

Д.Г.Солдатов, И.А.Кусакина, Е.В.Бабарсков

ТЕСТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОВОКАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Тесты специфической бронхиальной провокации (ТСБП) известны с 1972 г., когда С.Blackley впервые применил их в диагностике аллергической бронхиальной астмы [1]. Начиная с 1945 г., Citty, Lowell и Herxheimer [20] в различных странах одновременно начинают внедрять бронхопровокационные тесты с аллергенами и холинергическими медиаторами (гистамин, ацетилхолин), измеряя при этом показатели жизненной емкости легких. Однако широкое использование ТСБП в пульмонологической практике связано с именем R.Tiffeneau [37,38], впервые в 1957 г. привнесшим в технику выполнения тестов количественную оценку изменений функции легких: определение неспецифической бронхиальной гиперреактивности по PC_{20} и флоуметрию.

В диагностике профессиональной бронхиальной астмы (ПБА) ТСБП с подозреваемым причинным фактором впервые использованы в начале 70-х годов J.Perus, B.J.Hutchcroft и др. [32]. Первые серии исследований, освещающие влияние промышленной пыли, различных газов и дымов на органы дыхания были выполнены в Бромптоновском Госпитале (США) в 1972 г. [34], где позже была создана уникальная комната для ТСБП. Идея создания подобных "провокационных камер" по деонтологическим соображениям была встречена скептически [1], однако рост заболеваемости профессиональной астмой [17,21] и недостоверность других методов этиологической диагностики [28] обусловили дальнейшее развитие метода. Оригинальные комнаты для ТСБП были созданы в Новом Орлеане (США), Монреале (Канада), Страсбурге (Франция). Сами ТСБП стали неотъемлемой частью постановки диагноза ПБА, ее "золотым стандартом" [32]. Законодательством некоторых стран, например Канады, предусмотрено обязательное выполнение реалистических тестов для подтверждения профессионального характера заболевания. Подобная политика обусловила наиболее быстрое развитие канадской школы пульмонологов, работающих в области профессиональной патологии, — J.-L.Malo, A.Cartier [10,11], M.Chan-Yeung (Клиника Сакре-Кер Университета Монреалья) [3,10,11,24—28]. В Европе центром изучения ПБА, широко внедрившим ТСБП, стала Университетская клиника гор.Страсбурга, возглавляемая проф. G.Pauli.

Эволюция представлений о патогенетических механизмах атопической БА и ПБА привела к пересмотру значимости ТСБП в диагностике этих заболеваний. В последние годы было показано, что выполнение ТСБП при аллергических заболеваниях не является значимым, так как их результаты хорошо коррелируют с данными анамнеза, результатами кожных аллергопроб, выявлением специфических реагинов в сыворотке крови и определением неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ) [31].

Значимость ТСБП с подозреваемым этиологическим фактором в диагностике ПБА несравненно выше. Им могут выступать не только потенциальные аллергены, т.е. высокомолекулярные соединения (вещества растительного, животного происхождения, споры грибов, ферменты) [30], но и низкомолекулярные химические агенты: гаптены (альдегиды, изоцианаты, ангидриды, металлы и др.) и соединения, обладающие фармакологической активностью (антибиотики, фосфорорганические соединения и др.) [6]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что, наряду с классическим иммунологическим, существуют и некоторые неиммунологические механизмы патогенеза заболевания (гистаминолиберация, блокада холинэстеразной активности, бета-адренергических рецепторов бронхиального дерева

и т.д.) [16]. При этом ни один из традиционных диагностических методов в отдельности не позволяет достоверно подтвердить или отвергнуть диагноз ПБА [24—27], однако сочетание нескольких положительных тестов увеличивает вероятность диагноза [14,33]. Наиболее достоверными, хотя и более трудоемкими и опасными, тестами являются ТСБП. По мнению P.Burge [4], "тесты бронхиальной провокации являются заключительным арбитром в подтверждении этиологического фактора профессиональной астмы".

Показаниями к проведению ТСБП с подозреваемым профессиональным фактором являются [18]:

1. Расхождения между данными анамнеза, результатами аллергологического обследования, данными пикфлоуметрии и определения НГРБ, не позволяющие четко определить связь возникшего заболевания с профессиональными факторами.
2. В качестве подозреваемого причинного агента выступает новое вещество, этиологическая роль которого в формировании ПБА ранее не была описана, не наработаны специфические IgE- и промышленные сыворотки для кожных *prick*-тестов.
3. Возможность вычисления причинного агента из группы производственных факторов, способных вызывать ПБА (одновременный контакт с комплексом нескольких веществ).

К противопоказаниям относятся:

1. Наличие серьезной соматической (прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной) и хирургической патологии, осложняющей проведение тестов.
2. Исходное снижение ОФВ₁ более 70% по отношению к должным величинам [36].
3. Исходно высокий уровень НГРБ [5,22].
4. Наличие органической патологии дыхательных путей, обуславливающей локальное сужение бронхов, истончение слизистой или всей бронхиальной стенки.
5. Плохой контакт между пациентом и врачом.

Условиями для проведения ТСБП с подозреваемым причинным фактором являются [18]:

1. Наличие специальной лаборатории (комната для ингаляции, оборудование для определения показателей внешнего дыхания и НГРБ), обученного среднего медицинского персонала и квалифицированного врача.
2. Близость реанимационного отделения.
3. Возможность регуляции температурного режима и влажности в комнате для ингаляций.
4. Возможность измерения уровня загрязнения воздуха профессиональным поллютантом в ингаляционной комнате и регуляции его концентрации и времени экспозиции.
5. Госпитализация тестируемого пациента минимум на 24 часа, предусматривающая возможность коррекции немедленных и замедленных реакций.
6. Предварительная отмена некоторых лекарственных препаратов, способных влиять на достоверность тестов:
 - теофиллинов короткого и пролонгированного действия, антигистаминных препаратов за 48 ч до начала тестов;
 - β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов за 8 ч;
 - ингаляционных или пероральных противовоспалительных препаратов в день проведения тестов.
7. Выполнение контрольного теста бронхиальной провокации с неспецифическим агентом ирритативного действия (например, лактоза,

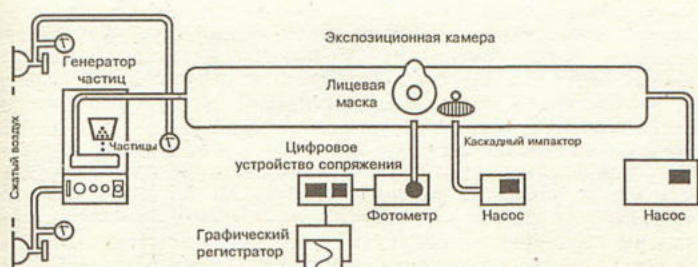


Рис. 1. Принципиальная схема устройства для проведения ТСБП с профессиональными агентами в виде пудры (Cloutier Y. et al., 1989).

растворитель изоцианатов при тестировании "изоцианатовой" астмы, бытовая пыль при исследовании ПБА, вызываемой профессиональной пылью и т.д.) с целью изучения неспецифических изменений ГРБ и показателей внешнего дыхания, способных проявиться в реалистическом тесте. Проведение контрольного и истинного тестов не может осуществляться в одни и те же сутки.

Описаны различные методики проведения ТСБП, основанные на ингаляции дозированных аэрозолей твердых или жидких веществ, пудры после ее разведения в лактозе, ингаляции подогретых летучих веществ, выполнении в ингаляционной комнате профессиональных действий [16]. Однако любая методика ТСПБ требует наличия генератора частиц подозреваемого профессионального агента и прибора для определения его концентрации во вдыхаемом воздухе.

Проведение ТСБП в отношении некоторых антибактериальных препаратов (бета-лактамов и цефалоспоринов) возможно по методике, основанной на ингаляции дозированного аэрозоля при помощи широко распространенных ультразвуковых ингаляторов.

Более сложным методом является проведение ТСБП с веществом в виде пудры. Оригинальное устройство для осуществления подобных тестов было предложено Y. Cloutier et al. [12] (рис. 1). Его принципиальная схема состоит из трех основных узлов: генератора частиц, аэрозольной камеры и регистрирующего блока, включающего в себя фотометр и каскадный импактор. В генераторе частицы пудры из вибрирующей емкости при помощи шнека подаются на поверхность вращающейся пластины, с которой затем затягиваются воздушным потоком в аэрозольную камеру — длинный плексигласовый цилиндр (13х100 см) с тремя отверстиями в центральной части (для присоединения лицевой маски, фотометра и каскадного импактора). Необходимый поток воздуха через камеру обеспечивается системой подачи очищенного сжатого воздуха на входе и воздушным насосом на выходе камеры, благодаря чему в ней поддерживается постоянное разрежение 10—20 мм вод. ст. Концентрация аэрозоля в камере контролируется при помощи фотометра. Каскадный импактор служит для определения дисперсного состава генерируемого аэрозоля. Это необходимо для расчета ингаляционной дозы, поскольку респираторными, то есть проникающими в нижние отделы дыхательной системы, являются лишь частицы с аэродинамическими диаметрами менее 10 мкм.

На протяжении 1986—1990 гг. авторами проведено 56 ТСБП с различными профессиональными агентами в виде пудры: пылью, седром, подорожником, каучуком, лекарственными препаратами, персульфатами и мицелиями грибов [12]. Показано, что метод позволяет четко воспроизводить расчетную кривую доза—эффект и крайне редко дает ложноположительные результаты.

Наконец, наиболее сложными являются ТСБП с подозреваемыми профессиональными веществами в виде паров. Пары могут содержать в себе вещество как в виде газа, так и конденсационного аэрозоля. Ингаляционная доза может существенно зависеть от массового соотношения этих фаз даже при фиксированной полной концентрации, что связано с различной эффективностью их задержки в дыхательной системе. Представляется проблематичным и создание универсальных камер для генерации определенных концентраций любого профессионального агента и последующего тестирования. Поэтому большинство предложенных моделей ориентировано на диагностику прежде всего изоцианатовой астмы, являющейся наиболее распространенной среди ПБА. По данным В.Т. Butcher [7], она встречается у 5% всех промышленных рабочих, а в отдельных отраслях, например на производстве полиуретановой продукции, достигает 30% [15]. В связи с этим устройство всех предложенных камер включает в себя оригинальные модули для генерации паров изоцианатов, отличающиеся друг от друга в различных моделях, и промышленный монитор для определения концентрации их внутри комнаты MDA-7100 (MDA Scientific Inc., США).

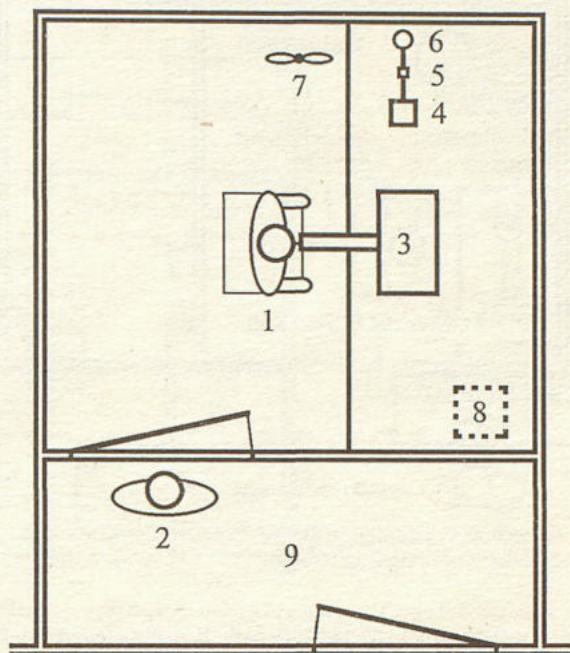


Рис. 2. Статическая камера для проведения ТСБП с профессиональными агентами в парообразном состоянии (Туланский Университетский Центр, США).

1 — пациент, 2 — исследователь, 3 — монитор MDA-7100, 4 — воздушный насос, 5 — ротаметр, 6 — емкость с ТДИ, 7 — циркуляционный вентилятор, 8 — вытяжка, 9 — герметичная дверь.

Большинство известных в настоящее время камер, позволяющих тестировать пациентов ПБА, вызванной толуендиизоцианатами (ТДИ), метилendiфенилдиизоцианатами (МДИ) и гескаметилендиизоцианатами (ГДИ) можно условно разделить на два класса: статические и динамические (проточные) боды-камеры. В обоих случаях пациент помещается внутри камеры и экспонируется определенное время в парах подозреваемого вещества, после чего ведется контроль за изменением параметров функции внешнего дыхания.

На рис. 2 представлена схема статической камеры Туланского Университетского Центра [8]. Ее объем представляет 10,84 куб. м при размерах 2,25х1,89х2,55 м. Она состоит из трех отсеков: собственно ингаляционной камеры, предкамеры с рабочим столиком врача-исследователя и приборного отсека. Во время проведения тестов внутри камеры поддерживается температура 23—24°C и влажность воздуха 45—55%. Генерация паров ТДИ происходит при пропускании воздуха над поверхностью (эффективная площадь 60,8 кв. см) чистого вещества, помещенного в специальную емкость. Расход воздуха может изменяться от 2 до 6 л/мин в зависимости от требуемой концентрации паров. Равномерность распределения паров внутри ингаляционной камеры обеспечивается находящимся в ней вентилятором. Недостатком данной конструкции является то, что врач-исследователь ненадежно защищен от случайного попадания паров в предкамеру. Неудобен также контроль за аппаратурой, находящейся в отдельном отсеке.

Эти недостатки учтены в конструкции статической камеры для ТСБП с профессиональными агентами, созданной в Университетской клинике гор. Страсбурга (рис. 3) [15]. Ее объем составляет 7,5 куб. м, а принципиальная схема включает в себя предкамеру и ингаляционную камеру, однако врач-исследователь и регистрирующая аппаратура находятся в окружающей лаборатории.

В то же время статические камеры имеют много принципиальных ограничений, препятствующих их широкому распространению на практике. Например, в них крайне сложно поддерживать стабильный уровень концентрации изоцианатов, особенно при высоких концентрациях (20 ppm для ТДИ) в результате появления значительной доли аэрозоля в генерируемых парах. Нестабильность концентрации аэрозоля в свою очередь обусловлена процессом коагуляции и осаждения частиц на поверхности камеры под действием гравитационных и электростатических сил, а также в результате броуновского движения. Отсутствие необходимого воздухообмена помимо этого приводит к изменению газового состава воздуха

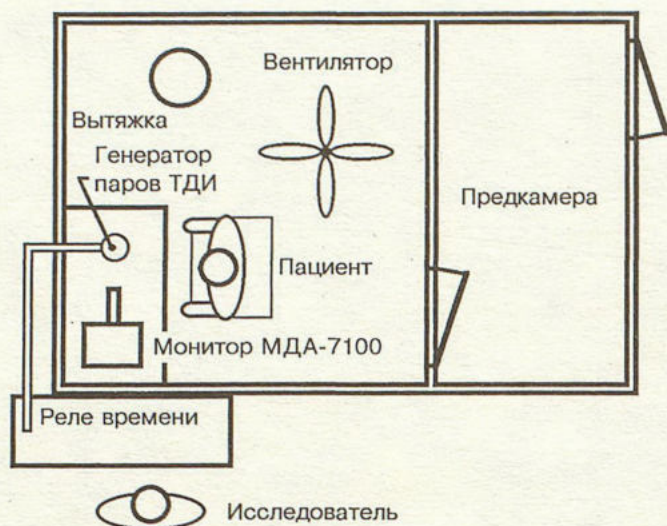


Рис.3. Камера для проведения ТСБП с профессиональными агентами в парообразном состоянии (Университет г.Страсбурга, Франция).

внутри камеры вследствие непрерывного потребления пациентом кислорода и выделения углекислого газа. В этой связи нам представляются более перспективными и позволяющими получить более достоверные результаты динамические (проточные) боди-камеры. Схема наиболее простой и компактной из таких камер, разработанной также в Туланском Университетском Центре, приведена на рис. 4 [19]. Ее размеры составляют 1,2х1,8х2,1 м, а объем равен 4,5 куб. м. Комнатный воздух входит в камеру через высоко

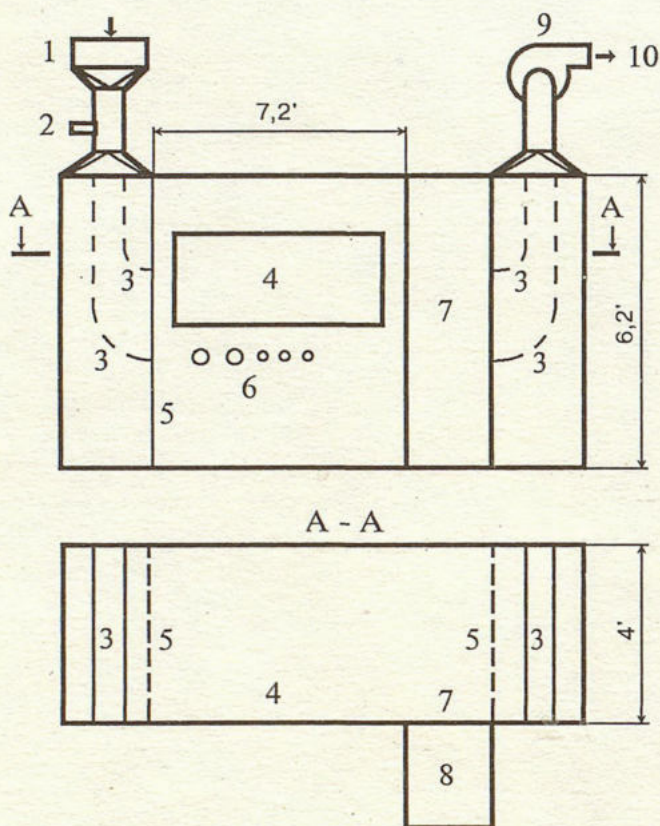


Рис.4. Динамическая камера для проведения ТСБП с профессиональными агентами в парообразном состоянии (Туланский Университетский Центр, США).

1 — входной фильтр, 2 — канал для ввода агента, 3 — распределяющие лопасти, 4 — окно для наблюдения, 5 — диффузионные решетки, 6 — отверстия, 7 — дверь, 8 — тамбур-шлюз, 9 — вентилятор, 10 — выход воздушного потока.

эффективные аэрозольный и газовый фильтры и соединяется с парами проверяемого агента в узком канале, что обеспечивает наиболее полное смешение. Образующаяся смесь поступает в камеру через распределяющие лопасти и диффузионные решетки из нержавеющей стали. Однородный ламинарный поток проходит через камеру и выходит с ее другого конца через аналогичные распределяющие лопасти и диффузионные решетки под действием разрежения, создаваемого центробежным вентилятором (10—30 мм вод. ст.) с объемным расходом воздуха до 7 куб. м/мин. Это обеспечивает равномерное распределение агента по всему объему камеры. Наличие специального воздушного шлюза позволяет понизить флюктуацию концентрации агента внутри камеры при входе в нее пациента. Ряд отверстий в боковой стенке камеры позволяет обследовать пациента непосредственно в процессе экспонирования, а также отбирать пробы агента для контроля создаваемой концентрации.

Наконец, следует упомянуть о самой грандиозной, но, очевидно, не самой дешевой и компактной динамической боди-камере для проведения ТСБП, созданной в Монреале в Университетской Клинике Сакре-Кер (рис.5) [11]. Она состоит из двух ингаляционных камер и двух предкамер. Каждая ингаляционная камера может вентилироваться отдельно при помощи высокопроизводительной вентиляционной системы, способной полностью сменить воздух в камере всего за 3 мин. Однако ввиду отсутствия каких-либо специальных устройств для формирования равномерных ламинарных потоков паровоздушной смеси не представляется возможным создание однородной концентрации агента по всему объему ингаляционных камер, что в случае перемещения пациента в процессе экспозиции может внести существенную ошибку в определение ингаляционной дозы.

В заключение приведем еще одну оригинальную конструкцию устройства для проведения ТСБП (рис.6) [39]. Это так называемая смесительная камера замкнутого типа, предназначенная для работы с полиизоцианатами и другими агентами в парообразном состоянии. Эта установка подобна описанной выше, служащей для работы с агентами в виде пудры. Однако вместо генерации частиц в ней генерируются пары ТДИ, МДИ или ГДИ. Установка состоит из следующих основных узлов:

1. Системы очистки и кондиционирования входящего воздуха, поддерживающей 50% относительную влажность воздуха, постоянную температуру 24°C и объемный расход воздуха 32 л/мин.
2. Генератора паров, термостатированного в силиконовой бане при температуре 24°C или 180°C (в зависимости от типа агента).
3. Системы введения пациенту паров исследуемых агентов, представляющей собой длинный плексигласовый цилиндр (13х109 см),

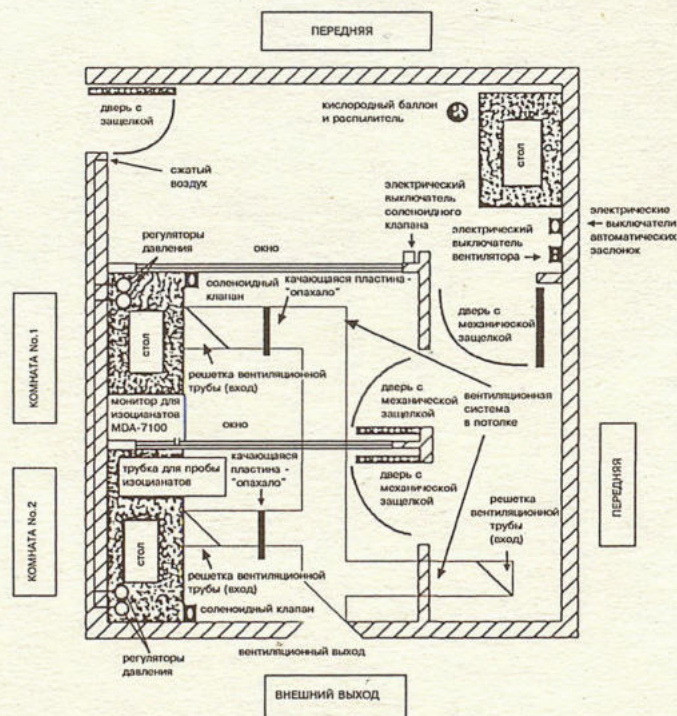


Рис.5. Динамическая камера для проведения ТСБП с профессиональными агентами (Университет г.Монреала, Канада).

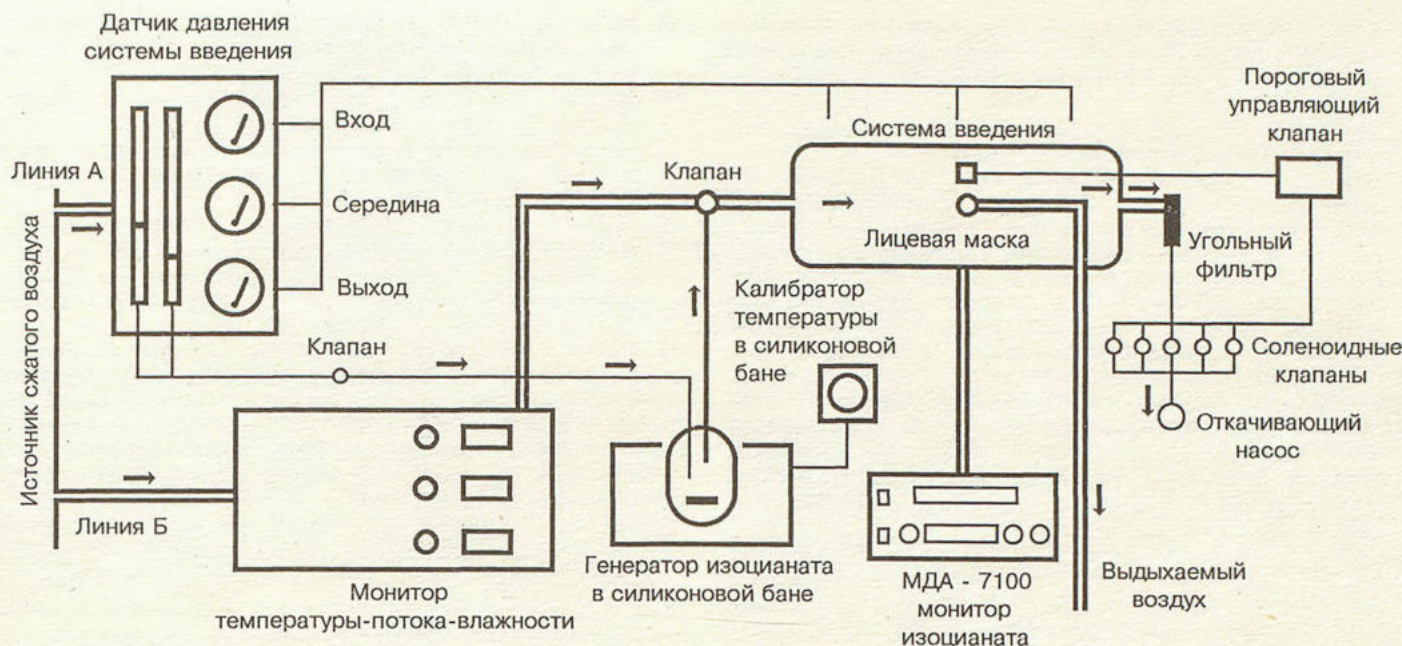


Рис.6. Смесительная камера замкнутого типа для проведения ТСБП с профессиональными агентами в парообразном состоянии (Vandenplas et al., 1992).

в средней части которого имеются отверстия для присоединения лицевой маски и монитора концентрации изоцианатов (MDA-7100).

4. Блока очистки выходящего воздуха (угольного фильтра).

5. Системы стабилизации воздушного потока, включающей блок управляемых электромагнитных клапанов и воздушный насос, позволяющий избежать колебаний концентрации агента в результате вдохов и выдохов пациента.

Авторы показали [39], что смесительная камера замкнутого типа позволяет создавать и длительное время поддерживать более стабильные концентрации изоцианатов, чем это возможно при работе с динамическими камерами, описанным выше. Так, коэффициент вариации при создании заданной концентрации удалось уменьшить приблизительно вдвое, что позволяет получить более прецизионные кривые доза—эффект.

Однако создание новых все более и более компактных диагностических систем не уменьшает актуальности классических комнат для проведения рутинных "реалистических" тестов [32], основывающихся на повторении в ингаляционной комнате испытуемым больным своих обычных профессиональных действий на рабочем месте (пайка, краска, шлифовка и т.д.), вызывающих бронхоспазм. Подобная методика не позволяет в точности оценивать количественную экспозицию профессионального агента, однако достаточно проста и прагматична [3]. Так, например, для подтверждения ПБА у больного, работающего маляром и имеющего ежедневный контакт с различными красками, возможно проведение нескольких качественных тестов. Больной приносит с производства образцы используемых красок, растворителей, кисти и в условиях камеры начинает повторять привычные профессиональные движения, соблюдая при этом повседневную временную экспозицию. В условиях бодикамеры или другой комнаты выполнение этих тестов практически невозможно ввиду отсутствия адекватного режима вентиляции и нецелесообразности загрязнения пола и стен. Таким образом, "реалистические" тесты среди всех традиционных методов диагностики ПБА позволяют создавать наиболее близкие к реальному производству условия и наблюдать, четко дозируя степень загрязнения воздуха подозреваемым профессиональным агентом, за развитием изменений в объективном состоянии пациента, за уровнем реактивности бронхов и функциональными показателями внешнего дыхания.

В то же время нельзя переоценивать диагностическую значимость ТСБП. Так, при исследовании "изоцианатовой" астмы она оценивается различными учеными от 40,7 [29] до 68% [40]. Как и при любом другом методе, возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Так, ложноотрицательные тесты, создающие впечатление отсутствия профессионального заболевания, часто отмечаются при неправильно выбранном причинном факторе, несоблюдении производственных температурных режимов, влажности воздуха или слишком коротком времени экспозиции. Подобные наблюдения были приведены K.Cargill et al. [9]. С другой стороны,

важное значение имеет давность элиминации причинного фактора из профессионального окружения пациента, так как в этот период времени могло произойти снижение как специфической, так и неспецифической бронхиальной гиперреактивности [2,9,10]. Скорость этой регрессии определяется также давностью заболевания. По мнению D.W.Cockcroft [13], она может происходить достаточно быстро — в течение 2—3 суток [33]. В этом случае больному может быть рекомендовано возвращение к обычному труду с динамическим измерением пикфлоуметрии и неспецифической ГРБ. Усиление колебаний суточных показателей пикфлоуметрии с тенденцией к их снижению и/или нарастание НГРБ свидетельствуют о повторной "сенситизации" пациента и могут служить показанием для повторного проведения "реалистического" теста.

Возможны и ложноположительные результаты. Врач-исследователь может ошибочно принимать повышение НГРБ, возникшее на фоне "реалистического" теста и связанное с раздражающим действием агента, за проявление специфической ГРБ и развитие немедленной реакции пациента [23,35]. Этой ошибки позволяет избежать проведение контрольного ингаляционного теста с неспецифическим раздражителем, например с лактозой, при проведении ТСБП с пудрами или растворителями изоцианатов при тестировании "изоцианатовой" астмы. Исследование изменений НГРБ и общего состояния пациента в контрольном тесте позволяет выделить неспецифический компонент реакции и правильно трактовать общий результат ТСБП. Ложноположительные результаты могут быть получены также при проведении ТСБП при нестабильном исходном состоянии пациента [11]. Для адекватной оценки результатов рекомендуется проведение повторного теста при стабилизации состояния больного.

Являются ли "реалистические" тесты обязательными в диагностике ПБА? Этот вопрос является сегодня предметом оживленной дискуссии на страницах медицинской печати. Большинство исследователей приходят к отрицательному ответу [18]. В то же время все они склоняются к выводу, что адекватное применение тестов и правильная трактовка полученных результатов все еще не потеряли вес "золотого стандарта" в диагностике ПБА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aas K. The Bronchial Provocation Test. — Springfield: C.Thomas Publ., 1975.
2. Banks D.E., Sastre J., Butcher B.T. et al. Role of inhalation challenge testing in the diagnosis of isocyanate-induced asthma // Chest. — 1989. — Vol.95, № 2. — P.414—423.
3. Bessot J.-C., Pauli G. Approches diagnostiques dans l'asthme professionnel // Bull. Actual. Ther. — 1988. — № 9. — P.3359—3367.

4. *Burge P.S.* Non-specific bronchial hyper-reactivity in workers exposed to toluene di-isocyanate, diphenyl methane di-isocyanate and colophony // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1962.— Vol.63, Suppl.123.— P.91—96.
5. *Burge P.S.* Diagnosis of occupational asthma // *Clin. Exp. Allergy.*— 1989.— Vol.19, № 6.— P.649—652.
6. *Butcher B.T., Jones R.N., O'Neil C.E., Glindmeyer H.W., Diem J.E., Dharmarajan V., Weill H., Salvaggio J.E.* Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-di-isocyanate // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1977.— Vol.116, № 3.— P.411—421.
7. *Butcher B.T., Karr R.M., O'Neil C.E., Wilson M.R., Dharmarajan V., Salvaggio J.E., Weill H.* Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate (TDI) — sensitive workers // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1979.— Vol.64, 2.— P.146—152.
8. *Butcher B.T., Bernstein I.L., Schwartz H.* Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to small molecular weight chemicals // *Ibid.*— 1989.— Vol.84, № 2.— P.834—838.
9. *Carroll K., Secombe C., Pepys J.* Asthma due to non-occupational exposure to toluene (tolylene) di-isocyanate // *Clin. Allergy.*— 1976.— Vol.6, № 2.— P.99—104.
10. *Cartier A., Malo J.L., Forest F., Lafrance M., St-Aubin J.J., Dubois J.Y.* Occupational asthma in snow crab-processing workers // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol.74, № 3.— P.261—269.
11. *Cartier A., Malo J.L.* Occupational challenge tests // *Asthma in the Workplace.* — New York: Marcel Dekker Inc., 1993.— P.215—247.
12. *Cloutier Y., Lagier F., Lemieux R. et al.* New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents in powder form // *Eur. Respir. J.*— 1989.— Vol.2, № 8.— P.769—777.
13. *Cockcroft D., Mink J.* Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter // *Can. Med. Assoc. J.*— 1979.— Vol.121, № 5.— P.602—604.
14. *Cote J., Kennedy S., Chan-Yeung M.* Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85, № 3.— P.592—598.
15. *Dietemann-Molard A., Kopferschmitt-Kubler M.-C., Lenz D., Pauli G.* Diagnostic d'un asthme aux isocyanates. Interet et modalites du test de provocation bronchique specifique // *Bull. Actual. Ther.*— 1988.— № 9.— P.3369—3376.
16. *Gervais P., Rosenberg N.* Guide pratique de l'allergie respiratoire professionnelle.— Paris: Fisons Ed., 1992.
17. *Gervais P., Rosenberg N.* Occupational respiratory allergy: Epidemiological and medicolegal aspects // *International Congress of Allergy and Clinical Immunology, 12-th: Proceedings / Ed. C.E.Reed.*— St.Louis: C.V.Mosby Co, 1986.— P.480—485.
18. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on "Occupational Allergy" of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Clin. Exp. Allergy.*— 1992.— Vol.22, № 1.— P.103—108.
19. *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.— Vol.32, № 1.— P.37—44.
20. *Herxheimer H.* The late bronchial reaction in induced asthma // *Int. Arch. Allergy. Appl. Physiol.*— 1952.— Vol.3, № 2.— P.323—328.
21. *Lagier F., Malo J.-L., Cartier A.* Medicolegal statistics on occupational asthma in Quebec between 1986 and 1988 // *Rev. Mal. Respir.*— 1990.— Vol.7, N. 4.— P.337—341.
22. *Lam S., Tan F., Chan G., Chan-Yeung M.* Relationship between types of asthmatic reaction, nonspecific bronchial reactivity and specific IgE antibodies in patients with red cedar asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1983.— Vol.72, № 2.— P.134—139.
23. *Lee T., Nagakura T., Papageorgiou N., Likura Y., Kay A.* Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity // *N. Engl. J. Med.*— 1983.— Vol.308, № 25.— P.1502—1505.
24. *Malo J.L., Cartier A.* Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin // *Thorax.*— 1988.— Vol.43, № 5.— P.371—377.
25. *Malo J.L., Cartier A., L'Archeveque J., Ghazzo H., Lagier F., Trudeau C., Dolovich J.* Prevalence of occupational asthma and immunological sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.142, № 6.— P.1359—1366.
26. *Malo J.L., Ghezze H., L'Archeveque J., Ghezze H., Soucy F., Somers J., Dolovich J.* Prevalence of occupational asthma and immunological sensitization to guar gum among employees et a carpet manufacturing plant // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.86, № 4.— P.562—569.
27. *Malo J.L., Ghezze H., L'Archeveque J., Lagier F., Perrin B., Cartier A.* Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143, № 3.— P.528—532.
28. *Malo J.-L.* The case for confirming occupational asthma: Why, how much, how far? // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.91, № 5.— P.967—970.
29. *Moscato G., Dellabianca A., Vinci G., Candura S.M., Bossi M.C.* Toluene di-isocyanate-induced asthma: clinical findings and bronchial responsiveness studies in 113 exposed subjects with work-related respiratory symptoms // *J. Occup. Med.*— 1991.— Vol.38, № 6.— P.720—725.
30. *Novey H.S., Bernstein I.L., Mihalas L., Terr A.I., Yunginger J.W.* Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to high molecular weight allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84, № 2.— P.829—833.
31. *Pauli G., Bessot J.C., Thierry R., Lamensans A.* Correlation between skin tests, inhalation tests and specific IgE in a study of 120 subjects allergic to house dust and Dermatophagoides pteronyssinus // *Clin. Allergy.*— 1977.— Vol.7, № 4.— P.337—346.
32. *Pepys J., Hutchcroft B.J.* Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1975.— Vol.112, № 6.— P.829—859.
33. *Perrin B., Lagier F., L'Archeveque J., Cartier A., Boulet L.P., Cote J., Malo J.L.* 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.— Vol.5, № 1.— P.40—48.
34. *Pickering C.* Inhalation tests with chemical allergens: Complex salts of platinum // *Proc. Roy. Soc. Med.*— 1972.— Vol.65, № 3.— P.272—274.
35. *Rubinstein I., Levinson H., Slutsky A., Hak H., Wells J., Jamel N., Rebuck A.S.* Immediate and delayed bronchoconstriction after exercise in patients with asthma // *N. Engl. J. Med.*— 1987.— Vol.317, № 8.— P.482—485.
36. *Spector S.L.* Allergen inhalation challenge procedures // *Provocative Challenge Procedures: Background and Methodology.* — Mount Kisco, NY: Futura Publ., 1989.— P.293—339.
37. *Tiffeneau R.* Examen pulmonaire de l'asthmatique. Deductions diagnostiques, pronostiques et therapeutiques.— Paris: Masson et Cie Ed., 1957.
38. *Tiffeneau R.* Hypersensibilite cholinergo-histaminique pulmonaire de l'asthmatique. Relations avec l'hypersensibilite allergenique pulmonaire // *Allergy.*— 1958.— Vol.5.— P.187—221.
39. *Vandenplas O., Malo J.L., Cartier A., Perreault G., Cloutier Y.* Closed-circuit Methodology for Inhalation Challenge Tests with Isocyanates // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145, № 3.— P.582—587.
40. *Vogelmeier C., Baur X., Fruhmman G.* Isocyanate induced asthma: results of inhalation tests with TDI, MDI and metacholine // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*— 1991.— Vol.63, № 1.— P.9.

Поступила 23.08.94.