциальной диагностики бронхолегочной патологии от воздействия производственных аэрополлютантов / Е. А. Бейгель, Е. В. Катаманова, О. Л. Лахман // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 8. – С. 803–808.
 20. Бекетова, Г. В. Бронхиальная астма у детей (эпидемиология, этиология, патогенез, клинические проявления). Часть I, клиническая лекция / Г. В. Бекетова, И. П. Горячева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 110–125.
 21. Бережная, Н. М. Интерлейкины в патогенезе атопических аллергических заболеваний / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С. 169-176.
 22. Бокова, Д. Н. Современные проблемы профилактики профессиональной бронхиальной астмы аллергической / Д. Н. Бокова, С. В. Кузьмина // Современные аспекты профилактики заболеваний. Сб. материалов III Межрегиональной с международным участием науч.-практ. конф. / под ред. А. В. Колсанова, Г. П. Котельникова, И. И. Березина [и др.]. – Самара, 2019. – С. 76–77.
 23. Борисова, Т. В. Особенности цитокинового профиля, фенотипа и фагоцитарной активности нейтрофилов в крови больных бронхиальной астмой в период обострения / Т. В. Борисова, С. И. Сокуренок, А. В. Караулов // Клиническая практика. – 2013. – № 3. – С. 11–19.

24. Бремя профессиональных заболеваний органов дыхания / Ю. Ю. Горблянский, Т. Е. Пиктушанская, М. А. Панова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 243–252.
25. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей / Д. С. Фомина, Л. А. Горячкина, Ю. Г. Алексеева [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 94–100.
26. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ ; Разработчик клинической рекомендации: Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 (дата обращения: 09.12.2022).
27. Бронхиальная астма / Министерство здравоохранения РФ ; МОО Российское респираторное общество, Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов ; утверждено: Российским респираторным обществом ; согласовано: Научным советом Министерства Здравоохранения РФ. – 2019 // Библиотека Аккредитации [сайт]. – URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/kr_bronhastma_2019 (дата обращения: 09.12.2022).
28. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 3. – С. 393–447.
29. Быкова, Г. Качество жизни пациентов с бронхиальной астмой, неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетании / Г. Быкова, О. Хлынова, А. Туев // Врач. – 2019. – Т. 30, № 3. – С. 49–52.
30. Вакурова, Н. В. О подходах к фармакотерапии профессиональной бронхиальной астмы тяжелого течения / Н. В. Вакурова, Т. А. Азовскова, Г. Ф. Васюкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 576–577.

31. Васильева, О. С. Обструктивные заболевания легких, вызванные неблагоприятными профессиональными факторами: вопросы лечения / О. С. Васильева // Лечебное дело. – 2007. – № 3. – С. 45–52.
32. Васильева, О. С. Профессиональная бронхиальная астма / О. С. Васильева, А. В. Жестков. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Текст : электронный // Консультант врача : Электронная медицинская библиотека. – URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/970410769V0046.html> (дата обращения: 09.12.2022).
33. Васильева, О. С. Профессиональная бронхиальная астма / О. С. Васильева, Н. С. Соркина // Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Измерова, А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 338–363.
34. Васильева, О. С. Профессиональная бронхиальная астма от воздействия аэрозолей поливинилхлорида: фенотипы заболевания / О. С. Васильева, Л. П. Кузьмина, М. М. Коляскина // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 12. – С. 14–18.
35. Васильева, О. С. Скрининговая диагностика бронхообструктивного синдрома на рабочем месте / О. С. Васильева, Е. А. Куммина, Е. Е. Гущина // Материалы IX Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и IV Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Москва : Дельта, 2010. – С. 108–109.
36. Верлан, Н. В. Использование интерферонов: иммунологические и клинические аспекты / Н. В. Верлан // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 12–21.
37. Верткин, А. Л. Коморбидность – новая патология. Технология ее профилактики и лечения / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 4. – С. 68–72.
38. Взаимосвязь генетических и внешнесредовых факторов в формировании клинического фенотипа бронхиальной астмы / Л. М. Огородова,

- В. П. Пузырев, М. Б. Фрейдин [и др.] // Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, Н. Г. Астафьева [и др.]. – Москва, 2002. – С. 23–42.
39. Влияние воспаления дыхательных путей на качество жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой / В. В. Гноевых, Т. П. Генинг, А. Ю. Смирнова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 64–69.
40. Влияние фототерапии на иммунологические показатели при бронхиальной астме / Ф. Н. Палеев, Е. И. Островский, В. И. Карандашов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39. – С. 104–110.
41. Воспалительный паттерн слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул / А. Б. Пирогов, А. Г. Приходько, Ю. М. Перельман [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 4. – С. 542–546.
42. Выделение фенотипов профессиональной бронхиальной астмы с использованием кластерного анализа / Л. П. Кузьмина, Ю. С. Помыканова, Л. В. Артемова [и др.] // Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения - инновации и перспективы (Новосибирск 29–30 мая 2017 г.). – Новосибирск : Новосибирский государственный медицинский университет, 2017. – С. 48–53.
43. Ганковская, Л. В. Изменение мукозального иммунитета у больных бронхиальной астмой / Л. В. Ганковская, О. А. Свитич, Б. Г. Брагвадзе // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 43–44.
44. Ганцева, Х. Х. Диагностика качества обучения больных бронхиальной астмой в профессиональной деятельности врача аллерголога-иммунолога / Х. Х. Ганцева, А. К. Ханова, А. М. Явгильдина // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 69–84.

45. Гарипова, Р. В. Роль периодических медицинских осмотров в изучении распространенности неинфекционных заболеваний / Р. В. Гарипова, М. М. Сабитова, З. М. Берхеева // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 5-2. – С. 101.
46. Голевцова, З. Ш. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы / З. Ш. Голевцова, Н. В. Багишева, Н. В. Овсянников // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 48–52.
47. Гуков, А. О. Патология веса при профессиональных бронхолегочных заболеваниях / А. О. Гуков, П. В. Серебряков // Итоги и перспективы развития медицины труда в первой четверти XXI века. материалы научной конференции с международным участием. – Санкт–Петербург : Северо–Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 2019. – С. 189–192.
48. Дружинин, В. Н. Диагностика изменений слизистой оболочки придаточных пазух носа у пациентов с профессиональной бронхиальной астмой по данным комплексного лучевого и МРТ обследований / В. Н. Дружинин, М. В. Петрыкина // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 64.
49. Дружинин, В. Н. Оптимизация диагностики изменений придаточных пазух носа у пациентов с производственной обусловленной бронхиальной астмой / В. Н. Дружинин, Л. В. Артемова // Актуальные проблемы медицины труда. Сборник трудов института. – Саратов, 2018. – С. 118–127.
50. Жукова, Т.П. Интегративная психотерапия в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / Т.П. Жукова // Медицинский журнал. – 2005 – № 1 – С. 46–49.
51. Зависимость содержания Ig A в сыворотке крови больных профессиональной бронхиальной астмой от генотипов полиморфного локуса RS2243250 гена IL4 / Г. Ф. Мухаммадиева, Я. В. Валова, Т. Г. Кутлина [и др.] // Гигиена и

- санитария на страже здоровья человека. Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – Саратов : Амирит, 2019. – С. 120–122.
52. Зюбина, Л. Ю. Структура, особенности формирования и прогноз современной профессиональной бронхиальной астмы / Л. Ю. Зюбина, М. А. Зуева, Г. В. Кузнецова // Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения - инновации и перспективы / отв. ред. И. В. Бухтияров, И. О. Маринкин, Л. А. Шпагина [и др.]. – Новосибирск : Новосибирский государственный медицинский университет, 2017. – С. 38–43.
53. Игнатова, Г. Л. Значение бодиплетизмографии для определения изменений функции внешнего дыхания у больных с сочетанием астмы и ожирения / Г. Л. Игнатова, О. В. Родионова, Е. А. Макарова // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 4. – С. 591-598.
54. Изменение спектра цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и формы заболевания / Е. Л. Лазуткина, Ю. С. Ландышев, Д. Д. Цырендоржиев [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С. 13–18.
55. Исследование ассоциаций полиморфного варианта RS7216389 гена ORMDL3С профессиональной бронхиальной астмой в Республике Башкортостан / Я. В. Валова, Г. Ф. Мухаммадиева, Т. Г. Кутлина [и др.] // Гигиена и санитария на страже здоровья человека. Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – Саратов : Амирит, 2019. – С. 51–52.
56. К вопросу о профессиональной бронхиальной астме неаллергической природы / Г. А. Цепкова, Д. А. Вологжанин, Ю. Б. Говердовский [и др.] // Боткинские чтения. Всероссийского конгресса : сборник тезисов / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – Санкт–Петербург : Человек и его здоровье, 2018. – С. 416–417.

57. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт–Петербург : Фолиант, 2008. – 552 с.
58. Клинико-иммунологические особенности и прогнозирование при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы / С. А. Бабанов, Л. А. Стрижаков, А. Г. Байкова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т. 61. – № 7. – С. 436-441.
59. Конищева, А. Ю. Особенности профиля воспалительных медиаторов у пациентов с бронхиальной астмой, сочетанной с ожирением / А. Ю. Конищева, В. А. Лысогора, В. Б. Гервазиева // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11(20), № 3. – С. 390–393.
60. Конищева, А. Ю. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме / А. Ю. Конищева, В. Б. Гервазиева, Е. Е. Лаврентьева // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 85–90.
61. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 6. – С. 41-82.
62. Косарев, В. В. Профессиональная заболеваемость медицинских работников в Самарской области / В. В. Косарев, Г. Ф. Васюкова, С. А. Бабанов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 9. – С. 40–47.
63. Косарев, В. В. Профессиональные болезни : учебное пособие для системы послевузовского образования врачей / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. – Москва : Вузовский учебник, 2011. – 250 с.
64. Косарев, В. В. Профессиональные заболевания медицинских работников / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. – Самара, 2013. – 175 с.
65. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика / Г.П.Котельников, А.С.Шпигель. – Москва : Гэотар-медиа, 2012. – 436 с.

66. Кузьмина, Л. П. Генетические маркеры воспалительного процесса в развитии сочетания профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома / Л. П. Кузьмина, А. Г. Хотулева // Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения - инновации и перспективы (Новосибирск 29–30 мая 2017 г.). – Новосибирск : Новосибирский государственный медицинский университет, 2017. – С. 58–63.
67. Кузьмина, Л. П. Нозологическая синтропия профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома / Л. П. Кузьмина, А. Г. Хотулева // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 81.
68. Кузьмина, Л. П. Полиморфизмы генов цитокинов в патогенезе нозологической синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома / Л. П. Кузьмина, А. Г. Хотулева // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской науч.-прак. конф. с международным участием. – Москва : Юлис, 2017. – С. 71–72.
69. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.
70. Лаврова, А. Ф. Производственная пыль как причина профессиональной бронхиальной астмы / А. Ф. Лаврова, Н. Ю. Кожевникова // Молодежь и наука. – 2018. – № 3. – С. 19.
71. Масыгутова, Л. М. Иммунологические показатели у работников различных животноводческих производств в условиях микробной нагрузки / Л. М. Масыгутова, А. Б. Бакиров // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 9. – С. 972–977.
72. Матриксные металлопротеиназы при хронической бронхолегочной патологии у детей / И. Е. Смирнов, С. С. Соболев, А. Г. Кучеренко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 6. – С. 11–14.
73. Местная иммунная защита и системный воспалительный ответ при бронхиальной астме у беременных / Л. Г. Нахамчен, И. Н. Гориков,

- А. Н. Одиреев [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 58. – С. 26–29.
74. Метод синтеза нечетких моделей и ранней диагностики профессиональных заболеваний работников гальванических производств / Н. А. Кореневский, И. Ю. Григоров, Т. Н. Говорухина [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 163–169.
75. Миронова, Т. Ф. Вариабельность сердечного ритма при профессиональной бронхиальной астме / Т. Ф. Миронова, О. Г. Шмони́на, Е. Ю. Мордас // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 132–133.
76. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Геренг, И. В. Суходоло, Р. И. Плешко [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 64–68.
77. Мычка, В. Б. Метаболический синдром – пандемия XXI века (в рамках клинических рекомендаций Российского научного общества терапевтов) / В. Б. Мычка // Врач скорой помощи. – 2013. – № 9. – С. 4-18.
78. Налимов, В. В. Наукометрия. Изучение науки как информационного процесса / В. В. Налимов, З. М. Мульченко. – Москва : Наука, 1969. – 191 с.
79. Наровлянский, А. Н. Интерфероны: перспективные направления исследований / А. Н. Наровлянский, Ф. И. Ершов, А. Л. Гинцбург // Иммунология. – 2013. – № 3. – С. 168–179.
80. Ненартович, И. А. Бронхиальная астма и ожирение / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 1. – С. 27–32.
81. Ненашева, Н. М. Бронхиальная астма: современный взгляд на проблему / Н. М. Ненашева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 303 с. : ил.
82. Ненашева, Н. М. Роль респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы и ее обострений: возможные пути терапевтического вмешательства / Н. М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 6. – С. 64–76.

83. Ненашева, Н. М. Тяжелая бронхиальная астма: особенности течения и фенотипы / Н. М. Ненашева // *Consilium medicum*. – 2018. – № 1, прил. Болезни органов дыхания. – С. 7–14.
84. Ненашева, Н. М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н. М. Ненашева // *Атмосфера. Практическая пульмонология*. – 2014. – № 2. – С. 2–11.
85. Нестерова, И. В. Интерфероны в практике клинициста: лучшие друзья или опасные враги? / И. В. Нестерова // *Аллергология и иммунология*. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 189–191.
86. Новиков, Д. К. Клиническая иммунология : учебное пособие / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 392 с.
87. Новикова, Т. А. Профессиональный риск здоровью работников производства молочной продукции / Т. А. Новикова, В. Ф. Спирин, Ю. А. Алешина // *Гигиена и санитария*. – 2020. – Т. 99. – № 11. – С. 1230-1235.
88. Нурдина, М. С. Взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 со степенью контроля бронхиальной астмы / М. С. Нурдина, В. И. Купаев // *Вестник современной клинической медицины*. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 35–38.
89. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
90. Ожиганова, В. Н. Профессиональные заболевания бронхолегочной системы аллергической природы / В. Н. Ожиганова // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2003. – № 5. – С. 34–37.
91. Осипова, Г. Л. Бронхиальная астма и вирусная инфекция / Г. Л. Осипова // *Астма и аллергия*. – 2014. – № 3. – С. 3–7.
92. Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной

- болезни легких / С. В. Чубарова, Е. А. Собко, И. В. Демко [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 649–656.
93. Оценка риска развития профессиональной бронхиальной астмы на основе полиморфного локуса RS1837253 гена TSLP / Д. О. Каримов, А. И. Борисова, Э. Ф. Идиятулина [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12(21), № 4. – С. 677–679.
94. Оценка эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с использованием международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья / Л. Ш. Дудченко, В. И. Мизин, С. Н. Беляева [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 133–140.
95. Очерки о качестве жизни в понятиях медицины труда / И. Е. Оранский, Н. А. Рослая, Е. И. Лихачева [и др.]. – Екатеринбург, 2010. – 122 с.
96. Паклин, Н. Б. Бизнес-аналитика: от данных к знаниям / Н. Б. Паклин, В. И. Орешков. – Москва [и др.] : Питер, 2013. – 701 с. : ил.
97. Панкова, В. Б. Основные аспекты профессиональных заболеваний верхних дыхательных путей / В. Б. Панкова // Экспериментальная и клиническая оториноларингология. – 2021. – № 2(5). – С. 50–54.
98. Пенькова, О. В. Информетрия, наукометрия и библиометрия: наукометрический анализ современного состояния / О. В. Пенькова, В. М. Тютюнник // Вестник Томского государственного университета. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 86–87.
99. Петровская, Е. В. Клинико-иммунологические особенности профессиональной бронхиальной астмы : специальность 14.00.43 «Пульмонология» ; 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : автореферат диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петровская Евгения Васильевна ; [Место защиты: Сам. гос. мед. ун-т]. – Самара, 2009. – 27 с.

100. Петрыкина, М. В. Оценка эффективности препарата с действующим веществом монтелукаст натрия в комплексной терапии профессиональной бронхиальной астмы : специальность 14.02.04 «Медицина труда» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петрыкина Мария Викторовна ; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т медицины труда]. – Москва, 2010. – 23 с.
101. Помыканова, Ю. С. Полиморфизм гена микросомальной эпоксидгидролазы 1 при раннем развитии профессиональной бронхиальной астмы / Ю. С. Помыканова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 116–117.
102. Пономарева, Т. А. Распространенность, этиологические факторы и структура профессиональной бронхиальной астмы в различных отраслях промышленности Республики Башкортостан / Т. А. Пономарева, Е. М. Власова, О. В. Шкляев // Медицина труда и экология человека. –2017. – № 3(11). – С. 43–48.
103. Постановление Правительства РФ от 15.12.2000 N 967 (ред. от 10.07.2020). Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний // КонсультантПлюс [сайт]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_29577/ (дата обращения: 09.12.2022). – Текст : электронный.
104. Приказ Минздрава России от 28.01.2021 N 29н (ред. от 01.02.2022). Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры : [зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 N 62277] // КонсультантПлюс [сайт]. – URL:

- http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_375353/ (дата обращения: 09.12.2022). – Текст : электронный.
105. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 N 417н. Об утверждении перечня профессиональных заболеваний : [зарегистрировано в Минюсте России 15.05.2012 N 24168] // КонсультантПлюс [сайт]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129943/ (дата обращения: 09.12.2022). – Текст : электронный.
106. Применение озонотерапии в комплексном лечении больных с профессиональной бронхиальной астмой / Э. Ф. Идиятуллина, А. И. Борисова, Ф. А. Урманцева [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 2(14). – С. 56–60.
107. Применение сухих углекислых ванн в комплексном лечении больных с профессиональной бронхиальной астмой / Э. Ф. Кабирова, А. И. Борисова, Ф. А. Урманцева [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2019. – № 1(17). – С. 72–77.
108. Прогнозирование риска развития профессиональной бронхиальной астмы на основе полиморфного локуса RS1837253 ГЕНА TSLP / Я. В. Валова, Д. О. Каримов, Г. Ф. Мухаммадиева [и др.] // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской науч.-прак. конф. с международным участием. – Москва : Юлис, 2017. – С. 115.
109. Просекова, Е. В. Цитокиновый профиль сыворотки крови при бронхиальной астме у детей / Е. В. Просекова, А. И. Турянская, Т. С. Ситдикова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 3(70). – С. 74–79.
110. Профессиональная бронхиальная астма. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ ; Разработчик клинической рекомендации: НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда, МОО Российское респираторное общество. – 78 с. – URL: <http://amt-oha.ru/documents/fkr/FedClinRekProfAstma.pdf> (дата обращения: 09.12.2022). – Текст : электронный.

111. Профессиональная бронхиальная астма у работника химической промышленности, подход к лечению / М. Н. Махонько, Н. В. Шкробова, Л. Г. Кабиева [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2019. – № 55-4. – С. 69–73.
112. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ ; Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация врачей и специалистов медицины труда (АМТ). – 69 с. – URL: <http://amt-oha.ru/documents/fkr/FedClinRekNOBL.pdf> (дата обращения: 09.12.2022). – Текст : электронный.
113. Профессиональные заболевания легких у работников алюминиевой промышленности в современных условиях / Л. В. Постникова, А. Е. Плюхин, Т. Б. Бурмистрова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 117-118.
114. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Измерова, А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 792 с. : ил.
115. Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний / О. С. Васильева, Л. П. Кузьмина, А. В. Черняк [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 463–468.
116. Пылевой фактор, профессиональная принадлежность и тяжесть течения профессиональной бронхиальной астмы в Тверском регионе / Л. Н. Коричкина, Ю. В. Вилкова, И. И. Комаров [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 29–31.
117. Распространенность профессиональной бронхиальной астмы у лиц, подвергшихся воздействию аэрозолей, в различных отраслях промышленности Республики Башкортостан за 23 года / Э. Ф. Кабирова, Г. Г.

- Гимранова, А. И. Борисова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2019. – № 2(311). – С. 36–39.
118. Распространенность, этиологические факторы и структура профессиональной бронхиальной астмы в различных отраслях промышленности Республики Башкортостан / Э. Ф. Идиятуллина, А. У. Шагалина, А. Б. Бакиров [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2017. – № 2(10). – С. 38–43.
119. Респираторная медицина. Руководство : [в 2 томах] / под ред. академика А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 2 т.
120. Родненко, Я. В. Опасность профессиональной бронхиальной астмы работников / Я. В. Родненко, Д. Ю. Белогрудова, А. К. Волков // Избранные вопросы науки XXI века. Сборник научных статей. – Москва, 2019. – С. 9–13.
121. Роль полиморфного варианта RS 1837253 гена TSLP в формировании профессиональной бронхиальной астмы в Республике Башкортостан / Я. В. Валова, Т. Г. Кутлина, Г. Ф. Мухаммадиева [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. – № 6. – С. 24–29.
122. Роль полиморфных вариантов генов TNFA, TSLP в развитии профессиональной бронхиальной астмы / Г. Ф. Мухаммадиева, Т. Г. Кутлина, Д. О. Каримов [и др.] // Экология человека. – 2017. – № 10. – С. 34–38.
123. Роль профессиональных факторов в качестве индукторов и триггеров современных форм профессиональной бронхиальной астмы / Л. В. Артемова, Н. С. Соркина, Л. П. Кузьмина [и др.] // Актуальные проблемы медицины труда. Сборник трудов института Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда» Российской академии медицинских наук / под науч. ред. академика РАМН Н. Ф. Измерова. – Москва : РЕИНФОР, 2012. – С. 219–234.
124. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме / Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина, Н. И.

- Баранова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 179.
125. Сбережение здоровья работающих и предиктивно-превентивно-персонафицированная медицина / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 6. – С. 7–12.
126. Сенкевич, Н. Ю. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии на качество жизни больных (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии) / Н. Ю. Сенкевич, А. С. Белевский, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 1997. – № 3. – С. 18–22.
127. Симбирцев, А. С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов / А. С. Симбирцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 84–95.
128. Симбирцев, А. С. Перспективы применения препаратов цитокинов в дерматовенерологии / А. С. Симбирцев // Практическая медицина. – 2011. – № 2(49). – С. 15–22.
129. Смирнова, А. Ю. Влияние дисфункции пульмокардиальной системы на качество жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой молодого возраста / А. Ю. Смирнова, В. В. Гноевых, Ю. А. Шорохова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 19–27.
130. Современная фармакотерапия профессиональной бронхиальной астмы / Н. В. Шкробова, М. Н. Махонько, Т. В. Шелехова [и др.] // Приоритетные направления развития науки и технологий. XXIII Международная научно-техническая конф. / под общ. ред. В. М. Панарина. – Тула : Инновационные технологии, 2018. – С. 68–73.
131. Состояние микроциркуляции при бронхиальной астме у детей / А. И. Рывкин, Е. Н. Андрианова, Н. С. Побединская [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 7–12.

132. Состояние протеазно-ингибиторной системы у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ф. Измеров, Л. П. Кузьмина, А. М. Попкова [и др.] // Вестник РАМН. – 2006. – № 3. – С. 15–17.
133. Сравнительная характеристика цитокинов и IgE у пациентов с бронхиальной астмой профессионального и непрофессионального генеза / Г. М. Бодиенкова, Е. В. Боклаженко, С. Г. Бодиенкова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 376–379.
134. Структура и динамика профессиональной легочной патологии у рабочих в московской области при длительном (полувековом) наблюдении / П. Н. Любченко, А. А. Атаманчук, Е. А. Полякова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 2. – С. 5–10.
135. Супрун, Е. Н. Возможности иммунологической диагностики / Е. Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – № 2. – С. 31–36.
136. Сюрин, С. А. Распространенность и клинические особенности бронхиальной астмы у работников медно-никелевой и алюминиевой промышленности кольского заполярья / С. А. Сюрин // Безопасность и охрана труда. – 2018. – № 2(75). – С. 40–43.
137. Сяткин, Д. Н. Новые подходы в диагностике и лечении профессиональной хронической обструктивной болезни легких / Д. Н. Сяткин, Н. В. Машкова, С. В. Шокина // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – № 12-9(68). – С. 91–95.
138. Тарасова, Л. А. Классификация профессиональной бронхиальной астмы : методические рекомендации / Л. А. Тарасова, В. Н. Ожиганова, Л. А. Дуева. – Москва : ГУНИИ медицины труда ; РАМН, 2004. – 15 с.
139. Ташмухамедова, М. К. Вопросы реабилитации больных с профессиональной бронхиальной астмой / М. К. Ташмухамедова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 188.

140. Трофимов, В. И. Бронхиальная астма у женщин в разные возрастные периоды / В. И. Трофимов, А. В. Баркова // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 3–6.
141. Трушенко, Н. В. Роль бактериальных иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных инфекций / Н. В. Трушенко, А. С. Белевский // Астма и аллергия. – 2014. – № 3(70). – С. 8–12.
142. Тульчинская, А. В. Клинико-иммунологические особенности течения профессиональной бронхиальной астмы у медицинских работников / А. В. Тульчинская, Н. А. Рослая, Т. В. Бушуева // Санитарный врач. – 2017. – № 5-6. – С. 29–33.
143. Тяжелая бронхиальная астма-2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов / Т. В. Барановская, А. С. Белевский, А. Г. Восканян [и др.] // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 52–64.
144. Ушакова, Д. В. Основные клинические симптомы и этапы диагностики бронхиальной астмы у взрослых / Д. В. Ушакова, Н. М. Ненашева, А. Г. Автандилов // Терапия. – 2020. – № 2. – С. 107–113.
145. Файнзильберг, Л. С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л. С. Файнзильберг, Т. Н. Жук // Управляющие системы и машины. – 2009. – № 5. – С. 3–13.
146. Фактор роста эндотелия сосудов и иммунная система / Е. П. Киселева, А. П. Крылов, Э. А. Старикова [и др.] // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 4. – С. 1–12.
147. Федина, И. Н. Патология верхних дыхательных путей: профессиональные риски / И. Н. Федина, В. Б. Панкова, П. В. Серебряков // Российская ринология. – 2018. – Т. 26, № 4. – С. 35–39.

148. Федорович, С. В. Астма XXI века: новые направления в диагностике, лечении и профилактике / С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева, И. Л. Арсентьева // Медицинские новости. – 2005. – № 4. – С. 12–15.
149. Федосеева, В. Н. Бактериальная аллергия / В. Н. Федосеева, Б. А. Молотиллов, О. Н. Ларина [и др.]. – Пенза, 2004. – 231 с.
150. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 102-107.
151. Фенотипические различия и особенности воспаления у больных бронхиальной астмой с изолированной и сочетанной реакцией дыхательных путей на холодный воздух и дистиллированную воду / А. Г. Приходько, Ю. М. Перельман, А. Б. Пирогов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 54. – С. 8–16.
152. Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы: функциональные, иммунологические особенности, прогнозирование / С. А. Бабанов, А. Г. Байкова, Л. А. Стрижаков, А. С. Агаркова // Врач. – 2022. – Т. 33. – № 2. – С. 50-55.
153. Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля / Н. М. Ненашева, А. С. Белевский, Р. С. Фассахов [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4–5. – С. 45–54.
154. Физические методы терапии в легочной реабилитации больных с профессиональной бронхиальной астмой / Е. Г. Чунтыжева, О. М. Урясьев, Л. В. Коршунова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 199.
155. Фомина, Д. С. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы – взгляд клинициста / Д. С. Фомина, Л. А. Горячкина // Фарматека. Аллергология. Дерматология. – 2013. – № s1-13. – С. 30–34.
156. Функциональная активность IFN- α - и IL-4- индуцированных дендритных клеток человека: сравнительное исследование / О. Ю. Леплина,

- М. А. Тихонова, Т. В. Тыринова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 43–52.
157. Характеристика мокроты для оценки наличия и характера воспаления бронхолегочного аппарата у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, К. В. Негруца [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2015. – № 1. – С. 15–26.
158. Хотулева, А. Г. Ассоциация молекулярно-генетических маркеров с развитием коморбидности профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома / А. Г. Хотулева // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 2-2. – С. 46.
159. Хотулева, А. Г. Биомаркеры системного воспаления в патогенезе синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома астмы / А. Г. Хотулева, Л. П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 7. – С. 39–43.
160. Хотулева, А. Г. Нарушения липидного обмена при профессиональной бронхиальной астме / А. Г. Хотулева // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 207–208.
161. Хотулева, А. Г. Патогенетическая значимость лептина у больных профессиональной бронхиальной астмой / А. Г. Хотулева // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 150.
162. Хотулева, А. Г. Роль полиморфизма с174g гена интерлейкина-6 в патогенезе синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома / А. Г. Хотулева // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 150–151.
163. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ ; Разработчик клинической рекомендации: Российское респираторное общество : утверждено 2021. –

- Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций [сайт]. – URL:https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2 (дата обращения: 09.12.2022).
164. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ ; Разработчик клинической рекомендации: Российское респираторное общество : утверждено 2018. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_1 (дата обращения: 09.12.2022).
165. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 3. – С. 356-392.
166. Царев, С. В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика / С. В. Царев // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. – 2015. – № 1(20). – С. 26–30.
167. Цидильковская, Э. С. Особенности эритропоза при профессиональной бронхиальной астме / Э. С. Цидильковская, Ю. В. Стаценко, Ю. С. Акулова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 209–210.
168. Частота возникновения хронического лёгочного сердца у больных профессиональной бронхиальной астмой с дыхательной недостаточностью 2 степени / И. И. Венков, Л. Н. Коричкина, Н. Г. Лапшина // Украинский морфологический альманах имени профессора В. Г. Ковешникова. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 69–70.
169. Черняк, Б. А. Клиническая практика ведения больных бронхиальной астмой в России: результаты мониторинга / Б. А. Черняк // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2009. – № 3. – С. 23–28.
170. Черняк, Б. А. Клиническое значение эозинофилии при бронхиальной астме / Б. А. Черняк, И. И. Воржева // Астма и аллергия. – 2016. – № 1. – С. 2–4.
171. Черняк, Б. А. Эндотипы и фенотипы астмы – от алгоритма обследования до подбора терапии. XIII Международный конгресс Российской ассоциации

- аллергологов и клинических иммунологов / Б. А. Черняк // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 8–17.
172. Черняк, Б. А. Эозинофильная астма: клиника и лечение / Б. А. Черняк, И. И. Воржева // Доктор.ру. – 2014. – № 5(93). – С. 23–29.
173. Чикина, С. Ю. Бронхиальная обструкция: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких? / С. Ю. Чикина // Астма и аллергия. – 2016. – № 4(79). – С. 8–12.
174. Чикина, С. Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы) / С. Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 2. – С. 2–6.
175. Чудаков, Д. Б. Роль врожденного иммунитета при аллергии / Д. Б. Чудаков, Е. В. Свиршевская // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 3. – С. 298–306.
176. Чурюкина, Э. В. Патогенетические аспекты формирования различных вариантов бронхиальной астмы / Э. В. Чурюкина, Л. П. Сизякина // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 194–196.
177. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина. Руководство / А. Г. Чучалин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 757 с.
178. Шаймуратов, И. Р. Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации процесса / И. Р. Шаймуратов, А. А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, вып. 1. – С. 56–61.
179. Шаповал, Н. С. Нутриционный статус у больных с профессиональными заболеваниями органов дыхания / Н. С. Шаповал // Терапевт. – 2019. – № 4. – С. 9–13.
180. Шпагина, Л. А. Вопросы этического регулирования иммунобиологической терапии некоторых профессиональных заболеваний легких / Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева, Е. В. Золотухина // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38. – № 3. – С. 131–140.

181. Штейнер, М. Л. Возможности современной бронхоскопии в терапии профессиональной бронхиальной астмы / М. Л. Штейнер, Н. Е. Лаврентьева, А. В. Жестков // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 818.
182. Эволюция условий труда на пылеопасных предприятиях Западной Сибири: 50-летние тренды / Е. Л. Потеряева, И. И. Логвиненко, Е. Л. Смирнова, В. Г. Власов // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2021. – № 1. – С. 33-40. – DOI 10.31549/2542-1174-2021-1-33-40.
183. Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой / Е. А. Собко, А. Ю. Крапошина, Н. Г. Рязанова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 29–36.
184. Этапы диагностического поиска бронхиальной астмы профессионального генеза, принципы лечения / М. Н. Махонько, Н. В. Шкробова, Л. Г. Кабиева [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2020. – № 58-3. – С. 34–40.
185. Этиопатогенез мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме / М. Т. Луценко, А. Н. Одиреев, Ю. М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 54. – С. 30–37.
186. Эффективность физиотерапевтических методов в комплексном лечении больных с профессиональной бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью / А. И. Борисова, Э. Ф. Идиятуллина, Ф. А. Урманцева [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 2(14). – С. 47–50.
187. A case of occupational asthma caused by inhalation of vancomycin powder / G. S. Choi, J. M. Sung, J. W. Lee [et al.] // Allergy. – 2009. – Vol. 64. – P. 1391–1392.
188. A functional polymorphism in the RANTES gene promoter is associated with the development of late-onset asthma / N. Hizawa, E. Yamaguchi, S. Konno [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – N 166. – P. 686–690.

189. A proof-of-concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma / T. Fardon, K. Haggart, D. K. Lee [et al.] // *Respir. Med.* – 2007. – N 6. – P. 1218–1228.
190. A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression / A. Moorehead, R. Hanna, D. Heroux [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2020. – Vol. 50(4). – P. 471–478.
191. Activation of the TNF α -p55receptor induces myocyte proliferation and modulates agonist-evoked calciumtransients in cultured human tracheal smooth muscle cells / Y. Amrani, R. A. Panettieri Jr., N. Frossard [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 1996. – Vol. 15. – P. 55–63.
192. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma / M. Broekema, N. H. ten Hacken, F. Volbeda [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180(12). – P. 1170–1178.
193. Airway IL-1beta and Systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD / J. J. Fu, V. M. McDonald, K. J. Baines [et al.] // *Chest.* – 2015. – Vol. 148. – P. 618–629.
194. Akoto, C. Mast cells are permissive for rhinovirus replication: potential implications for asthma exacerbations / C. Akoto, D. E. Davies, E. J. Swindle // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2017. – Vol. 47, N 3. – P. 351–360.
195. Alayash, A. I. Haptoglobin: old protein with new functions / A. I. Alayash // *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – Vol. 412(7–8). – P. 493–498.
196. Allergy-related changes in levels of CD8+CD25+Foxp3 (bright) Treg cells and Foxp3 mRNA expression in peripheral blood: the role of IL-10 or TGF- β / M. Eusebio, P. Kuna, L. Kraszula [et al.] // *Journal of Biological Regulators Homeostatic Agents.* – 2014. – Vol. 28, N 3. – P. 461–470.
197. Alsaid-Habia, T. Associations between distress tolerance and asthma symptoms and quality of life / T. Alsaid-Habia, A. C. McLeish, K. M. Kraemer // *J. Asthma.* – 2019. – Vol. 56, N 10. – P. 1120–1127.

198. Altered expression of IFN-lambda2 in allergic airway disorders and identification of its cell origins / Q. Wang, D. Chen, H. Xie [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – Vol. 2016. – 5759496.
199. Alveolar macrophage-derived microvesicles mediate acute lung injury / S. Soni, M. R. Wilson, K. P. O'Dea [et al.] // *Thorax*. – 2016. – Nov., vol. 71(11). – P. 1020–1029.
200. An integrative systems biology approach for understanding of pulmonary disease / C. Auffray, I. M. Adcock, K. F. Chung [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 137(6). – P. 1410–1416.
201. Anderson, G. P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease / G. P. Anderson // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372(9643). – P. 1107–1019.
202. AOEC Association of Occupational and Environmental Clinics. Exposure Code Lookup [website]. – URL: <http://aoecdata.org/ExpCodeLookup.aspx> (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
203. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? / O. Vandenas, J. Godet, L. Hurdubaea [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – P. 261–272.
204. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? / A. Ray, M. Camiolo, A. Fitzpatrick [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2020. – Jul. 1, vol. 100(3). – P. 983–1017.
205. Arginine metabolic control of airway inflammation / K. Asosingh, C. D. Lauruschkat, M. Alemagno [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5 (2). – e127801.
206. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein as a marker of airway inflammation in asthma / D. Ramirez, P. Patel, A. Casillas [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2010. – Vol. 104. – P. 485–489.
207. Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children / R. Meza-

- Velázquez, F. López-Márquez, S. Espinosa-Padilla [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. – 2016. – Vol. 44(5). – P. 433–438.
208. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population-based study / S. Kony, M. Zureik, F. Driss [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 892–896.
209. Association of common polymorphisms in the fractalkine receptor (CX3CR1) with obesity / D. Sirois-Gagnon, A. Chamberland, S. Perron [et al.] // *Obesity*. – 2011. – Vol. 19. – P. 222–227.
210. Asthma caused by peracetic acid-hydrogen peroxide mixture / E. Cristofari-Marquand, M. Kacel, F. Milhe [et al.] // *J. Occup. Health*. – 2007. – Vol. 49. – P. 155–158.
211. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lötvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, N 2. – P. 355–360.
212. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum / R. J. Hancox, D. C. Cowan, R. E. Aldridge [et al.] // *Respirology*. – 2012. – Vol. 17(3). – P. 461–467.
213. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review / A. Papaiwannou, P. Zarogoulidis, K. Porpodis [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S146–S151.
214. Barnes, P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 11. – P. 3546–3556.
215. Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation / Y. Motomura, H. Morita, K. Moro [et al.] // *Immunity*. – 2014. – Vol. 40, N 5. – P. 758–771.
216. Baur, X. A compendium of causative agents of occupational asthma / X. Baur // *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. – 2013. – May 24, vol. 8(1). – P. 15.

217. Bella, J. ICAM-1 receptors and cold viruses / J. Bella, M. G. Rossmann // *Pharm. Acta Helv.* – 2000. – Mar., vol. 74(2-3). – P. 291–297.
218. Bernstein, D. I. Genetics of occupational asthma / D. I. Bernstein // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Apr., vol. 11(2). – P. 86–89.
219. Bernstein, D. I. Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational immunologic lung disease: preface / D. I. Bernstein, J. R. Cohn // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1989. – Nov., vol. 84(5Pt 2). – P. 791–793.
220. Bonne, N. J. Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches / N. J. Bonne, D. T. Wong // *Genome Med.* – 2012. – Vol. 4, N 10. – 82.
221. British Occupational Health Research Foundation. – Text : electronic // *A Guide for Occupational Health Professionals, Safety Professionals and Safety Representatives.* – 2010. – March. – URL: <https://www.bohrf.org.uk/downs/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf>. (date of access: 09.12.2022).
222. Bronchial asthma in obesity – a distinct phenotype of asthma? / D. Ziora, P. Sitek, E. Machura [et al.] // *Advances in Respiratory Medicine.* – 2012. – Vol. 80, N 5. – P. 454–462.
223. Bui, T. M. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis / T. M. Bui, H. L. Wiesolek, R. Sumagin // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Sep., vol. 108(3). – P. 787–799.
224. Bush, A. WHO universal definition of severe asthma / A. Bush, H. J. Zar // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, N 2. – P. 115–121.
225. Causes and Phenotypes of Work-Related Asthma / P. Maestrelli, P. K. Henneberger, S. Tarlo [et al.] // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2020. – Jun. 30, vol. 17(13). – 4713.
226. Characteristics of phenotypes of elderly patients with asthma / H. Sano, T. Iwanaga, O. Nishiyama [et al.] // *Allergol. Int.* – 2016. – Vol. 65(2). – P. 204–209.

227. Chhabra, S. K. Gender differences in perception of dyspnea, assessment of control, and quality of life in asthma / S. K. Chhabra, P. Chhabra // *J. Asthma*. – 2011. – Vol. 48, N 6. – P. 609–615.
228. Chlamydial respiratory infection during allergen sensitization drives neutrophilic allergic airways disease / J. C. Horvat, M. R. Starkey, R. Y. Kim [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 4159–4169.
229. Chronic respiratory symptoms and pulmonary function status in Ethiopian agricultural workers: a comparative study / G. G. Woldeamanuel, A. B. Mingude, G. Y. Yitbarek [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2020. – Apr. 7, vol. 20(1). – 86.
230. Chung, K. F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Chung // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18(34). – P. 50–59.
231. Clinical factors affecting quality of life of patients with asthma / B. Uchmanowicz, B. Panaszek, I. Uchmanowicz [et al.] // *Patient Prefer. Adherence*. – 2016. – Vol. 10. – P. 579–589.
232. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar, I. D. Pavord, D. E. Shaw [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Avg. 1, vol. 178(3). – P. 218–224.
233. CNESST. Occupational asthma. List of agents causing occupational asthma with references [website]. – URL: https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/asthme/info_medicale/Documents/agentsCNESST2021-form-english-vf.pdf (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
234. Cold air challenge and platinum skin reactivity in platinum refinery workers. Bronchial reactivity precedes skin prick response / S. M. Brooks, D. B. Baker, P. H. Gann [et al.] // *Chest*. – 1990. – Vol. 97. – P. 1401–1417.
235. Comparative airway response to high- versus low-molecular weight agents in occupational asthma / M. H. Dufour, C. Lemièrre, P. Prince [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Apr., vol. 33(4). – P. 734–739.
236. Cormier, M. Occupational asthma / M. Cormier, C. Lemièrre // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2020. – Vol. 24. – P. 8–21.

237. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome / H. Florez, S. Castillo-Florez, A. Mendez [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2006. – Vol. 71. – P. 92–100.
238. Demenais, F. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks / F. Demenais, M. J. Patricia, C. B. Kathleen et al. // *Nat Genet*. – 2018. – Vol. 50. – P. 42-53.
239. Determinants for a low health-related quality of life in asthmatics / M. Leander, E. Lampa, C. Janson [et al.] // *Ups. J. Med. Sci*. – 2012. – Vol. 117, N 1. – P. 57–66.
240. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma / F. Wang, X. Y. He, K. J. Baines [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2011. – Vol. 38(3). – P. 567– 574.
241. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis / M. Wertherall, J. Travers, P. M. Shirtcliffe [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2009. – Vol. 34(4). – P. 812–818.
242. Distinction between rhinovirus-induced acute asthma and asthma-augmented influenza infection / G. V. Guibas, M. Tsolia, I. Christodoulou [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2018. – Vol. 48, N 5. – P. 536–543.
243. Do long periods off work in PEF surveillance improve the sensitivity of occupational asthma diagnosis? / V. Moore, M. Jaakkola, C. Burge [et al.] // *Abstracts 19th ERS Annual Congress (Austria sept. 12–16)*. – Vienna, 2009. – Abstr. 4231.
244. EAACI position paper: Irritant-induced asthma / O. Vandenplas, M. Wiszniewska, M. Raulf [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – P. 1141–1153.
245. Edris, A. Pharmacogenetics of inhaled corticosteroids and exacerbation risk in adults with asthma / A. Edris, E. W. de Roos, M. J. McGeachie // *Clin. Exp. Allergy*. – 2022. – Vol. 52(1). – P. 33–45.
246. Effects of STIP1 and GLCCI1 polymorphisms on the risk of childhood asthma and inhaled corticosteroid response in Chinese asthmatic children / J. Huang, X. Hu, X. Zheng [et al.] // *BMC Pulm. Med*. – 2020. – Vol. 20. – 303.

247. Elucidating the interaction of CF airway epithelial cells and rhinovirus: using the host-pathogen relationship to identify future therapeutic strategies / K. M. Ling, L.W. Garratt, T. Lassmann [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – N 9. – P. 1270–1278.
248. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review / G. A. Ramirez, M. R. Yacoub, M. Ripa [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Jan. 28, vol. 2018. – 9095275.
249. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease / C. Gessnera, R. Scheibeb, M. Wotzelb [et al.] // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99, N 19. – P. 1229–1240.
250. Factors influencing quality of life in asthmatics - a case-control study / A. Alkalemji, K. D. Petersen, J. Sørensen [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 288–296.
251. Fernandes, D. J. Extracellular matrix, integrins and mesenchymal cell function in the airways / D. J. Fernandes, J. V. Bonacci, A. G. Stewart // *Curr. Drug. Targets*. – 2006. – Vol. 7. – P. 567–577.
252. Ford, E. S. Asthma, body mass index, and C-reactive protein among US adults / E. S. Ford // *J. Asthma*. – 2003. – Vol. 40. – P. 733–739.
253. Friedman-Jimenez, G. Occupational asthma and work-exacerbated asthma / G. Friedman-Jimenez, D. Harrison, H. Luo // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 36. – P. 388–407.
254. Fuchs, S. Clinical and experimental study of some cases of poisoning by desmodur T (1-2-4 and 1-2-6 di-isocyanates of toluene) / S. Fuchs, P. Valade // *Arch. Mal. Prof.* – 1951. – Vol. 12. – P. 191–196.
255. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes / X. Y. Zhang, J. L. Simpson, H. Powell [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2014. – Vol. 44(9). – P. 1137–1145.
256. Gabay, C. Interleukin-6 and chronic inflammation / C. Gabay // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – 8 Suppl 2(Suppl 2). – S3.

257. Gavala, M. L. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma / M. L. Gavala, P. J. Bertics, J. E. Gern // *Immunological Reviews*. – 2011. – Vol. 242, N 1. – P. 69–90.
258. Gender differences in health-related quality of life among patients with asthma / A. Belloch, M. Perpiñá, E. Martínez-Moragón [et al.] // *J. Asthma*. – 2003. – Vol. 40, N 8. – P. 945–953.
259. Generation of Helios reporter mice and an evaluation of suppressive capacity of Helios+ regulatory T-cell in vitro / K. Sugita, S. Hanakawa, T. Honda [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2015. – Vol. 24. – P. 554–556.
260. Gharaee-Kermani, M. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor-beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors / M. Gharaee-Kermani, E. M. Denholm, S. H. Phan // *J. Biol. Chem*. – 1996. – Vol. 271. – P. 17779–17784.
261. Gillissen, A. Inflammation and infections in asthma / A. Gillissen, M. Paparoupa // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 9, N 3. – P. 257–269.
262. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. – 225 p. – URL: www.ginasthma.org <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
263. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. – 201 p. – URL: www.ginasthma.org <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
264. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014. – 148 p. – URL: <https://ginasthma.org> <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf> (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
265. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. – 159 p. – URL: <https://ginasthma.org>

- content/uploads/2019/01/2017-GINA.pdf (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
266. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. – 147 p. – URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
267. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2019. – 139 p. – URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
268. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020. – 125 p. – URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.1wms.pdf> (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
269. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2019. – 152 p. – URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (date of access: 09.12.2022). – Text : electronic.
270. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Risk Factors Collaborators // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390(10100). – P. 1345–1422.
271. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of

- Disease Study 2017 / GBD 2017 Risk Factor Collaborators // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392(10159). – P. 1923–1994.
272. Golińska-Zach, A. Etiology, determinants, diagnostics and prophylaxis of occupational allergic respiratory diseases in hairdressers / A. Golińska-Zach, P. Krawczyk-Szulc, J. Walusiak-Skorupa // *Med. Pr.* – 2011. – Vol. 62. – P. 517–526.
273. Gonzales-van Horn, S. R. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections / S. R. Gonzales-van Horn, J. D. Farrar // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2015. – Vol. 98, N 2. – P. 185–194.
274. Goodwin, R. D. A twin study of post-traumatic stress disorder symptoms and asthma / R. D. Goodwin, M. E. Fischer, J. Goldberg [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007 – Vol. 176 – P. 983–987.
275. Gounni, A. S. The high-affinity IgE receptor (FcεRI): a critical regulator of airway smooth muscle cells? / A. S. Gounni // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2006. – Sep., vol. 291(3). – P. L312–L321.
276. Graves, K. L. Hp: an inflammatory indicator in cardiovascular disease / K. L. Graves, D. J. Vigerust // *Future Cardiol.* – 2016. – Jul., vol. 12(4). – P. 471–481.
277. Green, R. H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R. H. Green, I. Pavord // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 665–667.
278. Guidelines for the management of work-related asthma / X. Baur, T. Sigsgaard, T. B. Aasen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39(3). – P. 529–545.
279. Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release / M. Arredouani, P. Matthijs, E. Van Hoeyveld [et al.] // *Immunology*. – 2003. – Vol.108. – P. 144–151.
280. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin / J. Guetta, M. Strauss, N. S. Levy [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Mar., vol. 191(1). – P. 48–53.
281. Haptoglobin polymorphism and infection / I. Kasvosve, M. M. Speeckaert, R. Speeckaert [et al.] // *Adv. Clin. Chem.* – 2010. – Vol. 50. – P. 23–46.

282. Hashimoto, S. Current treatment of severe asthma / S. Hashimoto, E. H. Bel // Clin. Exp. Allergy. – 2012. – Vol. 42(5). – P. 693–705.
283. Horn, S. R. G. Type I interferon regulates acute IL-5 and IL-13 expression in human memory CD4+ T cells / S. R. G. Horn, J. P. Huber, J. D. Farrar // Cytokine. – 2013. – Vol. 63, N 3. – P. 265–266.
284. Hotamisligil, G. S. Inflammation and Metabolic Disorders / G. S. Hotamisligil // Nature – 2006. – Vol. 444, N 5. – P. 860–867.
285. Hunter, C. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C. A. Hunter, S. A. Jones // Nature Immunology. – 2015. – Vol. 16, N 5. – P. 448–457.
286. ICAM-1 promotes the abnormal endothelial cell phenotype in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / J. Arthur Ataam, O. Mercier, L. Lamrani [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2019. – Sep., vol. 38(9). – P. 982–996.
287. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Asthma Research Program / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181. – P. 315–323.
288. IFN-stimulated Gene Expression, Type 2 Inflammation, and Endoplasmic Reticulum Stress in Asthma / N. R. Bhakta, S. A. Christenson, S. Nerella [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2018. – Vol. 197, N 3. – P. 313–324.
289. IL-17A induces autophagy and promotes microglial neuroinflammation through ATG5 and ATG7 in intracerebral hemorrhage / H. Shi, J. Wang, J. Wang [et al.] // J. of Neuroimmunol. – 2017. – Vol. 36, N 1. – P. 191–197.
290. IL-1 β mediates lung neutrophilia and IL-33 expression in a mouse model of viral-induced asthma exacerbation / I. Mahmutovic Persson, M. Menzel, S. Ramu [et al.] // Respir. Res. – 2018. – Vol. 19(1). – 16.
291. IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells / A. Camelo, G. Rosignoli, Y. Ohne [et al.] // Blood Adv. – 2017. – Vol. 30, N 10. – P. 577–589.

292. IL-5 and IL-5 receptor alpha polymorphisms are associated with atopic dermatitis in Koreans / J. H. Namkung, J. E. Lee, E. Kim [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 934–942.
293. IL-5 and thromboxane A2 receptor gene polymorphisms are associated with decreased pulmonary function in Korean children with atopic asthma / S. J. Hong, S. Y. Lee, H. B. Kim [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 758–763.
294. IL-5 Promoter Polymorphism Enhances IgE Responses to Staphylococcal Superantigens in Adult Asthmatics / P. Losol, S. H. Kim, E. K. Hwang [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2013. – Vol. 5(2). – P. 106–109.
295. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells / M. Akdis, J. Verhagen, A. Taylor [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199. – P. 1567–1575.
296. Immunologic studies of the mechanisms of occupational asthma caused by western red cedar / A. Frew, H. Chan, P. Dryden [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1993. – Vol. 92. – P. 466–478.
297. Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMExAllergy) / X. Baur, C. A. Akdis, L. T. Budnik [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74(10). – P. 1885–1897.
298. Impact of coping and socioeconomic factors on quality of life in adults with asthma / R. J. Adams, D. Wilson, B. J. Smith [et al.] // *Respirology*. – 2004. – Vol. 9, N 1. – P. 87–95.
299. Impaired airway epithelial cell responses from children with asthma to rhinoviral infection / A. Kicic, P. T. Stevens, E. N. Sutanto [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2016. – Vol. 46, N 11. – P. 1441–1455.
300. Inactivation of MTOR promotes autophagy-mediated epithelial injury in particulate matter-induced airway inflammation / Y. F. Wu, Z. Y. Li, L. L. Dong [et al.] // *Autophagy*. – 2020. – Mar., vol. 16(3). – P. 435–450.

301. Increased blood levels of cellular fibronectin in asthma: Relation to the asthma severity, inflammation, and prothrombotic blood alterations / S. Bazan-Socha, P. Kuczia, D. P. Potaczek [et al.] // *Respir Med.* – 2018. – Vol. 141. – P. 64–71.
302. Increased expression of upstream TH2-cytokines in a mouse model of viral-induced asthma exacerbation / I. Mahmutovic Persson, H. Akbarshahi, M. Menzel [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 14. – 52.
303. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolarlavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma / C. Irvin, I. Zafar, J. Good [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 134, N 5. – P. 1175–1186.
304. Increased nuclear suppressor of cytokine signaling 1 in asthmatic bronchial epithelium suppresses rhinovirus induction of innate interferons / V. Gielen, A. Sykes, J. Zhu [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 136, N 1. – P. 177–188.
305. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume / K. T. Palmer, R. M. McNeill Love, J. R. Poole [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Feb., vol. 27(2). – P. 366–373.
306. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum / J. L. Simpson, R. Scott, M. J. Boyle [et al.] // *Respirology.* – 2006. – Jan., vol. 1(1)1. – P. 54–61.
307. Inhaled dsRNA and rhinovirus evoke neutrophilic exacerbation and lung expression of thymic stromal lymphopoietin in allergic mice with established experimental asthma / I. Mahmutovic-Persson, H. Akbarshahi, N. W. Bartlett [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – P. 348–358.
308. Is specific IgE antibody analysis feasible for the diagnosis of methylenediphenyl diisocyanate-induced occupational asthma? / L. T. Budnik, A. M. Preisser, H. Permentier [et al.] // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2013. – Vol. 86. – P. 417–430.

309. Ivashkiv, L. B. Regulation of type I interferon responses / L. B. Ivashkiv, L. B. Donlin // *Nature Reviews Immunology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 36–49.
310. Jackson, D. J. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception / D. J. Jackson, J. E. Gern, R. F. Lemanske // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 137, N 3. – P. 659–665.
311. Jeon, S. H. Mechanisms underlying TGF- β 1-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis / S. H. Jeon, B. C. Chae, H. A. Kim // *J. Leukos. Biol.* – 2007. – Vol. 81(2). – P. 557–566.
312. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / M. Nguyen, H. Satoh, S. Favelyukis [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280. – P. 35361–35371.
313. Kaminsky, D. A. Systems biology approach for subtyping asthma; where do we stand now? / D. A. Kaminsky // *Current Opinion Pulmonary Medicine*. – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 17–22.
314. Kay, A. B. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma / A. B. Kay, S. Phipps, D. S. Robinson // *Trends. Immunol.* – 2004. – Vol. 25(9). – P. 477–482.
315. Kern, D. G. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid / D. G. Kern // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 144. – P. 1058–1064.
316. Klein, J. A. Airway inflammation in asthma: key players beyond the Th2 pathway / J. A. Klein // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 22, N 1. – P. 46–52.
317. Kmyta, V. -444 A/C Polymorphism in the leukotriene-C4 synthase gene in patients with bronchial asthma / V. Kmyta, N. Cherednichenko, L. Prystupa // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 52. – PA4221.
318. Kowalczyk, A. Usefulness of Measurement of Nitric Oxide in Exhaled Air in Diagnostics and Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma in Children and Adolescents / A. Kowalczyk, A. Krogulska // *Developmental period medicine*. – 2018. – Vol. 22, N 2. – P. 135–143.

319. Kuehn, B. M. Asthma Linked to Psychiatric Disorders / B. M. Kuehn // JAMA. – 2008 –Vol. 299, № 2. – P. 158–160.
320. Kuruvilla, M. E. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease / M. E. Kuruvilla, F. E. Lee, G. B. Lee // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2019. – Vol. 56, N 2. – P. 219–233.
321. Lee, H. C. Inducible expression of the proallergic cytokine thymic stromal lymphopoietin in airway epithelial cells is controlled by NFkB / H. C. Lee, S. F. Ziegler // PROC. Natl. Acad. Sci USA. – 2007. – Vol. 104, N 3. – P. 914–919.
322. Leiria, L. O. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation / L. O. Leiria, M. A. Martins, M. J. Saad // Metabolism. – 2015. – Vol. 64. – P. 172–181.
323. Longitudinal analysis of bronchodilator response in asthmatics and effect modification of age-related trends by genotype / J. E. Sordillo, M. McGeachie, S. M. Lutz [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2019. – Vol. 54. – P. 158–164.
324. Lugogo, N. L. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? / N. L. Lugogo, M. Kraft, A. E. Dixon // J. Appl. Physiol. – 2010. – Vol. 108. – P. 729–734.
325. Lummus, Z. L. Pathogenesis and disease mechanisms of occupational asthma / Z. L. Lummus, A. V. Wisnewski, D. I. Bernstein // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2011. – Nov. vol. 31(4). – P. 699–716.
326. Lv, G. Silencing ICAM-1 reduces the adhesion of vascular endothelial cells in mice with immunologic contact urticaria / G. Lv, J. Fan // Gene. – 2020. – Nov. 15, vol. 760. – 144965.
327. MacKellar, M. Role of Haptoglobin in Health and Disease: A Focus on Diabetes / M. MacKellar, D. J. Vigerust // Clin. Diabetes. – 2016. – Jul., vol. 34(3). – P. 148–157.
328. Malo, J. L. Asthma in the Workplace / J. L. Malo, M. Chan-Yeung, D. I. Bernstein. – 4 th ed. – Boca Raton, FL : CRC Press, 2013. – 454 p.

329. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. // *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2. – P. 235-54.
330. March, M. E. The genetics of asthma and allergic disorders / M. E. March, P. M. Sleiman, H. Hakonarson // *Discov. Med.* – 2011. – Vol. 11(56). – P. 35–45.
331. Massingham, K. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids / K. Massingham, S. Fox, A. Smaldone // *Journal of Pediatric Health Care*. – 2014. – Vol. 28, N 1. – P. 51–62.
332. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma / C. K. Rhee, H. K. Yoon, K. H. Yoo [et al.] // *COPD*. – 2014. – Vol. 11, N 2. – P. 163–170.
333. Merget, R. Metabisulphite-induced occupational asthma in a radiographer / R. Merget, M. Korn // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Feb., vol. 25(2). – P. 386–388.
334. MMP9 polymorphisms and breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Genetics Study / A. Beeghly-Fadiel, Wei Lu, Xiao–Ou Shu [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Apr., vol. 126(2). – P. 507–513.
335. Mohamed, N. R. Analysis of induced sputum in patients with bronchial asthma / N. R. Mohamed, E. A. A. Ghany, K. M. Othman // *Egypt. J. Chest. Dis. Tub.* – 2014. – Vol. 63(1). – P. 21–27.
336. Moscato, G. Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far? / G. Moscato, J. L. Malo, D. Bernstein // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21(5). – P. 879–885.
337. Muñoz, X. Occupational asthma related to aescin inhalation / X. Muñoz, M. Culebras, M. J. Cruz [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 96. – P. 494–496.
338. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset / F. Holguin, E. R. Bleeker, W. W. Busse [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, N 6. – P. 1486–1493.

339. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response / E. D. Telenga, S. W. Tideman, H. A. M. Kerstjens [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67(8). – P. 1060–1068.
340. O'Brien, E. M. Pro-inflammatory polarization primes Macrophages to transition into a distinct M2-like phenotype in response to IL-4 / E. M. O'Brien, K. L. Spiller // *J. Leukoc. Biol.* – 2022. – Vol. 111(5). – P. 989–1000.
341. Occupational asthma / C. E. Mapp, P. Boschetto, P. Maestrelli [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172(3). – P. 280–305.
342. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium / J. D. Bardy, J. L. Malo, P. Séguin [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 135. – P. 1033–1038.
343. Occupational asthma and rhinitis caused by cyanoacrylate-based eyelash extension glues / I. Lindström, H. Suojalehto, M.-L. Henriks-Eckerman [et al.] // *Occup. Med.* – 2013. – Vol. 63. – P. 294–297.
344. Occupational asthma caused by acrylates in optical laboratory technicians / S. Quirce, P. Barranco, M. Fernández-Nieto [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 78–79.
345. Occupational asthma caused by metal arc welding of iron / X. Muñoz, M. J. Cruz, A. Freixa [et al.] // *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* – 2009. – Vol. 78. – P. 455–459.
346. Occupational asthma caused by sculptured nails containing methacrylates / R. Sauni, P. Kauppi, K. Alanko [et al.] // *Am. J. Ind. Med.* – 2008. – Vol. 51. – P. 968–974.
347. Occupational asthma caused by sensitization to a cleaning product containing triclosan / G. I. Walters, A. S. Robertson, V. C. Moore [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 118. – P. 370–371.
348. Occupational asthma caused by stainless steel welding fumes: a clinical study / T. Hannu, R. Piipari, M. Tuppurainen [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Jan., vol. 29(1). – P. 85–90.

349. Occupational asthma due to chromium and nickel salts / M. Fernández-Nieto, S. Quirce, J. Carnés [et al.] // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2006. – Vol. 79. – P. 483–486.
350. Occupational asthma due to colistin in a pharmaceutical worker / S. Gómez-Ollés, F. Madrid-San Martín, M. J. Cruz [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 1200–1202.
351. Occupational asthma due to colophony in a violin player / S. Hanon, R. Rongé, M. Potvin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2014. – Vol. 2. – P. 624–625.
352. Occupational asthma from tafenoquine in the pharmaceutical industry: Implications for QSAR / J. Cannon, B. Fitzgerald, M. Seed [et al.] // *Occup. Med.* – 2015. – Vol. 65. – P. 256–258.
353. Occupational asthma in antibiotic manufacturing workers: Case reports and systematic review / S. Díaz Angulo, J. Szram, J. Welch [et al.]. – Text : electronic // *J. Allergy.* – 2011. – Vol. 2011. – 365683. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21603168/> (date of access: 09.12.2022).
354. Occupational asthma in France: a 1 yr report of the Observatoire National de Asthmes Professionnels projet / M. C. Kopferschmitt-Kubler, J. Ameille, E. Popin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 84–89.
355. Occupational endotoxin exposure in association with atopic sensitization and respiratory health in adults: Results of a 5-year follow-up / Elisabeth A. J. Spierenburg, Lidwien A. M. Smit, Esmeralda J. M. Krop [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(12). – e0189097.
356. Occupational rhinitis and asthma due to ranitidine / A. Henriquez-Santana, S. B. Bermejo, J. Ruiz-Hornillos [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 117. – P. 88–89.
357. Organic dust augments nucleotide-binding oligomerization domain (NOD2) expression via an NF- κ B pathway to negatively regulate inflammatory responses / J. A. Poole, T. Kielian, T. A. Wyatt [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2011. – Sep., vol. 301(3). – P. L296–L306.

358. Patel, G. B. Comorbidities associated with severe asthma / G. B. Patel, A. T. Peters // *J. Precis. Respir. Med.* – 2019. – Vol. 2, N 1. – P. 5–9.
359. Performance of the SF-36 health survey in screening for depressive and anxiety disorders in an elderly female Swedish population / E. Silveira, C. Taft, V. Sundh [et al.] // *Qual Life Res.* – 2005. – Vol. 14(5). – P. 1263–1274.
360. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or intractable asthma / M. Schatz, J. W. Hsu, R. S. Zeiger [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, N 6. – P. 1549–1556.
361. Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy / M. Kabesch, M. Depner, I. Dahmen [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62. – P. 423–428.
362. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma / C. Bachert, N. Zhang, G. Holtappels [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, N 5. – P. 962–968.
363. Price, D. Asthma control and management in 8,000 European patients: the Recognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey / D. Price // *Primary Care Respiratory Medicine.* – 2014. – N 24. – P. 140–149.
364. Prick testing with chemicals in the diagnosis of occupational contact urticaria and respiratory diseases / E. Helaskoski, H. Suojalehto, O. Kuuliala [et al.] // *Contact Dermat.* – 2015. – Vol. 72. – P. 20–32.
365. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation / J. V. Fahy, K. W. Kim, J. Liu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1995. – Vol. 95. – P. 843–852.
366. Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2 / H. Kouzaki, S. M. O'Grady, C. B. Lawrence [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183, N 2. – P. 1427–1434.
367. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function / K. T. Uysal, S. M. Wiesbrock, M. W. Marino [et al.] // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 610–614.

368. Putman-Casdorph, H. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Anxiety, and Depression: State of the Science / H. Putman-Casdorph, S. McCrone // *Heart Lung*. – 2009 – Vol. 38. – P. 34–47.
369. Quaye, I. K. Haptoglobin, inflammation and disease / I. K. Quaye // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Aug., vol. 102(8). – P. 735–742.
370. Ravindran, C. Asthma phenotypes / C. Ravindran // *Medicine*. – 2012. – Vol. 22. – P. 367–369.
371. Repeat organic dust exposure-induced monocyte inflammation is associated with protein kinase C activity / J. A. Poole, T. A. Wyatt, S. G. Von Essen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Aug., vol. 120(2). – P. 366–373.
372. Repeated exposure to organic material alters inflammatory and physiological airway responses / B. M. Sundblad, I. von Scheele, L. Palmberg [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Jul., vol. 34(1). – P. 80–88.
373. Repetitive organic dust exposure in vitro impairs macrophage differentiation and function / J. A. Poole, N. E. Alexis, C. Parks [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Aug., vol. 122(2). – P. 375–382.
374. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications / D. Robinson, M. Humbert, R. Buhl [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2017. – Vol. 47, N 2 – P. 161–175.
375. Ricarova, B. Occupational asthma and rhinitis – 12 years experience in the czech Republic / B. Ricarova, J. Lebedova, T. Navratil // *Abstracts 19th ERS Annual Congress (Austria sept. 12–16)*. – Vienna, 2009. – Abstr. 1028.
376. Robitaille, C. Occupational asthma after exposure to ortho-phthalaldehyde (OPA) / C. Robitaille, L. P. Boulet. – Text : electronic // *Occup. Environ. Med.* – 2015. – May, vol. 72. – 381. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780032/> (date of access: 09.12.2022).
377. Role for NLRP3 Inflammasome-mediated, IL-1beta-dependent responses in severe, steroid-resistant asthma / R. Y. Kim, J. W. Pinkerton, A. T. Essilfie [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196. – P. 283–297.

378. Role of porcine serum haptoglobin in the host-parasite relationship of *Taenia solium* cysticercosis / J. Navarrete-Perea, Y. Toledano-Magaña, P. De la Torre [et al.] // *Mol. Biochem. Parasitol.* – 2016. – Jun., vol. 207(2). – P. 61–67.
379. Role of viral coinfections in asthma development / M. L. Garcia-Garcia, C. Calvo, S. Ruiz [et al.] // *PLoSOne.* – 2017. – Vol. 12, N 12. – 189083.
380. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma / W. W. Busse, R. Katial, D. Gossage [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 1237–1244.
381. Sastre, J. Pathogenesis of occupational asthma / J. Sastre, O. Vandespas, H. S. Park // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Aug., vol. 22(2). – P. 364–367.
382. Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study / M. Monadi, A. Firouzjahi, A. Hosseini [et al.] // *Caspian J. Intern. Med.* – 2016. – Winter, vol. 7(1). – P. 37–42.
383. Serum high-sensitivity C-reactive protein can be an airway inflammation predictor in bronchial asthma / T. Shimoda, Y. Obase, R. Kishikawa [et al.] // *Allergy Asthma PROC.* – 2015. – Vol. 36. – P. e23–e28.
384. Severe asthma and quality of life / E. Hossny, L. Caraballo, T. Casale [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2017. – Vol. 10, N 1. – 28.
385. Severe Occupational Asthma: Insights from a Multicenter European Cohort / O. Vandensplass, J. Godet, L. Hurdubaea [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7(7). – P. 2309.e4–2318.e4.
386. Sigari, N. Correlation between hs-CRP and asthma control indices / N. Sigari, H. Ghasri // *Tanaffos.* – 2013. – Vol. 12. – P. 44–48.
387. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability / C. Newby, L. G. Heaney, A. Menzies-Gow [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 7. – e102987.

388. Sudan red dye: A new agent causing type-2 occupational asthma / D. Clofent, M. de Homdedeu, M. Muñoz-Esquerre [et al.]. – Text : electronic // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 16. – 7. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021623/> (date of access: 09.12.2022).
389. T cell-mediated induction of thymic stromal lymphopoietin in differentiated human primary bronchial epithelial cells / C. C. K. Hui, D. M. Murphy, H. Neighbour [et al.] // *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 44. – P. 953–964.
390. Tarlo, S. M. Impact of Identification of Clinical Phenotypes in Occupational Asthma / S. M. Tarlo, S. Quirce // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8(10). – P. 3277–3282.
391. Tarlo, S.M. Occupational asthma / S.M. Tarlo, C. N. Lemiere // *Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 640–649.
392. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma / W. Al-Ramli, D. Préfontaine, F. Chouiali [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2009. – Vol. 123(5). – P. 1185–1187.
393. Th-2 cells in health and disease / T. Nakayama, K. Hirahara, A. Onodera [et al.] // *Annual Review of Immunology.* – 2017. – Vol. 35. – P. 53–84.
394. Th2 inflammatory response via natural killer T cells in a murine model of allergic asthma / Y. P. Chen, J. H. Zhang, C. Q. Li [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* – 2015. – Vol. 8, N 9. – P. 15403–15412.
395. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma / P. Jousilahti, V. Salomaa, K. Hakala [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 381–385.
396. The bronchial circulation—worth a closer look: a review of the relationship between the bronchial vasculature and airway inflammation / A. McCullagh, M. Rosenthal, A. Wanner [et al.] // *J. Pediatric pulmonology.* – 2010. – Vol. 45(1). – P. 1–13.
397. The clinical features of overlap between COPD and asthma / M. Hardin, E. K. Silverman, R. G. Barr [et al.] // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12, N 1. – 127.

398. The effect of BclII polymorphism of NR3C1 gene on asthma phenotypes in Egyptian children / H. M. Osman, K. A. Abd El-kader Moustafa, N. M. Riad [et al.] // *Egypt. J. Pediatr. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 18(2). – P. 71–77.
399. The impact of asthma on quality of life and anxiety: a pilot study / A. Geraldo José Cunha, A. Zbonik Mendes, F. Dias Wanderley de Carvalho [et al.] // *J. Asthma.* – 2019. – Vol. 56, N 6. – P. 680–685.
400. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients / H. A. Wijnhoven, D. M. Kriegsman, A. E. Hesselink [et al.] // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97, N 5. – P. 468–475.
401. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement / P. D. Blanc, I. Annesi-Maesano, J. R. Balmes [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 199(11). – P. 1312–1334.
402. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations / M. R. Edwards, R. P. Walton, D. J. Jackson [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, N 1. – P. 50–63.
403. The prevalence of severe refractory asthma / P. W. Hekking, R. R. Wener, M. Amelink [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135(4). – P. 896–902.
404. The toxicity of constituents of cedar and pine woods to pulmonary epithelium / G. H. Ayars, L. C. Altman, C. E. Frazier [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1989. – Vol. 83. – P. 610–618.
405. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) secretion from human nasal epithelium is a function of TSLP genotype / C. C. K. Hui, A. Yu, D. Heroux [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 993–999.
406. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in aspirin-exacerbated respiratory disease / K. M. Buchheit, K. N. Cahill, H. R. Katz [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, N 5. – P. 1566–1576.

407. Thymic stromal lymphopoietin receptor-mediated IL-6 and CC/CXC chemokines expression in human airway smooth muscle cells: role of MAPKs (ERK1/2, p38, and JNK) and STAT3 pathways / L. Shan, N. S. Redhu, A. Saleh [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, N 12. – P. 134–143.
408. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data / W. Wu, E. Bleeker, W. Moore [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 133. – P. 1280–1288.
409. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel [et al.] // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67(7). – P. 835–46.
410. Utilizing predictive inflammatory markers for guiding the use of biologicals in severe asthma / M. Runnstrom, H. Pitner, J. Xu [et al.] // *J. Inflamm. Res.* – 2022. – Vol. 15. – P. 241–249.
411. Vandenplas, O. Diagnosing occupational asthma / O. Vandenplas, H. Suojalehto, P. Cullinan // *Clin. Exp. Allergy.* – 2017. – Vol.47. – P. 6–18.
412. Variability of FEV_i and PEF using four different logging lung function meters / V. Moore, N. Parsons, M. Jaakkola [et al.] // Abstracts 19th ERS Annual Congress (Austria sept. 12–16). – Vienna, 2009. – Abstr. PI051.
413. Vascular endothelial growth factor overexpression in induced sputum of children with bronchial asthma / E. Hossny, H. El–Awady, S. Bakr [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology.* – 2009. – Vol. 20(1). – P. 89–96.
414. Vicente, C. T. Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma / C. T. Vicente, J. A. Revez, M. A. R. Ferreira // *Clin Transl Immunol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 165.
415. Von Schéele, I. Interactions between alveolar epithelial cells and neutrophils under pro-inflammatory conditions / I. Von Schéele, K. Larsson, L. Palmberg // *Eur. Clin. Respir. J.* – 2014. – Sep. 25. – 1.
416. Weller, P. Functions of tissue-resident eosinophils / P. Weller, L. Spencer // *Nature Reviews Immunology.* – 2017. – Vol. 17, N 12. – P. 746–760.

417. Wen, T. The Regulatory Function of Eosinophils / T. Wen, M. E. Rothenberg // *Microbiol. Spectr.* – 2016. – Oct., vol. 4(5). – 10.1128.
418. Wenzel, S. Severe asthma: characteristics to phenotypes to endotypes / S. Wenzel // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, N 5. – P. 650–658.
419. Wenzel, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S. E. Wenzel // *Nature Medicine.* – 2012. – Vol. 18(5). – P. 716–725.
420. Willis-Owen, S. A. G. The genetics and genomics of asthma / S. A. G. Willis-Owen, W. O. C. Cookson, M. F. Moffatt // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 19. – P. 223–246.
421. Wisnewski, A. V. Pro/Con debate: Is occupational asthma induced by isocyanates an immunoglobulin E-mediated disease? / A. V. Wisnewski, M. Jones // *Clin. Exp. Allergy.* – 2010. – Aug., vol. 40(8). – P. 1155–1162.
422. Work, obesity, and occupational safety and health / P. A. Schulte, G. R. Wagner, A. Ostry [et al.] // *American Journal of Public Health.* – 2007. – Vol. 97, N 3. – P. 428–436.
423. Workplace-specific challenges as a contribution to the diagnosis of occupational asthma / J. P. Rioux, J. L. Malo, J. L'Archevêque [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Oct., vol. 32(4). – P. 997–1003.
424. Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214. – P. 199–210.
425. Zhu, J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production / J. Zhu // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 75, N 1. – P. 14–24.