

Рабочая группа Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR)

Клинические рекомендации по профессиональной астме

Опубликовано в Arch. Bronconeumol. 2006; 42 (9): 457–474.

Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)

Guidelines for occupational asthma

Профессиональная астма (ПА) — наиболее распространенное профессиональное заболевание в индустриальных странах. Установлено, что около 15 % случаев астмы у взрослых имеют профессиональное происхождение. Точный диагноз и раннее лечение являются ключевыми факторами, влияющими на прогноз заболевания и социально-экономические последствия. Пациент, страдающий ПА, — не единственный, кто подвергается воздействию неблагоприятных факторов на рабочем месте. Изменения условий труда могут предотвратить появление других случаев заболевания, что выгодно как с точки зрения здоровья работников, так и с экономической точки зрения в рамках отдельной компании и общества в целом.

Учитывая повсеместную важность проблемы ПА, научный комитет Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) создал группу высококвалифицированных профессионалов из рабочей группы SEPAR по профессиональным респираторным заболеваниям и астме под руководством д-ра *Ramon Orriols Martinez* для подготовки этих клинических рекомендаций, которые призваны дать четкие и краткие советы по диагностике и ведению больных с предполагаемой ПА.

Определение

ПА — заболевание, характеризующееся обратимой обструкцией и / или гиперреактивностью дыхательных путей, обусловленными воздействием факторов, в большей степени связанных с рабочим местом, чем с другими условиями окружающей среды [1–4].

Классификация

В соответствии с патогенезом выделяют следующие типы ПА [1–4].

1. *Иммунологическая ПА, или ПА, связанная с гиперчувствительностью.* При этом необходим промежуток времени для развития сенсибилизации к этиологическому фактору, и, следовательно, должен быть латентный период между воздействием этого фактора и появлением симптомов заболевания. В соответствии с этиологическими факто-

рами выделяют следующие подтипы иммунологической ПА:

- иммунологическая ПА, вызванная высокомолекулярными соединениями. При этом задействованы иммунологические механизмы, включая иммуноглобулин E (IgE);
 - иммунологическая ПА, вызванная низкомолекулярными соединениями. В этих случаях нет четкого подтверждения участия IgE.
2. *Неиммунологическая ПА, или ПА, индуцированная ирритантами.* Этот тип ПА является результатом раздражения или токсического поражения дыхательных путей. Выделяют 2 подтипа:
 - синдром реактивной дисфункции дыхательных путей (СРДДП), который вызывается однократными или повторными воздействиями высоких доз ирритантов. Начало такой ПА, как правило, связано с конкретным воздействием. Также известно, что такая ПА не имеет латентного периода и симптомы развиваются в течение 24 ч от момента воздействия;
 - ПА, вызванная низкими дозами ирритантов. Она развивается после повторных контактов с низкими дозами этиологического фактора. Это состояние широко обсуждается в мире [3–5].
 3. *Другие варианты ПА.* Эта категория включает ПА с особыми характеристиками:
 - астмаподобные нарушения обусловлены растительной пылью (зерно, хлопок и другие текстильные волокна) и пылью животного происхождения (животные, содержащиеся в неволе);
 - "алюминиевая" астма у рабочих, занятых в производстве алюминия.

Причины

Более 300 веществ участвуют в развитии ПА (табл. 1–3). Полный перечень их можно найти в опубликованных в периодике статьях и обзорах [6–13] и в Интернете [14–16].

Распространенность

Существующие сегодня в медицинской литературе данные по распространенности и частоте ПА во многом противоречивы. Причиной разногласий яв-

Таблица 1
Высокомолекулярные соединения, вызывающие иммунологическую ПА

Вид	Вещество	Продукт, профессия, производство
Злаки	Пшеница, ячмень, рожь, овес, кукуруза, семена подсолнечника, соя и т. д.	Хлебные магазины, пекарни, кондитерские, мельницы, транспорт, сельское хозяйство
Цветы	Подсолнухи, декоративные цветы и т. д.	Флористы, работники теплиц, садовники
Семена, зерна	Кофе, касторовое растение, горох, рожковое дерево, соя, кунжут, фенхель и т. д.	Производство масел, обработка пищевых продуктов, пекарни, мясоперерабатывающее производство и т. д.
Резина	Акации, трагакант, гуар, гуттаперча, гуммиарабик и т. д.	Печатное производство, резиновая промышленность, стоматологи-гигиенисты и т. д.
Ферменты	Bacillus subtilis, трипсин, папаин, пепсин, амилаза	Пекарни, фармацевтическая, пластмассовая промышленность, производство моющих средств и т. д.
Грибы	Aspergillus, Cladosporium, Trichoderma и т. д.	Пекарни, сельское хозяйство, домашнее хозяйство, уборщики, работники лесопилок и т. д.
Животные	Крысы, морские свинки, кролики и т. д.	Лабораторные работники
	Коровы, свиньи, куры, яйца, лактальбумин, казеин и т. д.	Фермеры, молочная промышленность, мясники, кондитерские, дубление кож и т. д.
	Жуки, саранча, тараканы, сверчки, мухи, бабочки, шелкопряд и т. д.	Музеи, лаборатории, рыбоводство, сельское хозяйство, косметика, энтомология, шелководческие фермы и т. д.
	Ракообразные, моллюски, рыба, кораллы и т. д.	Рыбаки, рыбные фермы, производство кормов, кораллов, выращивание жемчуга
Другие	Латекс, клещи домашней пыли, хна	Работники здравоохранения, производство перчаток, презервативов и т. д., контакт с зерном, парикмахеры

Таблица 2
Низкомолекулярные соединения, вызывающие иммунологическую ПА

Вид	Вещество	Продукт, профессия, производство
Диизоцианаты	Толуол, метилен, гексаметилен изоцианат	Полиуретан, лаки для пластика, изоляционные материалы, краски-спреи
Кислые ангидриды	Фталевая кислота, тримеллитовый ангидрид, тетра-хлорофталева кислота, пиромеллитовый диангидрид	Пластмассы и резина, клей, химическая промышленность, огнетушители
Металлы	Соли платины, сульфат кобальта, сульфат и другие соли хрома, дихромат калия, карбид вольфрама	Очистка платины, полировщики, краски, содержащие серебро и хром, дубильные вещества, наждак
Антибиотики	Пенициллин, спирамицин, тетрациклин	Фармацевтическая промышленность
Амины	Пиперазин, этаноламин, диметилпроноламин, этилендиамин, алифатические амины, аминоктанолламин, гексаметилентетрамин	Химическая промышленность, краски-спреи, лыжная промышленность, полировки, фотография, резина, кабели, пайка
Дерево	Красный кедр, канифоль	Деревообделочники, электронщики, занимающиеся пайкой
Смешанные факторы	Глютаральдегид, персульфаты, цианоакрилаты, метилметакрилаты, полиэтилен, хлорамин, полипропилен	Уход за больными, эндоскопия, парикмахеры, ортопедия, клеи, бумажная упаковка, пластиковые пакеты, стерилизаторы в пищевой и фармацевтической промышленности

Таблица 3
Факторы, вызывающие неиммунологическую ПА

Вид	Вещество	Продукт, профессия, производство
Отбеливатели	Хлор	Уборочные работы, производство бумаги, очистные сооружения, производство отбеливателей и т. д.
Дым	Продукты горения	Экстренные службы
Газы	Продукты, образующиеся при гальванизации металлов	Работы с металлами
Другие продукты	Резина, хлористоводородная кислота, гидрохлорид натрия, уксусная кислота	Химическая промышленность, уборочные работы, медицинская промышленность

ляются различия в дизайне эпидемиологических исследований, определениях ПА, обследуемых популяциях и странах, где выполнялись исследования, что затрудняет сопоставление. Некоторые данные можно найти в недавно опубликованном обзоре [4]. Сообщается, что от 4 до 58 % всех случаев астмы могут иметь профессиональный генез. Недавний обзор

литературы установил среднюю распространенность ПА как 15 % [17]. Иммунологическая ПА, вызванная высокомолекулярными веществами, является наиболее частой формой. Распространенность заболевания варьирует в зависимости от причинного фактора и может составлять 4–12 % у сотрудников лабораторий, работающих с животными, 79 % у работников

пекарен и 1–7 % у работников здравоохранения, подвергающихся воздействию латекса [18]. Распространенность ПА, вызванной сенсibilизацией к низкомолекулярным соединениям, менее изучена, хотя некоторые авторы приводят цифру около 40 % от всех случаев ПА [7]. Наиболее часто в промышленных странах причиной болезни являются изоцианаты, вызывающие астму у 2–10 % рабочих [7]. В Британской Колумбии, Канаде, где очень распространена деревообрабатывающая промышленность, чаще всего причинами ПА является кедровая древесина (10 % рабочих) [19]. Другие вещества, такие как глутаральдегид, моющие средства и персульфаты, становятся этиологическими факторами болезни у рабочих медикоиндустриальной промышленности, в производстве моющих средств и в парикмахерских [20–22]. СРДП выявляется у 36 % больных, направленных на госпитализацию для установления диагноза астмы [23–26]. Кроме того, 11–15 % всех случаев ПА обусловлены ирритантами [27–29].

Установить точную частоту ПА можно, используя регистры. Такие программы разработаны во многих странах. В Испании согласно регистру, который ведется с 2002 г. в Астурии, Каталонии и Наварре, частота ПА составляет соответственно 48,4; 77,2 и 75,8 случаев на 1 млн жителей в год. Учитывая, что такие регистры начаты недавно, сравнения с частотой в 92 или 22 случая на 1 млн жителей в год, полученной соответственно из регистров Канады [19] и Великобритании [30], следует делать с осторожностью. Данные о распространенности и частоте ПА в различных странах приведены в одной из последних статей [4].

Патогенез

Генетическая предрасположенность. Атопия является фактором риска для развития астмы, индуцированной высокомолекулярными соединениями [31]. Например, ПА у работников здравоохранения, контактирующих с латексом, возникает чаще среди лиц с атопией, чем неатопиков [32]. То же самое относится к сотрудникам лабораторий, работающим с животными или синтетическими моющими средствами [18]. Фенотип больных с ПА, по-видимому, является результатом вовлечения генов основного комплекса гистосовместимости в хромосоме бр, кодирующих молекулы II класса человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [4]. Для изоцианатов описана взаимосвязь между этим заболеванием и аллелью HLA-DQBQ0503 и протективной ролью аллели HLA-DBQ0501. Маркером предрасположенности является замещение аспартатного остатка в позиции 57 гена HLA-DBQ [33]. При астме, вызванной красным кедром, наблюдается увеличение аллелей HLA-DQBI*0603 и HLA-DQBI*0302 и уменьшение аллелей DQBI*050134 [34]. Другие авторы подтверждают, что аллели II класса HLA вносят определенный вклад в предрасположенность к астме, вызванной низкомолекулярными соединениями [35]. Однако

для разработки профилактических рекомендаций данных пока недостаточно. Гены глутатиона-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы также участвуют в патогенезе ПА, особенно вызванной воздействием изоцианатов [4].

Этиологические факторы. К высокомолекулярным соединениям, способным вызывать сенсibilизацию, относятся белки, которые являются полными антигенами [36]. Кроме того, некоторые белки обладают ферментной активностью, облегчающей пенетрацию антигена [37]. В противоположность аллергенным белкам низкомолекулярные соединения, провоцирующие ПА, обычно являются неполными антигенами (гаптенами) и для запуска иммунного ответа должны соединяться с другими молекулами [36]. Эти вещества характеризуются высокой реактогенностью и могут связываться с определенными участками белковых молекул в дыхательных путях [38]. Вероятно, при СРДП патогенез болезни зависит от степени ирритативной активности вещества [8].

Тип воздействия. В развитии ПА, вызванной веществами, действующими через IgE-опосредованные механизмы, каковыми являются большинство высокомолекулярных и некоторые низкомолекулярные (соли платины и кислые ангидриды) соединения, определяющее значение имеет уровень воздействия [39, 40]. Риск развития ПА максимален через год воздействия и в случаях, когда картина профессионального риноконъюнктивита появляется раньше бронхиальных симптомов [4]. Существуют также доказательства в пользу взаимодействия ирританта и сенсibilизирующего фактора. Так, курение связано с повышением сенсibilизации к тетрахлорофталевому ангидриду и солям платины [41], а воздействие озона может облегчать развитие бронхиальной гиперреактивности к гексахлороплатинату [42]. Кроме самого этиологического фактора, важным моментом в развитии СРДП является интенсивность воздействия [8].

Патофизиология

Типы ПА в соответствии с механизмами и основными характеристиками представлены в табл. 4.

IgE-зависимые механизмы. Большинство высокомолекулярных соединений, вызывающих ПА, представляют собой белки или гликопротеины животного либо растительного происхождения, которые действуют через IgE-опосредованные механизмы. Они являются полными антигенами и стимулируют выработку IgE. Тем не менее некоторые низкомолекулярные вещества (например, кислые ангидриды и соли платины) обладают свойствами гаптенных и соединяются с белком-носителем, образуя гаптен-белковый комплекс, который также стимулирует синтез IgE. При вдыхании этих веществ они связываются со специфическим IgE, находящимся на поверхности тучных клеток и базофилов, запуская последовательность клеточных реакций, что ведет к высвобождению и синтезу медиаторов и миграции и активации

Типы ПА в соответствии с механизмами и основными характеристиками

Характеристики	Иммунологическая ПА		Неиммунологическая ПА
	IgE-опосредованная	Не-IgE-опосредованная	СРДП
Клинические:			
Период между началом воздействия и симптомами (латентный период)	Длительный	Более короткий	Короткий (< 24 ч)
Типичный результат бронхопровокационного теста	Немедленный, двухфазный	Поздний, двухфазный, атипичный	Не установлен
Эпидемиологические:			
Преобладание в популяции, подвергающейся воздействию	< 5 %	> 5 %	Неизвестно
Предрасполагающие факторы	Атопия, курение	Не определены	Не определены
Гистопатологические:			
Десквамация эпителия	++	++	+++
Субэпителиальный фиброз	++	++	+++
Утолщение базальной мембраны	++	++	++
Эозинофилы	+++	+++	+/-
Лимфоциты	++	++	+/-

воспалительных клеток, формирующих воспалительную реакцию в дыхательных путях, характерную для астмы [36].

IgE-независимые механизмы. Большинство низкомолекулярных соединений, вызывающих ПА, действуют через механизмы, которые, вероятно, являются иммунными, но не включают IgE [36]. Специфические IgG- и IgG4-антитела, по-видимому, в большей степени связаны с уровнем воздействия, чем с заболеванием как таковым [43]. Возможно, что в этих случаях задействована клеточная гиперчувствительность, или гиперчувствительность замедленного типа [44]. CD4-лимфоциты играют поддерживающую роль в продукции IgE за счет В-лимфоцитов и могут также индуцировать воспаление через секрецию ИЛ-5. ИЛ-5 является мощным стимулятором и активатором эозинофилов и основным цитокином, участвующим в миграции и активации эозинофилов во время отсроченной астматической реакции [45]. Повышение числа активированных Т-лимфоцитов (которые экспрессируют рецептор для ИЛ-2), активированных эозинофилов и тучных клеток обнаружено в бронхобиоптатах больных ПА, вызванной низкомолекулярными соединениями [46, 47].

Кроме того, эти соединения могут вызывать неиммунологические провоспалительные эффекты. Если они связывают глутатион, то вызывают дефицит внутриклеточного глутатиона, что снижает антиоксидантную защиту [48]. Воздействие изоцианатов связано с повышением внутриклеточной концентрации пероксида [49]. Повреждение клеток слизистой оболочки бронхов в результате такого процесса может усилить или инициировать реакцию на низкомолекулярные соединения.

Раздражение или токсичность. Механизмы, лежащие в основе СРДП, заслуживают отдельного внимания [8]. После первоначального массивного повреждения эпителия, по-видимому, происходит

прямая активация сенсорных нервов, что запускает неврогенное воспаление. Это не только вызывает изменения сосудистой проницаемости, но и усиливает секрецию слизи, что тоже поддерживает хроническое воспаление, обнаруживаемое в биопсийном материале. В процессе репарации воспаление разрешается, восстанавливаются эпителий и целостность сосудов, подавляется нейрональная активность. Однако полное восстановление достигается не всегда, и могут сохраняться последствия воспалительного ответа в форме гиперреактивности и бронхиальной обструкции.

Диагностика и лечение иммунологической ПА

Диагноз иммунологической ПА состоит из нескольких этапов (см. рисунок) [40, 50].

Анамнез

Для постановки диагноза ПА обязателен сбор анамнеза. Следует расспросить пациента не только о бронхиальных симптомах, но и о симптомах, касающихся носа, глаз, кожи и верхних дыхательных путей. Эти признаки часто предшествуют появлению астмы, особенно при контакте с высокомолекулярными антигенами. Симптомы заболевания обычно появляются после латентного периода, продолжительность которого очень вариабельна — от нескольких недель до многих лет. Таким образом, диагноз ПА не должен отвергаться у рабочего, выполнявшего те же самые обязанности в течение многих лет до появления заболевания. Внезапное начало астмы у взрослого без респираторных или аллергических заболеваний в анамнезе является поводом заподозрить ПА. Важно проследить связь бессимптомного периода с отсутствием воздействия, а появления признаков заболевания — с наличием такого воздействия. Иногда пациент сам сообщает о появлении симптомов черз

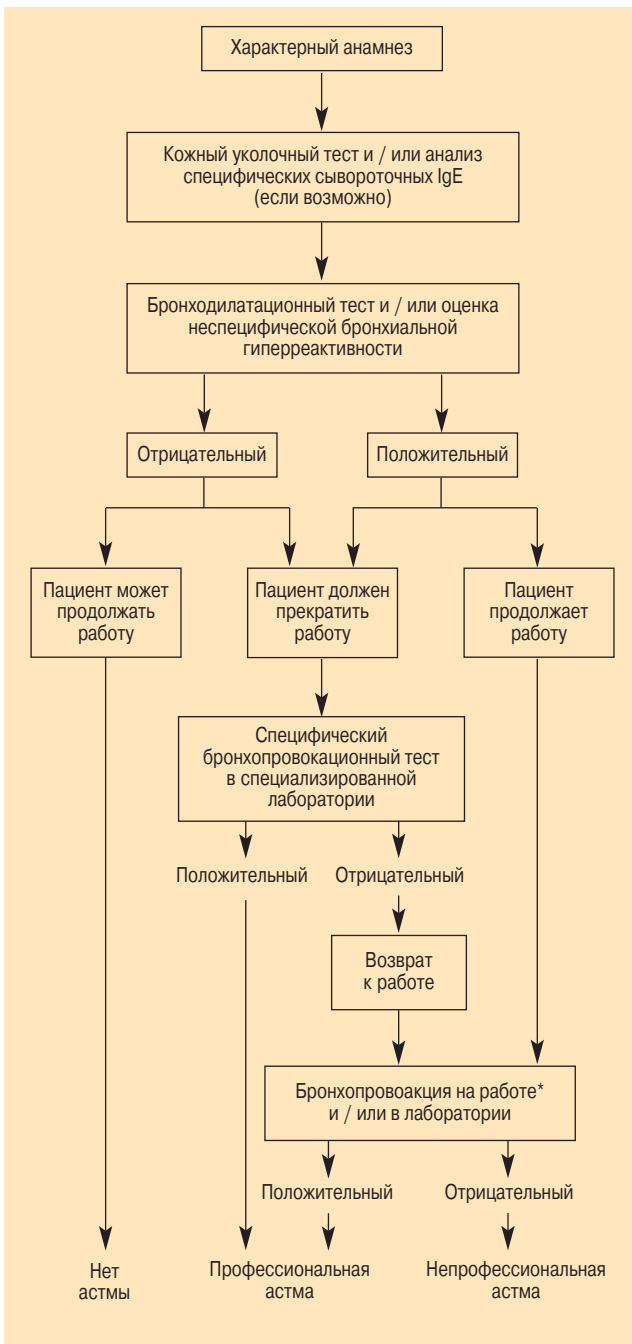


Рисунок. Диагностический алгоритм для иммунологической профессиональной астмы

Примечание: * — может потребоваться количественная оценка воздействия.

несколько минут после воздействия этиологического фактора. В других случаях болезненные проявления возникают по вечерам или только ночью, при этом вряд ли пациент сопоставит их со своей дневной активностью. В целом, улучшение наблюдается по выходным дням или по время отпуска, но не всегда. Фактически эта взаимосвязь чаще встречается в начале клинических проявлений, а по мере прогрессирования заболевания симптомы становятся более постоянными, что мешает больному связать астму с работой. Тем не менее уменьшение симптомов астмы по выходным или во время отпуска имеет боль-

шую диагностическую ценность, чем усиление астматических проявлений во время работы [51]. Иногда, как это бывает при контакте с красным кедром или изоцианатами, симптомы сохраняются месяцами и годами после прекращения воздействия [52]. Более того, в некоторых отраслях промышленности химические и производственные процессы весьма сложны и выброс веществ может остаться незамеченным. По этой причине один из основных моментов в диагностике ПА — сбор профессионального анамнеза по годам и получение информации о веществах, присутствовавших на рабочем месте пациента и способных вызвать астму. Полезно проанализировать информацию о безопасности веществ, с которыми контактировал пациент, и выяснить, связывался ли предполагаемый этиологический фактор с астмой профессионального происхождения. Анамнез, характерный для ПА, недостаточен для постановки диагноза, поскольку мнение врача совпадает с истинным диагнозом ПА немногим более чем в половине случаев [53].

Физикальное обследование. Рентгенограмма органов грудной клетки. Стандартный диагностический поиск и исследование легочной функции

Физикальное обследование, рентгенограмма органов грудной клетки, стандартный диагностический поиск и исследование легочной функции при ПА не отличаются от исследований обычного больного астмой. Однако они необходимы, поскольку, во-первых, позволяют установить диагноз астмы и, во-вторых, дифференцировать ПА от других профессиональных заболеваний со сходными проявлениями. Следует учитывать, что при направлении на обследование у больных часто отсутствуют симптомы заболевания, и они могут жаловаться только на ощущение одышки или сдавливания в грудной клетке, нередко без хрипов и других симптомов. При отрицательном бронходилатационном тесте и отсутствии бронхиальной обструкции в момент обследования необходимо выполнить тесты для выявления неспецифической бронхиальной гиперреактивности, такие как тест с метахолином или гистамином. Эти мероприятия наряду с клинической оценкой, сделанной врачом, представляют собой ценный подход к выявлению бронхиальной астмы (БА) у больных с атопией, заподозренной при сборе анамнеза, физикальном обследовании или исследовании легочной функции [54]. Кроме того, отрицательный тест с метахолином или гистамином практически исключает диагноз ПА, если обследование проводится в период работы больного, так как гиперреактивность дыхательных путей может нормализоваться после устранения воздействия этиологического фактора [55–57].

Иммунологические исследования

Результаты иммунологических тестов могут выявить воздействие неблагоприятного фактора и сенсибилизацию, но сами по себе не подтверждают диагноз

ПА. Положительный тест не всегда подразумевает наличие клинических проявлений заболевания. Во избежание ошибочной интерпретации следует знать чувствительность и специфичность каждого антигена при проведении любого иммунологического исследования, поскольку различные вещества могут вызывать как ложноположительные, так и ложноотрицательные реакции. Можно использовать методики *in vivo* (укольный тест) и *in vitro* (определение специфических IgE-антител). Иногда необходимо готовить экстракт аллергена из-за отсутствия готовых препаратов. В целом высокомолекулярные соединения обладают высокой чувствительностью в тестах, и нередко отрицательная реакция позволяет исключить данное вещество из предполагаемых причин респираторной симптоматики [58]. Большинство низкомолекулярных веществ — ирританты, и, следовательно, для них укольный тест неинформативен. Аналогичным образом, если при этом отсутствуют четкие указания на IgE-опосредованный иммунологический механизм, антитела не определяются, а если определяются, то с очень низкой чувствительностью, которая почти всегда ограничивает применение этих результатов. Только некоторые низкомолекулярные вещества, такие как изоцианаты, обладают хорошей чувствительностью в тестах [59]. При получении положительного результата в неопределенной клинической ситуации или при ранее отвергнутом диагнозе ПА следует еще раз проанализировать его вероятность.

Бронхиальная провокация на рабочем месте

Бронхиальная провокация может подтвердить клинические подозрения на БА, вызванную агентом, присутствующим на рабочем месте или появляющимся в результате профессиональной деятельности. Этот метод связывает профессию и болезнь, но не указывает на этиологический фактор или вещество [60]. Однако, если известно, что в конкретной профессии конкретный фактор является частой причиной ПА, или при получении в иммунологических тестах доказательств сенсибилизации пациента конкретным веществом диагноз ПА, вызванной этим фактором или веществом, высоко вероятен. Бронхиальная провокация выполняется во время или сразу после периода работы и после периода отсутствия пациента на рабочем месте. Длительность этих периодов обычно составляет как минимум 2 нед., при этом следует исключить влияние на результат теста таких факторов, как использование бронходилататоров, обострения заболевания и т. д. В некоторых случаях, например при подозрении на ирритативную концентрацию конкретного вещества на рабочем месте, может появиться необходимость измерить эту концентрацию. Разницу между двумя периодами можно определить несколькими способами. Наиболее широко используемый и, вероятно, обладающий наибольшей диагностической ценностью метод — серийное мониторирование пиковой ско-

рости выдоха (ПСВ) во время и вне воздействия; также применяют серийное мониторирование объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) во время обоих периодов, мониторирование ОФВ₁ или неспецифической бронхиальной гиперреактивности в конце каждого периода [61]. В любом случае, эти методы сопоставимы друг с другом и иногда один из них, например исследование неспецифической бронхиальной гиперреактивности, может подтвердить диагноз, выставленный по результатам других методов, например серийного мониторирования ПСВ [60]. Хотя существуют разногласия, что считать достоверными изменениями, изменения ПСВ или ОФВ₁ более чем на 20 % или снижение концентрации в провокационном тесте, вызывающей снижение ОФВ₁ как минимум на 20 % (ПК20), между двумя периодами как минимум в 3 раза должны расцениваться как определенно положительная динамика [4, 60, 62]. Качественный визуальный анализ экспертом серийной записи ПСВ обладает очень высокой чувствительностью и специфичностью, наибольшими среди всех упомянутых способов контроля [61]. Тем не менее серийная запись ПСВ должна соответствовать требованиям метода [60]. Обычно для большинства больных возможно проведение измерений 4 раза в день [63]. При использовании этого метода различают 4 типа реакции: а) ухудшение в течение рабочего дня, которое полностью исчезает к следующему дню; б) прогрессирующее ухудшение в течение рабочей недели с восстановлением нормального состояния за выходные дни; в) ухудшение от недели к неделе с выздоровлением только после как минимум 3-недельного отсутствия на работе; г) максимальное ухудшение в понедельник с восстановлением в течение недели. Иногда могут наблюдаться другие варианты реакций, например эпизодическое снижение ПСВ при однократном воздействии специфического вещества в течение рабочего дня или в отдельные дни. Однако, как и в отношении других респираторных функциональных тестов, правильная интерпретация результатов должна учитывать возможность сознательного их искажения отдельными пациентами в корыстных целях (поиск другой работы или финансовые компенсации). Сегодня имеется аппаратура, которая посредством компьютерных программ позволяет запоминать информацию, что предотвращает ее подтасовку [64].

Специфический бронхопровокационный тест

Специфические бронхопровокационные тесты признаны "золотым стандартом" в диагностике ПА, но во многих случаях они не могут использоваться в рутинной диагностике [4]. Эти тесты показаны в следующих ситуациях: а) при появлении нового вещества, которое может вызывать астму; б) для определения этиологического фактора астмы среди нескольких веществ, воздействию которых подвергается пациент на рабочем месте; в) при развитии тяжелых астматических реакций при возвращении пациента на работу;

г) если после проведения других тестов диагноз по-прежнему остается сомнительным.

Воздействие вещества на органы дыхания может осуществляться двумя способами, но всегда в специализированной клинике [65].

1. *Через небулайзер*, если вещество растворимо и иммунологические механизмы запускаются при участии IgE. Раствор антигена ингалируется в виде аэрозоля в возрастающих концентрациях. Начальная концентрация вычисляется по формуле, основанной на ПК₂₀ (мг/мл) для метахолина и минимальной концентрации, вызывающей положительную реакцию в кожном уколочном тесте. Через 10 мин после каждой ингаляции проводят форсированную спирометрию. Результат считается положительным, если ОФВ₁ снижается не менее чем на 20 %. Результат выражается как ПК₂₀ аллергена или при использовании дозиметра — как пороговая доза (ПД₂₀) аллергена. Если результат отрицательный, пациенту дают проингалировать максимальную концентрацию. Важно мониторировать ОФВ₁ каждый час в течение 24 ч после ингаляции для выявления отсроченной реакции.

2. *В провокационной камере*, если вещество нерастворимо. В этом случае пациент подвергается воздействию нераздражающих концентраций предполагаемого этиологического фактора. Если возможно, следует измерить концентрацию этого вещества. Длительность воздействия варьирует в зависимости от вещества и характеристик пациента. Результаты считаются положительными при снижении ОФВ₁ более чем на 20 % или значительном снижении ПК₂₀ по сравнению с измеренной до воздействия [56, 57]. Если тест отрицательный, воздействие повторяют в течение более длительного времени или с более высокими концентрациями вещества.

При использовании водонерастворимой пыли ее смешивают с лактозой и создают облако. Использование лактозы без пыли является плацебо [21]. Можно также применять устройства для ингаляции порошкообразных капсулированных лекарств [66].

При исследовании с газом или паром для создания необходимой концентрации используют статические и динамические (непрерывный поток) методы [65, 67, 68]. В статических системах известное количество газа смешивается с известным количеством воздуха до получения нужной концентрации. В динамических системах газ добавляют к воздушному потоку для получения нужного разведения. В этом случае создается непрерывный поток, что позволяет быстро менять концентрацию на нужную величину, хорошо перемешивать газ с воздухом и уменьшает потери вещества за счет адсорбции на стенках камеры.

В качестве альтернативы или при невозможности использовать провокационную камеру некоторые клиники разработали оборудование для воздействия в закрытом контуре, что теоретически позволяет лучше контролировать концентрацию и более безопасно для медицинского персонала [68].

Лечение и прогноз

В большинстве случаев иммунологической ПА обязательно рекомендовать прекращение воздействия предполагаемого этиологического вещества [4, 69]. Если это неосуществимо, решение проблемы заключается в изменении ситуации на рабочем месте. Если и это невозможно и рабочий продолжает подвергаться нежелательному воздействию, следует оценить технику безопасности и устранить воздействие, насколько это возможно, защитив органы дыхания. В таких случаях эффективность принятых мер должна оцениваться на регулярной основе с помощью респираторных функциональных тестов [51]. Ограничение контакта с помощью защитных масок у сотрудников, осуществляющих уход за животными, и в фармацевтической промышленности приводит к определенному улучшению клинического состояния и легочной функции [70, 71]. Положительный результат у этой категории лиц также наблюдается от применения ингаляционных бронходилататоров и противовоспалительных препаратов [72].

Прекращение воздействия этиологического фактора связано с сокращением симптоматики и улучшением легочной функции, которое обычно наблюдается не более чем у 50 % пораженных лиц. Легочная функция нормализуется и неспецифическая бронхиальная гиперреактивность исчезает примерно у 25 % лиц. В целом, прогноз у конкретного больного после прекращения контакта с этиологическим фактором зависит от тяжести состояния на момент постановки диагноза. С другой стороны, продолжение воздействия почти всегда приводит к клиническому и функциональному ухудшению [69, 72].

Существующая сегодня информация показывает, что если пациент после установления диагноза ПА прекращает работу, то с точки зрения социально-экономических перспектив его состояние значительно ухудшается, так как в странах Восточной Европы система поддержки таких людей развита недостаточно. Фактически во избежание финансовых проблем треть рабочих после установления диагноза ПА не прекращает контакт с этиологическим фактором [4, 73, 74].

Диагностика и лечение неиммунологической ПА

СРДП

Несмотря на сообщения о таких случаях в литературе, термин СРДП не использовался до 1985 г., когда *Brooks et al.* [23] описали серию из 10 пациентов. Диагностические критерии СРДП, установленные этими авторами, продолжают применяться и сегодня [3, 4, 25, 75]:

- 1) отсутствие предшествующей респираторной симптоматики;
- 2) воздействие газа, дыма или пара в высоких концентрациях или ирритативных количествах;

- 3) появление симптомов в первые 24 ч воздействия и сохранение их как минимум 3 мес.;
- 4) симптомы, свойственные астме, — кашель, хрипы и одышка;
- 5) объективные подтверждения БА;
- 6) исключение других легочных заболеваний.

В основе СРДДП лежит прямое токсическое воздействие. Показано, что в острой фазе имеют место деструкция респираторного эпителия и воспаление, а затем — регенерация коллагена и пролиферация. Течение и прогноз заболевания зависят от лечения. Клинический опыт с небольшим числом случаев показал, что раннее начало лечения высокими дозами кортикостероидов может улучшить прогноз [76, 77]. Однако у многих пациентов с СРДДП симптомы раздражения и гиперреактивности бронхов сохраняются в течение нескольких лет после воздействия. Следовательно, достигнув стабилизации состояния после острой фазы, больной должен лечиться и дальше как астматик. С другой стороны, он может вернуться к работе при соблюдении профилактических мер по устранению возможного контакта с веществами в ирритативных концентрациях [8, 26].

ПА, вызванная низкими дозами ирритативных веществ

Появление симптомов астмы после повторных воздействий умеренных или низких концентраций ирритантов представляет особый интерес. В 1989 г. *Tarlo* и *Broder* [24] ввели термин "астма, индуцированная ирритантами" и отнесли к этой категории рабочих, у которых астма развилась после однократного или многократных воздействий ирритантов, даже в низких концентрациях. *Chan-Yeung et al.* [78] также описали подобные случаи. Позже были предложены термины "СРДДП, вызванный низкими дозами" и "отсроченный СРДДП" [8, 79]. Однако в этих наблюдениях не было четко показано, что многократное воздействие умеренной интенсивности может вызвать астму; более того, многие исследования продемонстрировали, что повторные ингаляции умеренной концентрации ирританта не влияют на гиперреактивность дыхательных путей, но такая взаимосвязь характерна для более высоких концентраций даже при однократном воздействии [80, 81]. По словам *Tarlo* [5], сегодня идут настоящие дебаты о существовании астмы, вызванной умеренными или низкими дозами ирритантов [3, 4]. Необходимы дальнейшие исследования для четкой характеристики этого состояния.

Другие варианты ПА

Астмаподобные синдромы

Астмаподобные синдромы имеют определенные отличительные черты: наличие системных проявлений; уменьшение тяжести симптомов в течение недели; изменения экспираторного потока в результате

воздействия менее выражены и бронхиальная гиперреактивность не настолько выраженная и постоянная, как при астме; в дыхательных путях определяется нейтрофильное воспаление [1, 4].

Биссиноз. Биссиноз развивается у рабочих текстильной промышленности, подвергающихся воздействию хлопковой, льняной, конопляной, джутовой пыли и пыты [82]. Основным фактором, вызывающим биссиноз, является высокая концентрация эндотоксина грамотрицательных бактерий, присутствующих в воздухе, но не обязательно [83]. В Европе и США распространенность этого заболевания у рабочих на производстве, связанном с наибольшим количеством пыли, снизилась с 50 до 3 %. В развивающихся странах она остается высокой и составляет 30–50 % [82, 83].

Классической форме биссиноза свойственен набор системных и респираторных симптомов, в основном возникающих через 10 лет и более после воздействия. Характерными признаками являются лихорадка, слабость, потеря аппетита, стеснение в груди, одышка и кашель в первый день рабочей недели (после отсутствия контакта с текстильными растениями в течение 48 ч). В последующие рабочие дни, несмотря на продолжение воздействия, симптомы уменьшаются. По мере прогрессирования болезни они сохраняются дольше в течение рабочей недели, хотя и менее интенсивны; в конце концов они становятся ежедневными, включая и выходные дни. В течение рабочего дня симптомы могут появляться либо в начале смены (60 %), либо во второй половине дня (40 %) и сопровождаются следующими изменениями легочной функции:

- 1) снижение ОФВ₁ к концу рабочего дня по сравнению с величиной до начала работы, которое более выражено в первый день рабочей недели [83];
- 2) неспецифическая бронхиальная гиперреактивность (78 % случаев биссиноза, 38 % рабочих с респираторными симптомами, не связанными с биссинозом, и 17 % рабочих, страдающих астмой [83, 84]);
- 3) долговременное снижение спирометрических показателей [85, 86].

Диагноз биссиноза ставится в первую очередь на основании анамнеза, особенно с учетом того, что симптомы, как правило, появляются или имеют наибольшую выраженность в первый рабочий день недели. Он не должен исключаться у больных, не имеющих острых или хронических изменений легочной функции; аналогично одних только изменений легочной функции недостаточно для постановки диагноза [87].

Астма, вызванная воздействием зерновой пыли. Данное заболевание развивается в основном у рабочих, занимающихся измельчением зерна, помолом муки или выпечкой, а также у сельскохозяйственных рабочих [88]. Специфическая этиология неизвестна — это могут быть компоненты злаков или паразитические грибы, такие как черная плесень, или сапрофиты, такие

как *Aspergillus*, или такие организмы, как долгоносик, клещи или грамотрицательные бактерии.

По данным различных исследований, распространенность этого варианта ПА варьирует в широких пределах. Течение чаще легкое, и трудоспособность пациента не нарушается. Примерно в 50 % случаев симптомы уменьшаются или исчезают спонтанно, что позволяет иногда предположить десенсиитизацию.

Астма у рабочих, контактирующих с сельскохозяйственными животными. У рабочих ферм, которые контактируют с сельскохозяйственными животными, особенно с птицами, крупным рогатым скотом и свиньями, отмечена более высокая распространенность неатопической астмы. Этот тип астмы связан с воздействием эндотоксинов, спор грибов и аммиака [89–91].

Астма у рабочих, занятых на алюминиевом производстве. Астма часто возникает у рабочих, занятых в производстве алюминия из оксида алюминия (корунда) путем электролиза. При этом варианте ПА бронхиальная гиперреактивность во время воздействия, как правило, не повышается и в патогенезе могут участвовать различные как иммунологические, так и неиммунологические механизмы. Причина заболевания остается невыясненной [4, 92].

Дифференциальный диагноз

Астма, усиливающаяся на работе

Термин "астма, усиливающаяся на работе" применяется в ситуациях, когда уже существующее заболевание утяжеляется в результате внешних воздействий на рабочем месте. Это проявляется увеличением частоты и / или тяжести проявлений астмы и / или усилением лекарственной терапии, необходимой для поддержания контроля над заболеванием в рабочие дни. Диагноз устанавливается на основании изменений диаметра бронхов, степени бронхиальной гиперреактивности или усиления воспаления в дыхательных путях в связи с пребыванием на рабочем месте [75].

Однако подобные изменения не всегда легко выявить у человека, имевшего астму до контакта с неблагоприятными факторами на рабочем месте. В результате некоторые авторы считают, что следует различать астму, усиливающуюся на работе, и астму, усиливающуюся из-за работы. Последний вариант встречается гораздо чаще, хотя очень мало публикаций посвящено его патогенезу, лечению и течению [93].

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит проявляется хроническим кашлем с мокротой, одышкой и в редких случаях хрипами. Основной его характеристикой является наличие большого числа эозинофилов в мокроте и отсутствие обратимости бронхиальной обструкции и / или бронхиальной гиперреактивности [94, 95]. Следует заметить, что описанные в литературе случаи эозинофильного бронхита были связаны с воз-

действием определенных веществ на рабочем месте [96]. В таких случаях и при отсутствии бронхиальной гиперреактивности диагноз эозинофильного бронхита выставляется, когда число эозинофилов в мокроте значительно меняется под влиянием каких-либо факторов на рабочем месте.

Некоторые авторы классифицируют эозинофильный бронхит как вариант ПА [3, 4], однако он не соответствует критериям БА.

Бронхиолит

Термин "бронхиолит" применяется ко многим заболеваниям, сопровождаемым воспалением в бронхиолах. Симптомы зависят от основного заболевания, хотя большинство больных жалуются на кашель, одышку, стеснение в груди и иногда откашливание мокроты и / или хрипы [97, 98].

Как профессиональное заболевание, констриктивный бронхиолит связан с ингаляцией различных веществ, присутствующих на рабочем месте, таких как диоксид азота, диоксид серы, аммиак, соляная кислота; недавно он был описан у рабочих фабрики по производству попкорна, вероятно, из-за воздействия диацетила — органического соединения, используемого для приготовления этого продукта [99].

Асбест, диоксид железа, оксид алюминия, тальк, слюда, кремний, силикаты и углерод могут вызывать вторичный бронхиолит, обусловленный вдыханием минеральной пыли. Он характеризуется воспалением в респираторных бронхиолах и иногда в альвеолах, ведущим к обструкции дыхательных путей. Эти изменения могут появляться без сопутствующего пневмокониоза.

Наконец, недавно описан лимфоцитарный бронхиолит у рабочих, занятых в производстве нейлона [100].

Гиперсенситивный пневмонит

Гиперсенситивный пневмонит — заболевание легких, возникающее в результате ингаляции антигенов, к которым пациент был sensibilized ранее. Многие из таких антигенов могут присутствовать на рабочем месте и вызывать профессиональную патологию [101–103]. Важно дифференцировать это состояние от ПА, учитывая, что оба заболевания имеют сходные причины и клинические симптомы. Так, известно, что определенный процент больных с гиперсенситивным пневмонитом имеют хрипы, бронхиальную гиперреактивность и нормальную рентгенограмму легких [104, 105]. Тем не менее гиперсенситивный пневмонит можно заподозрить и / или подтвердить, в отличие от астмы, благодаря системным проявлениям, снижению легочной диффузии с рестриктивными нарушениями или без них, диффузным изменениям на рентгенограмме легких, лимфоцитозу в бронхо-альвеолярном смыве, гранулематозным изменениям при гистологическом исследовании и / или положительном альвеолярном ответе на специфические провокационные тесты [103].

Дисфункция голосовых связок

Дисфункция голосовых связок характеризуется парадоксальной реакцией голосовых связок на вдохе. Это патологическое смыкание голосовых связок вызывает обструкцию дыхательных путей, которая может проявляться стридором, хрипами, стеснением в груди, одышкой и / или кашлем [106]. Дифференциальный диагноз с астмой затруднен, и весьма вероятно, что многие больные с дисфункцией голосовых связок имеют неправильный диагноз и получают противоастматическое лечение. Это заболевание можно заподозрить, если при форсированной спирометрии выявляется уплощенная инспираторная кривая. Диагноз подтверждается при бронхоскопии, когда выявляют аномальное смыкание голосовых связок при вдохе.

Это состояние связано с различными психическими нарушениями, но недавно выказано предположение, что некоторые виды производственных воздействий, особенно раздражители, также могут приводить к дисфункции голосовых связок [107]. Важно диагностировать это состояние, поскольку его лечение кардинально отличается от терапии при астме. У больных с дисфункцией голосовых связок часто эффективно обучение, направленное на тренировку мышц гортани. Эффективность применения ингаляционных или системных кортикостероидов и бронходилататоров не доказана.

Синдром множественной химической сенсibilизации

Синдром множественной химической сенсibilизации — состояние, развивающееся после подтвержденного токсического воздействия, и обычно характеризуется рецидивирующими симптомами поражения различных органов и систем [108]. Эти симптомы возникают в ответ на воздействие химических веществ, не имеющих прямого отношения к данным проявлениям, в низких дозах, для которых известны токсические эффекты в популяции в целом. Для постановки диагноза используют следующие критерии: а) симптомы возобновляются при повторных химических воздействиях; б) заболевание носит хронический характер; в) синдром вызывается низкими дозами веществ; г) симптомы уменьшаются или исчезают при устранении воздействия; д) симптомы возникают после контакта с многочисленными химическими веществами, не имеющими прямого отношения к клинической картине; е) имеются признаки поражения множественных органов и систем; ж) не все симптомы можно объяснить мультиорганным заболеванием.

Жалобы больных широко варьируют, но чаще всего встречаются неврологические, желудочно-кишечные и респираторные проявления. Из респираторных проявлений больных обычно беспокоят кашель, одышка, стеснение в груди и загрудинная боль при вдохе. Клиническое обследование не выявляет патологию, как и различные дополнительные ме-

роприятия, в том числе исследования легочной функции и бронхиальной гиперреактивности.

Наиболее частыми причинами этого синдрома являются продукты химической переработки нефти, пестициды, синтетические ароматизаторы, моющие и чистящие средства, красители. Важно отметить, что признаки заболевания могут возникать в ответ на самые разнообразные вещества, что в целом ведет к существенному ухудшению качества жизни больных. Специфического лечения этого синдрома не существует, но многие авторы призывают больных продолжать по мере возможности привычный образ жизни, включая и профессиональную деятельность, которая вызвала болезнь, поскольку сегодня нет доказательств, что это ведет к ухудшению состояния.

Мониторинг химических веществ в окружающей среде

Измерение концентрации веществ — возможных причин ПА в окружающей среде важно по нескольким причинам [109]: а) иногда это необходимо для подтверждения диагноза ПА; б) мониторинг позволяет убедиться, что высокая концентрация определенного вещества снижена, что гарантирует безопасность в отношении ПА; в) поскольку работники с ПА не должны далее подвергаться воздействию этиологического фактора, иногда требуется мониторировать его концентрацию после введения мер безопасности или изменения условий труда.

Однако важно иметь в виду, что возможный этиологический фактор должен рассматриваться не изолированно, а как часть общих принципов безопасности на производстве. Учитывая это положение, необходимо выполнять следующее:

1. Схема производственного процесса от первичного материала до конечного продукта. Она включает всесторонний анализ первичного материала от момента его поступления на предприятие, прохождения через все процессы обработки, в которых могут использоваться другие химические вещества, приводящие к появлению промежуточных веществ или других побочных продуктов, до получения итогового продукта.

2. Идентификация веществ, которые могут присутствовать в окружающей среде на производстве. Дополнительно к нашим знаниям о присутствии возможных веществ в окружающей среде на производстве мы должны получить данные производителя о безопасности работы, которые почти всегда содержат необходимую информацию об используемых веществах. Следует также учесть вероятность того, что причиной заболевания является вещество, не присутствующее в норме в производстве, а полученное в результате нарушений производственного процесса, или вещество, которое не должно было использоваться, но применялось по той или иной причине, иногда в течение короткого времени (чистящие и моющие средства, охладители, красители, топливо и т. д.).

3. Оценка накопления веществ, таких как пыль, газ, пар, поскольку это может влиять на их взаимодействие с организмом и на метод анализа.

Прежде чем собирать и анализировать материал, как правило, сначала необходимо определить вещество, являющееся предполагаемой причиной заболевания. В противном случае этиологический фактор трудно и зачастую невозможно идентифицировать. Следует помнить, что отдельные вещества обычно требуют особых методик сбора и анализа. Методы сбора и анализа химических веществ представлены на сайтах различных организаций [110–112].

Методики сбора материала

Сбор материала включает в себя получение образцов воздуха и транспортировку их в лабораторию, где содержащееся в них вещество будет идентифицировано.

Образцы газа собирают в пластиковые, тефлоновые или алюминиевые пакеты при накачивании. Скорость воздушного потока и время использования насоса позволяют рассчитать концентрацию исследуемого вещества. Этот способ подходит только для стабильных газов, не вступающих в реакцию с материалом, из которого изготовлен пакет, и не абсорбирующихся на нем.

Летучие органические вещества обычно собирают, используя абсорбцию на твердом материале, например активированном угле или силикогеле. Это можно активно выполнить с помощью насоса или пассивно в результате диффузии, поместив сорбент в атмосферу, содержащую изучаемое вещество.

Если вещество представляет собой аэрозоль, пыль или дым, его можно собрать, используя фильтры или мембраны из тефлона, целлюлозы, поливинилхлорида или стекловолокна. Фильтр помещают в пластиковый контейнер, соединенный с насосом, с помощью которого через него пропускают комнатный воздух.

Аналитические технологии

Существуют различные аналитические технологии: газовая хроматография, высокоскоростная жидкостная хроматография, атомная абсорбция, ультрафиолет, инфракрасная спектрофотометрия, спектрометрия, ионная хроматография, масс-спектрометрия.

В последнее время разрабатывается оборудование для промышленной гигиены, позволяющее собрать пробу воздуха и одновременно проанализировать содержание в нем различных химических веществ — мономеров изоцианатов, ангидридов, формальдегида. Такое оборудование следует осторожно использовать на рабочем месте из-за вероятности посторонних загрязнений.

Несколько организаций, в том числе Испанская национальная комиссия профессиональной безопасности, установили нормы допустимых воздействий для защиты работников от токсических эффектов химических веществ [113]. Эти нормы недостаточны как для профилактики иммунологи-

ческой ПА, так и для обеспечения безопасности работников, уже страдающих этим заболеванием. Однако они приемлемы для защиты лиц с СРДДП, у которых достигнуто стабильное состояние.

Мониторинг белковых аэроаллергенов в окружающей среде

Количественная оценка аллергенов окружающей среды может использоваться в разных аспектах, в том числе для диагностики ПА. В частности, она позволяет: а) мониторировать концентрацию аллергенов на рабочем месте или в окружающей среде; б) подтвердить воздействие данного аллергена как причины заболевания; в) в отдельных случаях установить концентрацию аллергена, представляющую риск [114].

Сбор образцов

При анализе аллергенов окружающей среды с самого начала следует учитывать, что процесс включает несколько стадий, — этим обусловлена вариабельность результатов; следовательно, необходима стандартизация. Во-первых, образцы воздуха должны содержать частицы вещества, что требует специального оборудования для сбора образцов окружающей среды. Такое оборудование представляет собой аспиратор, засасывающий известный объем воздуха через фильтры, на которых оседают частицы аллергена. Точная стандартизация образцов (время, скорость воздушного потока) необходима для получения достаточного количества аллергена на фильтре и последующей количественной оценки. Объем профильтрованного воздуха обычно варьирует от 0,5 до 1 000 м³, хотя во многих случаях скорость воздушного потока фиксированная, а меняется время сбора образца. При слишком длительном сборе воздуха становится невозможным определить изменения концентрации во времени, и рассчитывают только среднюю концентрацию за период сбора.

Для разных условий окружающей среды существуют разные типы воздухозаборников, дающих возможность измерить концентрацию аллергена, и важно выбрать наиболее подходящий. Образцы воздуха со скоростью потока от 1 до 3 л/с позволяют оценить и подтвердить присутствие данного аллергена. Встроенные анализаторы размеров частиц каскадного типа позволяют количественно оценить биологически активный аллерген. Персональные анализаторы позволяют проводить измерения на конкретном рабочем месте. Однако каскадные и персональные анализаторы имеют ряд недостатков: не собирают достаточного количества аллергена для последующей его идентификации, так как работают при более низких скоростях воздушного потока, чем воздухозаборники.

Экстракция аллергена

Вторым шагом является экстракция растворимых аллергенов из фильтра с помощью водных растворов

буферов. Важен выбор фильтра: он должен оказывать малое сопротивление воздушному потоку и в то же время эффективно удалять респираторные частицы. Кроме того, он не должен допускать денатурацию белков, абсорбцию аллергена, обеспечивать экстракцию при малых объемах для необходимой чувствительности анализа. Лучшими являются фильтры из политетрафторэтилена, тефлона или стекловолокна. При разработке и валидации методов для измерения новых аллергенов необходимыми качествами являются стабильность аллергена на фильтре и эффективность экстракции. Важным моментом является и хранение образцов. Обычно фильтры могут храниться при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение многих месяцев. Иногда аллерген менее стабилен в водном растворе за счет активности протеаз. В этих случаях для лучшей сохранности можно лиофилизировать экстракт.

Аналитические технологии

Существует множество методик измерения аэроаллергенов в сохраненных образцах окружающей среды. Количественную оценку содержания в воздухе некоторых видов пыльцы, имеющей характерное строение, можно получить при оптической микроскопии. Аналогичные методы наряду с посевом используют для количественной оценки содержания микроорганизмов в воздухе; они высокочувствительны и имеют преимущества в том, что позволяют получить и таксономическую характеристику [114]. Однако в большинстве случаев образцы воздуха представляют собой сложную смесь, содержащую в числе других веществ аморфные аллергенные субстанции, которые невозможно идентифицировать визуально. Здесь необходимы специальные методы иммуноанализа — радиоиммунный анализ, ферментосвязывающий иммуносорбентный анализ (ELISA), основанные на захвате аллергена (также известном как сэндвич-метод) или конкурентном связывании (ингибированный ELISA или радиоаллергосорбентный тест RAST).

В настоящее время эти методы применяются для анализа многих различных аэроаллергенов, в том числе продуктов жизнедеятельности клеща домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*) [115], домашних кошек (*Felis domesticus*) [116], лабораторных животных [117], ферментов, таких как α -амилаза [118], и латекса [119]. Совсем недавно описан иммуноанализ, разработанный для определения концентрации в окружающей среде фитазы — фермента, используемого в качестве добавки к корму животных [120].

Иммуноанализы с захватом аллергена характеризуются достаточной воспроизводимостью и чувствительностью, так как могут определить концентрации белка от 100 пг/мл до 1 нг/мл; таким образом, они могут использоваться для определения относительных концентраций в окружающей среде многих аэроаллергенов, которые в большинстве случаев низки,

особенно если аллергены измеряют в атмосфере. Для этого типа анализов требуются 2 специфических моноклональных антитела, которые распознают 2 различных концевых фрагмента аллергена, либо очищенные поликлональные антитела. Использование моноклональных антител имеет свои преимущества — более высокую чувствительность и воспроизводимость и возможность неограниченной продукции антител при поддержании линии продуцирующих клеток [121]. Однако при анализе сложного материала, в том числе образцов окружающей среды, возможны трудности, поскольку он предназначен для определения только одного компонента в смеси и может применяться не для всех аллергенов [122]. Иммуноанализ с захватом аллергена, задействующий поликлональные антитела, имеет преимущества в том, что антитела можно легко готовить, применяя различные материалы животного происхождения. Более того, они частично применимы для анализа денатурированных белков, поскольку распознают несколько концевых фрагментов [121].

При невозможности использовать моноклональные и / или очищенные поликлональные антитела для количественной оценки аллергенов окружающей среды рекомендуются анализы, основанные на конкурентном связывании или ингибировании. Наиболее распространенными реакциями ингибирования являются ингибирование RAST и ELISA [123, 124].

Недостатки методов ингибирования состоят в том, что в большинстве случаев для них не существует международной стандартизации и они считаются полуквантитативными методами, воспроизводимость которых спустя длительное время проблематична из-за применения смеси антител (например, антител человека) [123]. Это затрудняет сопоставление результатов между различными лабораториями и заставляет оценивать эффективность методики для каждого аллергена. Сыворотка, применяемая в этих методах, готовится из IgG-антител животных, что предпочтительнее сыворотки, приготовленной из IgE-антител человека, поскольку используется в 10–1000-кратном разведении. Однако человеческие IgE-антитела позволяют определить вещества, явившиеся причиной болезни (например, аллергены, имеющие клиническое значение), особенно в случаях, когда идентификация аллергена не разработана или используются сложные смеси аллергенов [114].

Нормирование содержания аллергенов в окружающей среде

Целью мониторинга концентрации аэроаллергенов в окружающей среде является не только помощь в постановке диагноза, но и установление безопасных норм, ниже которых сенсibilизированный человек не будет ощущать болезненных проявлений. Однако установление безопасных пределов для аллергенов — более сложная задача, чем для токсических веществ, так как концентрации, вызывающие

проявления заболевания у сенсibilизированного человека, различны и зависят от титров специфических IgE против данного аллергена у конкретного пациента и степени бронхиальной гиперреактивности на метахолин или гистамин [114]. Кроме того, следует принимать во внимание две концентрации аллергена в окружающей среде: сенсibilизирующий уровень и уровень, провоцирующий появление симптомов у сенсibilизированного человека. Разные авторы сообщают, что количество аллергена, необходимое для сенсibilизации, составляет от 100 до 1 000 нг/м³, тогда как количество, необходимое для возникновения симптомов у сенсibilизированного человека, — 10 нг/м³ или менее [114]. Более того, в различных исследованиях, анализирующих сенсibilизацию к аллергенам, например к *D. pteronyssinus*, сообщается, что концентрации выше 80 мкг на 1 г домашней пыли могут сенсibilизировать даже здорового человека [125]. Безопасный уровень, не вызывающий сенсibilизацию и аллергию, установлен только для нескольких аллергенов, таких как пшеничная мука, латекс и α -амилаза [126].

Исследование воспалительных маркеров

У больного ПА воспаление можно оценить по бронхиальной биопсии, полученной во время бронхоскопии. Это инвазивная методика, которая не может использоваться на систематической основе у больных ПА, несмотря на высокую диагностическую точность. В настоящее время доступны неинвазивные методы оценки бронхиального воспаления, которые относительно просты и экономичны; они обладают хорошей воспроизводимостью и не вызывают осложнений у больного. К ним относятся исследование индуцированной мокроты и конденсата выдыхаемого воздуха и количественное определение оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Первоначально эти методики использовались только в исследовательских целях, но в последние годы возрастает их значение в клинической практике.

Индукцированная мокрота

Получение индуцированной мокроты — безопасная процедура, которую можно применять без риска осложнений в повседневной клинической практике, при этом получают образцы мокроты, содержащие клетки, клеточные и внеклеточные продукты. Наиболее широко используемая методика описана *Pizzichini et al.* [127]. Она включает лекарственную подготовку пациента ингаляционным сальбутамолом за 10 мин до ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер (3, 4 и 5 %) в течение 5–7 мин. До и после первой ингаляции и после каждой последующей ингаляции пациенту следует очистить полость носа и прополоскать рот водой для уменьшения контаминации мокроты назальным секретом и слюной. Затем его просят от-

кашляться; полученная при этом мокрота из нижних отделов дыхательных путей собирается в стерильный контейнер. Тест заканчивают после 3-й ингаляции. Процедура прекращается в любой момент, если ОФВ₁ снижается более чем на 20 %.

В дальнейшем в лаборатории мокрота разделяется на клеточный осадок и жидкий супернатант. Осадок используют для подсчета общего числа клеток и клеточного состава (эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги). Супернатант можно использовать для исследования воспалительных маркеров, вырабатываемых этими клетками.

Ценность этого метода в диагностике и мониторинге ПА описана многими авторами. Некоторые исследования показали, что повышение числа эозинофилов в мокроте в рабочие дни по сравнению с выходными помогает установить диагноз ПА [128]. Кроме того, в одном из них было продемонстрировано, что анализ клеточного состава индуцированной мокроты повышает специфичность мониторинга ПСВ [129]. Наконец, исследование индуцированной мокроты повышает информативность провокационных тестов. *Lemiere et al.* [130] получили значительное увеличение числа эозинофилов и нейтрофилов после специфического бронхопровокационного теста у больных ПА, вызванной как высоко-, так и низкомолекулярными веществами.

Оксид азота в выдыхаемом воздухе

В различных исследованиях сообщается об изменениях концентрации NO при респираторных заболеваниях, сопровождающихся воспалением. Этот маркер широко изучается при астме и коррелирует с числом эозинофилов и концентрацией эозинофильного катионного протеина в мокроте. NO синтезируется как конституциональной (при физиологических процессах), так и индуцибельной (при патологии) NO-синтазой [131]. Системы, используемые для этого исследования в настоящее время, имеют различную сложность, но все основаны на хемиллюминесценции. Концентрация NO измеряется в порциях воздуха как количество частиц на миллиард (*ppb*), и оборудование рассчитывает концентрацию газа за определенный период времени согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [132, 133].

Измерение NO имеет диагностическую ценность при установлении диагноза и последующем наблюдении больных астмой [134], но для ПА его информативность менее ясна. Некоторые авторы полагают, что повышение NO отражает патофизиологический механизм, благодаря которому различные факторы вызывают ПА. Таким образом, повышение концентрации NO наблюдается при астме, обусловленной иммунологическими механизмами с участием IgE; эта взаимосвязь менее четко прослеживается у больных с неиммунологической астмой, индуцированной ирритантами [131]. Кроме того, недавно описано, что измерение NO во время специфических

бронхопровокационных тестов может подтвердить положительный результат теста независимо от степени снижения $ОФВ_1$ [135].

Однако, если учесть, что курильщики могут иметь более низкий уровень NO , чем некурящие, назначение ингаляционных стероидов влияет на NO -синтазу и повышение концентрации NO может наблюдаться при различных легочных заболеваниях или вирусных инфекциях, этот маркер пока не следует широко использовать в диагностике ПА.

Конденсат выдыхаемого воздуха

Выдыхаемый воздух содержит аэрозоль и водяные пары, осаждающиеся при охлаждении. Метод применяется для сбора конденсата при прохождении выдыхаемого воздуха через конденсер, в котором он охлаждается. Это неинвазивная, простая и безопасная процедура. Оборудование широко доступно и позволяет собрать от 1 до 2 мл конденсата в течение примерно 15 мин, хотя его количество зависит в основном от общего объема выдыхаемого воздуха и температуры конденсера [136, 137].

Водные пары могут содержать летучие и нелетучие соединения из респираторной системы — оксиданты (перекись водорода), нейтрофильные хемоаттрактанты (лейкотриен B_4), в которых измеряют рН, концентрацию нитратов и нитритов и т. д. [134, 137]. В настоящее время возрастает интерес к использованию конденсата выдыхаемого воздуха в протеомических исследованиях.

Таким образом, в конденсате выдыхаемого воздуха можно определять различные цитокины, однако при выполнении этих исследований следует помнить, что из-за большого разведения необходимо использовать очень высокочувствительные методы анализа.

Анализ конденсата выдыхаемого воздуха является неинвазивной методикой, которая пригодна для повторного использования в целях мониторинга воспаления и в долговременных (продольных) исследованиях. Однако анализ этого материала должен быть стандартизован для возможности сравнения данных, полученных в разных лабораториях, и оценки их значимости у больных с ПА.

Ухудшение и нетрудоспособность: медико-юридические аспекты

Концепция профилактики на рабочем месте является относительно новой по сравнению с компенсацией ущерба, полученного рабочими на производстве, которую в Швейцарии, Германии и Австрии начали выплачивать еще в конце XIX в., а позже этому примеру последовали и другие страны. В соответствии с этой системой работники соглашались не предпринимать юридических действий против компании по поводу ущерба, причиненного им на производстве, в обмен на финансовое возмещение ущерба, лечение и реабилитацию, оплаченные по частным или госу-

дарственным страховкам. Заболевания, вызванные неорганическими веществами, особенно силикоз, были первыми и наиболее частыми поводами для компенсаций. Однако в настоящее время преобладающим поводом для компенсаций в большинстве индустриальных стран является ПА.

Правила компенсационной политики отличаются в разных странах и регионах. Трудности, связанные с диагностикой этого заболевания и определением факторов, сыгравших роль в развитии астмы, таких как атопия или курение, или трудности при установлении причины болезни, возможность первичной астмы, вариативность и сохранение астмы после прекращения работы представляют собой некоторые проблемы, осложняющие создание законов. В связи с этим в ряде стран были разработаны списки или таблицы типов астмы, профессий и причин, что позволяло определить ситуации, в которых следует назначать компенсацию по поводу ПА. Эти списки были весьма ограниченными и зачастую не обновлялись в соответствии с новыми научными подходами. Даже сегодня, когда во многих странах приняты законы о профессиональных заболеваниях, получить соответствующую компенсацию по-прежнему проблематично [138].

В Испании, хотя диагноз ПА не имеет жестких критериев, при выявлении нетрудоспособности, связанной с ПА, обычно соблюдаются определенные рекомендации.

1. Диагноз профессиональной болезни определяется как заболевание, полученное в результате трудовой деятельности наемного работника в рамках принятых законов, когда причиной болезни явились вещества или элементы, оговоренные упомянутыми законами для каждой профессиональной болезни (статья 116 Испанского закона социальной защиты от 20 июня 1994 г.). В настоящее время этот закон также распространяется и на независимых сотрудников (Испанский королевский декрет 1273/2003 от 20 октября 2003 г.).
2. Наличие ряда диагностических критериев [139]. Отметим, что положительный бронхопровокационный тест не является обязательным критерием.
3. Наличие ряда этиологических факторов. ПА отнесена к разделу профессиональных заболеваний, вызываемых химическими веществами (в список включены до 43 веществ), и к болезням, вызванным вдыханием веществ, не отнесенных к другим категориям [140]. Таким образом, в Испании существует открытый список, который вскоре будет адаптирован к рекомендациям Европейской комиссии. Уже сейчас его можно найти на сайте испанского Министерства здравоохранения [141].

Если диагноз ПА установлен, лучше всего изменить обязанности пациента на его рабочем месте так, чтобы он не подвергся далее воздействию этиологического фактора, если ПА обусловлена гиперчувствительностью, или вернуть пациента к его исходной работе после достижения стабильного состояния при условии, что он может выполнять эту

Таблица 5

Оценка профессиональной нетрудоспособности при астме

Балл	ОФВ ₁ , %	Изменения ОФВ ₁ , %	Степень гиперреактивности, ПК ₂₀ (мг/мл)	Потребность в лекарствах
0	> 80	< 10	> 8	Лекарственная терапия не нужна
1	70–80	10–19	8–0,6	Бронходилататоры или кромогликаты эпизодически
2	60–69	20–29	0,6–0,125	Бронходилататоры, или кромогликаты, или ингаляционные стероиды ежедневно
3	50–59	> 30	< 0,125	Бронходилататоры, ингаляционные стероиды* или 3 курса системных стероидов в год
4	< 50			Бронходилататоры, ингаляционные стероиды**, пероральные стероиды ежедневно или через день

Примечание: * – 800 мкг беклометазона или эквивалент; ** – 1 мкг беклометазона или эквивалент (> 800 мкг будесонида; > 500 мкг флутиказона; > 2 мг флунизолида или триамсинолона или > 400 мкг циклесонида).

работу и условия безопасности достаточные, если астма обусловлена ирритантами. В последнем случае также можно изменить обязанности рабочего так, чтобы он подвергался воздействию меньших концентраций ирританта.

Если эти варианты невыполнимы, следует оценить степень утраты трудоспособности больного. При этом важно помнить, что медицинская и юридическая терминологии отличаются друг от друга. Последняя специфична в каждой стране и важна для назначения компенсации.

Относительно медицинской терминологии Всемирная организация здравоохранения установила 3 правила [142, 143].

1. Ухудшением называют снижение или утрату функции, которые при астме должны оцениваться количественно с помощью спирометрии и показателей неспецифической бронхиальной гиперреактивности.
2. Утратой трудоспособности называют затруднения или неспособность выполнять работу (утрата профессиональной трудоспособности) или виды повседневной активности (утрата общей трудоспособности). Эту характеристику трудно оценить количественно, поскольку она включает оценку как врачебную, так и самим больным.
3. Инвалидностью называют негативные последствия ухудшения и утраты трудоспособности, повлиявшие на жизнь больного. Инвалидность не всегда оценивается при установлении возможной компенсации.

Таблица 6

Оценка профессиональной нетрудоспособности при астме

Класс	Утрата трудоспособности	Общий балл
1	0 %	0
2	10–25 %	1–5
3	6–50 %	6–9
4	51–100 %	10–11 или неконтролируемая астма, несмотря на максимальный объем терапии

Что касается юридической терминологии в Испании, то существующие законы можно найти на сайте Министерства труда и социальной защиты [144], где приведены Декрет 3158/66 и Испанский королевский декрет 1/1994 от 20 июня 1994 г., а также их последующие модификации.

Законодательство предусматривает следующие положения для человека, страдающего ПА:

1. Временная утрата профессиональной трудоспособности, когда рабочий временно неспособен выполнять свою работу. Обычно это период наблюдения, пока проводятся дальнейшие исследования или пока пациент ждет новую рабочую вакансию. Максимальная продолжительность этого периода составляет 12 мес., но он может быть продлен еще на 6 мес., если за этот срок возможно добиться положительного результата. Эпизоды временной профессиональной нетрудоспособности по поводу одного заболевания суммируются, пока их общая продолжительность не достигнет максимального уровня, даже если они прерывались, но каждый из них включал менее 6 мес.
2. Постоянная общая нетрудоспособность для человека без конкретной профессии, когда он может выполнять различные виды неквалифицированной работы. Эта категория используется, если человек не может быть переведен на другую должность в компании с целью прекращения воздействия этиологического фактора. Размер компенсации при этом соответствует 55 % от рассчитанной базовой суммы.
3. Общая постоянная квалифицированная нетрудоспособность, когда обстоятельства таковы, что для пациента будет затруднительно получить другую работу. Это правило действует при возрасте пациента от 55 лет. Размер компенсации может достигать 75 % от рассчитанной базовой суммы.
4. Абсолютная постоянная нетрудоспособность, когда рабочий не может выполнять никакую работу. Размер компенсации должен составлять 100 % от базовой суммы. В случае ПА такая ситуация возможна, если болезнь мешает пациенту выполнять любые виды деятельности. В этих слу-

чаях оценка утраты трудоспособности проводится при стабильном состоянии пациента на фоне адекватной терапии и как минимум через 2 года после установления диагноза и отсутствия воздействия этиологического фактора. Эти условия предполагают, что достигнуто максимально возможное функциональное улучшение. Существуют различные рекомендации для оценки нетрудоспособности, связанной с астмой. В табл. 5 и 6 приведены рекомендации Американского торакального общества [145].

Литература

- Bernstein I.L., Bernstein D.I., Chan-Yeung M., Malo J.L. Definition and classification of asthma. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. 1–3.
- American Thoracic Society. Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school, and recreation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 873–881.
- Vandenplas O., Malo J.L. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 706–712.
- Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P., Fabri L.M. Occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 280–305.
- Tarlo S.M. Workplace irritant exposures: do they produce true occupational asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (suppl.): 19–23.
- Chang-Yeung M., Lam S. Occupational asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 686–703.
- Bernstein D.I. Occupational asthma caused by exposure to lowmolecular-weight chemicals. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2003; 23: 221–234.
- Gautrin D., Bernstein I.L., Brooks S. Reactive airways dysfunction syndrome or irritant induced asthma. In: Bernstein I.L., ChanYeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. 565–593.
- Chan-Yeung M., Malo J.L. Tables of major inducers of occupational asthma. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. 683–720.
- Bernstein D.I. Allergic reactions to workplace allergens. *J. A. M. A.* 1997; 278: 1907–1913.
- Cullinan P., Newman Taylor A.J. Aetiology of occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 41–46.
- van Kampen V., Merget R., Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. *Am. J. Industr. Med.* 2000; 38: 164–218.
- Mapp C.E. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 354–360.
- Available from: www.worldallergy.org/professional/allergicdiseasecenter/occupationalallergens/index.shtml
- Available from: www.asmanet.com
- Available from: www.asthme.csst.qc.ca
- Balmes J., Becklake M., Blanc P. et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 787–797.
- Tilles S.A., Jerath-Tatum A. Differential diagnosis of occupational asthma. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2003; 23: 167–176.
- Contreras G.R., Rousseau R., Chang-Yeung M. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. *Occup. Environ. Med.* 1994; 51: 710–712.
- Kopferschmitt-Kubler M.C., Ameille J., Popin E. et al. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the Observatoire National de Asthmes Professionnels projet. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 84–89.
- Munoz X., Cruz M.J., Orriols R. et al. Occupational asthma due to persulfate salts. Diagnosis and follow-up. *Chest* 2003; 123: 2124–2129.
- Orriols R., Costa R., Albanell M. et al. Reported occupational respiratory disease in Catalonia. *Occup. Environ. Med.* 2006. In press
- Brooks S.M., Weiss M.R., Bernstein I.L. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376–384.
- Tarlo S.M., Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest* 1989; 96: 297–301.
- Bardana E.J. Reactive airway dysfunction syndrome (RADS): fact or fantasy. *Allergy* 1999; 54: 33–35.
- Costa R., Munoz X., Aviles B. et al. Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. Estudio de 18 casos. *Med. Clin. (Barc.)* 2005; 11: 419–426.
- Matte T.D., Hoffman R.E., Rosenman K.D., Stanbury M. Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. *Chest* 1990; 98: 173S–178S.
- McDonald J.C., Keynes H.L., Meredith S.K. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom 1989–1997. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 823–829.
- Tarlo S.M. Workplace respiratory irritants and asthma. *Occup. Med.* 2000; 15: 471–484.
- Meredith S.K., Taylor V.M., McDonald J.C. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report of the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br. J. Industr. Med.* 1991; 48: 292–298.
- Venables K.M., Hawkins E.R., Tee R.D. et al. Smoking, atopy and laboratory animal allergy. *Br. J. Industr. Med.* 1988; 45: 667–671.
- Fish J.E. Occupational asthma and rhinoconjunctivitis induced by natural rubber latex exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 575–581.
- Mapp C.E., Beghe B., Balboni A. et al. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 651–656.
- Home C., Quintana P.J., Keuwn P.A. et al. Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class alleles in occupational asthma due to western re cedar. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 911–914.
- Newman-Taylor A.J. HLA phenotype and exposure in development of occupational asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (suppl. 2): 24–27.
- Sastre J., Vandesplas O., Park H.-S. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 364–367.
- Wan H., Winton H.L., Soeller C. et al. Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 123–133.
- Agius R.M., Nee J., Mc Govern B., Robertson A. Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances. *Ann. Occup. Hyg.* 1991; 35: 129–137.
- Newman-Taylor A. Asthma and work: the Colt Lecture, delivered at the Ninth International Symposium on

- Inhaled Particles, Cambridge, September 2001. *Ann. Occup. Hyg.* 2002; 46: 563–574.
40. *Chan-Yeung M., Malo J.L.* Occupational asthma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 107–112.
 41. *Venables K.M., Topping M.D., Howe W. et al.* Interactions of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br. Med. J.* 1985; 290: 201–204.
 42. *Biagini R.E., Moorman W.J., Lewis T.R., Bernstein I.L.* Ozone enhancement of platinum asthma in a primate model. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 719–725.
 43. *Park H.S., Hong C.S.* The significance of specific IgG and IgG4 antibodies to a reactive dye in exposed workers. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21: 357–362.
 44. *Maestrelli P., Saetta M., Mapp C., Fabri L.M.* Mechanisms of occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27 (suppl. 1): 47–54.
 45. *Maestrelli P., del Prete G.F., de Carli M. et al.* CD8 T-cell clones producing interleukin-5 and interferon-gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scand. J. Work Environ. Hlth.* 1994; 20: 376–381.
 46. *Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al.* Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 160–168.
 47. *Frew A.J., Chan H., Lam S., Chan-Yeung M.* Bronchial inflammation in asthma due to western red cedar. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 340–344.
 48. *Day B.W., Jin R., Basalyga D.M. et al.* Formation, solvolysis and transcarbamoylation reactions of bis(s-glutathionyl) adducts of 2,4- and 2,6-diisocyanotoluene. *Chem. Res. Toxicol.* 1997; 10: 424–431.
 49. *Elms J., Beckett P.N., Griffin P., Curran AD.* Mechanisms of isocyanate sensitization. An in vitro approach. *Toxicol. in Vitro.* 2001; 15: 631–634.
 50. *Quirce S., Sastre J.* Occupational asthma. *Allergy* 1998; 53: 633–641.
 51. *Nicholson P.J., Cullinan P., Taylor A.J. et al.* Evidence based guidelines for the prevention, identification and management of occupational asthma. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 290–299.
 52. *Chan-Yeung M., Malo J.L.* Natural history of occupational asthma. In: *Chan-Yeung M., Bernstein I.L., Malo J.L., Bernstein D.I.*, eds. *Asthma in the workplace and related disorders*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999. 129–144.
 53. *Malo J.L., Ghezzi M., L'Archeveque J. et al.* Is the clinical history a satisfactory mean of diagnosis occupational asthma? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 528–532.
 54. *Gilbert R., Auchincloss J.H.* Post-test probability of asthma following methacholine challenge. *Chest* 1990; 97: 562–565.
 55. *Mapp C.E., dal Vecchio L., Boschetto P. et al.* Toluene diisocyanate-induced asthma without airway hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 1996; 68: 89–95.
 56. *Sastre J., Fernandez-Nieto M., Novalbos A. et al.* Need for monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest* 2003; 123: 1276–1279.
 57. *Vandenplas O., Delwiche J.P., Jamart J., van de Weyer R.* Increase in nonspecific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during inhalation challenges. *Thorax* 1996; 51: 472–478.
 58. *Ruef F., Thomas P., Reissig G., Przybilla B.* Natural rubber-latex allergy in patients not intensely exposed. *Allergy* 1998; 53: 445–449.
 59. *Tee R.D., Cullinan P., Welch J. et al.* Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 709–715.
 60. *Burge S., Moscato G.* Physiological assessment: serial measurements of lung function. In: *Bernstein I.L., Chang-Yeung M., Malo J.L. et al.*, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993. 193–210.
 61. *Leroyer C., Perfetti L., Trudeau C. et al.* Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV₁ in the diagnosis of occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 827–832.
 62. *Perrin B., Lagier F., L'Archeveque J. et al.* Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 40–48.
 63. *Anees W., Gannon P.F., Huggins V. et al.* Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 730–734.
 64. *Gannon P.F.G., Newton D.T., Belcher J. et al.* Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax* 1996; 51: 484–489.
 65. *Cartier A., Malo J.L.* Occupational challenge tests. In: *Bernstein I.L., Chang-Yeung M., Malo J.L. et al.*, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993. 211–233.
 66. *Sastre J., Quirce S., Novalbos A. et al.* Occupational asthma induced by cephalosporins. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1189–1191.
 67. *Hammad Y.Y., Rando R.J., Abdel-Kader H.* Considerations in the design and use of human inhalation challenge delivery systems. *Folia Allergol. Immunol. Clin.* 1985; 32: 37–44.
 68. *Vandesplas O., Malo J.L., Cartier A. et al.* Closed-circuit methodology for inhalation challenge test with isocyanates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 582–587.
 69. *Orriols R., Drobnic S., Munoz X. et al.* Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med. Clin. (Barc.)* 1999; 113: 659–662.
 70. *Taivainen A.I., Tukiainen H.O., Terho E.O., Husman K.R.* Powered dust respirator helmets in the prevention of occupational asthma among farmers. *Scand. J. Work Environ. Hlth* 1998; 24: 503–507.
 71. *Obase Y., Shimoda T., Mitsuta K. et al.* Two patients with occupational asthma who returned to work with dust respirators. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 62–64.
 72. *Marabini A., Siracusa A., Stopponi R. et al.* Outcome of occupational asthma in patients with continuous exposure: a 3 year longitudinal study during pharmacologic treatment. *Chest* 2003; 124: 2372–2376.
 73. *Dewitte J.D., Chan-Yeung M., Malo J.L.* Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 969–980.
 74. *Vandesplas O., Toren K., Blanc P.D.* Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 689–697.

75. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. Chest 1995; 108: 1084–1117.
76. Lemiere C., Malo J.-L., Boulet L. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. Eur. Respir. J. 1997; 10: 241–244.
77. Chester E., Kaimal J., Payne C.B. Jr., Kohn P.M. Pulmonary injury following exposure to chlorine gas. Possible beneficial effects of steroid treatment. Chest 1977; 72: 247–250.
78. Chan-Yeung M., Lam S., Kennedy S.M., Frew A. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 1676–1680.
79. Bherer L., Cushman R., Courteau J.P. et al. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulpmill: II. Follow up to affected workers by questionnaire, spirometry, and assessment of bronchial responsiveness 18 to 24 months after exposure ended. Occup. Environ. Med. 1994; 51: 225–228.
80. Gautrin D., Leroyer C., Infante-Rivard C. et al. Longitudinal assessment of airway caliber and responsiveness in workers exposed to chlorine. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1232–1237.
81. Blanc P.D., Galbo M., Hiatt P., Olson K.R. Morbidity following acute irritant inhalation in a population based study. J. A. M. A. 1991; 266: 664–669.
82. Niven R.M.L., Pickering C.A.C. Byssinosis: a review. Thorax 1996; 51: 632–637.
83. Pickering C.A.C. Byssinosis. In: Hendrick D.J., Sherwood Burge P., Beckett W.S., Churg A., eds. Occupational disorders of the lung: recognition, management and prevention. Edinburgh: Saunders; 2002. 46–47.
84. Fishwick D., Fletcher A.M., Pickering C.A.C., Niven R.M.L., Faragher E.B. Lung function, bronchial reactivity, atopic status and dust exposure in Lancashire mill operatives. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 1103–1108.
85. Glindmeyer H.W., Lefante J.J., Jones R.N., Rando R.J., Weill H. Cotton dust and across-shift change in FEV₁, as predictors of annual change in FEV₁. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 584–590.
86. Christiani D.C., Wang X.-R., Pan L.-D. et al. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers. A 15-year follow-up study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 847–853.
87. WHO. Recommended health-based occupational exposure limits for selected vegetables dust. Report of a WHO study group. (Techn. Rep. Ser. 684). Geneva: WHO; 1983.
88. Chan-Yeung M., Emerson D.A., Kennedy S.M. The impact of grain dust on respiratory health. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 476–487.
89. Magarolas R., Monso E., Aguilar X. et al. Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y la ganadería. Med. Clin. (Barc.) 2000; 114: 685–689.
90. Borghetti C., Magarolas R., Badorrey I. et al. Sensibilización y asma ocupacional en los avicultores. Med. Clin. (Barc.) 2002; 118: 251–255.
91. Eduard W., Douwes J., Omenaas E., Heederick D. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. Thorax 2004; 59: 381–386.
92. Soyseth V., Kongerud J., Ekstrand J., Boe J. Relation between exposure to fluoride and bronchial responsiveness in aluminium potroom workers with work-related asthma-like symptoms. Thorax 1994; 49: 984–989.
93. Tarlo S.M., Leung K., Broder I. et al. Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. Chest 2000; 118: 1309–1314.
94. Gibson P.G., Fujimura M., Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implication for treatment. Thorax 2002; 57: 178–182.
95. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2004; 4: 87–91.
96. Quirce S., Fernandez-Nieto M., De Miguel J., Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 143.
97. Ryu J.H., Myers J.L., Swensen S.J. Bronchiolar disorders. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 1277–1292.
98. Orriols R., Bravo C. Bronquiolitis obliterante: dificultades de la definicion. Arch. Bronconeumol. 1995; 31: 1–2.
99. Kreiss K., Goma A., Kullman G. et al. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwavepopcorn plant. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 330–338.
100. Boag A.H., Colby T.V., Fraire A.E. et al. The pathology of interstitial lung disease in nylon flock workers. Am. J. Surg. Pathol. 1999; 23: 1539–1545.
101. Orriols R., Manresa J.M., Aliaga J.L.L. et al. Mollusk shell hypersensitivity pneumonitis. Ann. Intern. Med. 1990; 113: 80–81.
102. Morell F., Roger A., Cruz M.J. et al. Suberosis. Clinical study and new etiologic agents in a series of eight patients. Chest 2003; 124: 1145–1152.
103. Patel A.M., Ryu J.H., Reed C.E. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 661–670.
104. Orriols R., Aliaga J.L.L., Anto J.M. et al. High prevalence of mollusc shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. Eur. Respir. J. 1997; 10: 780–786.
105. Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 952–958.
106. Newman K.B., Mason U.G., Schmalzing K.B. Clinical features of vocal cord dysfunction. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1382–1386.
107. Perkner J.J., Fennelly K.P., Balkissoon R. et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. J. Occup. Environ. Med. 1998; 40: 136–143.
108. Cullen M.R. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. Occup. Med. 1987; 2: 655–661.
109. Lesage J., Perrault G. Environmental monitoring of chemical agents. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.-L., Bernstein D.I., eds. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker; 1999. 257–277.
110. Available from: www.mtas.es/insht/mta
111. Available from: www.cdc.gov/niosh/nmam/nmammenu.html
112. Available from: www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html
113. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Limites de exposicion profesional para agentes quimicos en Espana. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2003.
114. Reed C.E., Swanson M.C., Li J.T. Environmental monitoring of protein aeroallergens. In: Bernstein I.L., Chang-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.J., eds. Asthma in the workplace. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999. 235–255.

115. Price J.A., Pollock I., Little S.A. et al. Measurement of airborne mite antigen in homes of asthmatic children. *Lancet* 1990; 336: 895–897.
116. Luczynska C.M., Li Y., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cat (*Felis domesticus*). *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990; 141: 361–367.
117. Price J.A., Longbottom J.L. ELISA method for the measurement of airborne levels of major laboratory animal allergens. *Clin. Allergy* 1988; 18: 95–107.
118. Lillienberg L., Baur X., Doekes G. et al. Comparison of four methods to assess fungal amylase in flour dust. *Ann. Occup. Hyg.* 2000; 44: 427–433.
119. Raulf-Heimsoth M., Sander I., Chez Z. et al. Development of a monoclonal antibodybased sandwich ELISA for detection of the latex allergen Hev b 1. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 123: 236–241.
120. Zahradnik E., Raulf-Heimsoth M., Bruning T. et al. Development of a sandwich enzyme immunoassay for quantification of phytase derived from *Aspergillus niger* [abstract]. In: Actas del exposure assessment in a changing environment congress. Utrecht, The Netherlands, June 2004. Utrecht; 2004. p. 49. 28–5.
121. Coligan J.E., Kruisbeek A.M., Margulies D.H. et al. Antibody detection and preparation. In: Coligan J.E., Kruisbeek A.M., Margulies D.H. et al., eds. *Current protocols in immunology*. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1997.
122. Renstrom A., Gordon S., Hollander A. et al. Comparison of methods to assess airborne rat and mouse allergen levels II. Factors influencing antigen detection. *Allergy* 1999; 54: 150–157.
123. Renstrom A., Gordon S., Larsson P.H. et al. Antibody detection and preparation Comparison of a radioallergen sorbent (RAST) inhibition method and a monoclonal enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for aeroallergen measurement. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 1314–1321.
124. Cruz M.J., Rodrigo M.J., Anto J.M., Morell F. An amplified ELISA inhibition method for the measurement of airborne soybean allergens. *Int. Arch. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 122: 42–48.
125. Platts-Mills T.A., Sporik R.B., Wheatley L.M., Heymann P.W. Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 435–440.
126. Baur X. Are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (suppl.): 11–18.
127. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis A. et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 308–317.
128. Lemiere C., Pizzichini M.M., Balkissoon R. et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 482–488.
129. Girard F., Chaboilliez S., Cartier A. et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 845–850.
130. Lemiere C., Chaboilliez S., Malo J.L., Cartier A. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: What do they mean? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 1063–1068.
131. Lemiere C. Non-invasive assessment of airway inflammation in occupational lung diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 2: 109–114.
132. Kharitonov S., Alving K., Barnes P.J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1683–1693.
133. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2104–2117.
134. Kharitonov S., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
135. Campo P., Lumus Z.L., Bernstein D. Advances in methods used in evaluation of occupational asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 142–146.
136. Montuschi P., Barnes P. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23: 232–237.
137. Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 28–34.
138. Bernstein I.L., Keskiene H., Malo J.-L. Medicolegal and compensation aspects. In: Bernstein I.L., Chang-Young M., Malo J.L., Bernstein D.J., eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. 279–297.
139. Available from: www.mtas.es/insh/ntp/ntp-327.htm
140. Cuadro de enfermedades profesionales. Real Decreto 1995/1978 del 12 de mayo. BOE num. 25, de agosto de 1978.
141. Available from: www.mcs.es/Diseno/medioAmbient_salud_laboral.htm
142. WHO. International classification of impairment, disabilities and handicap. Geneva: WHO; 1980.
143. WHO. CIDDM-2. Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud. 2001. Available from: www.who.ch/icidadh
144. Available from: www.mtas.es/guia2003/texto/30/30.6.html
145. American Thoracic Society (ATS). Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1993; 147: 1056–1061.