

Г.Поли*, Д.Г.Солдатов**, М.К.Копфершмитт-Кюблер*

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, МЕСТО ТЕСТОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОВОКАЦИИ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

* — Клиника пульмонологии Лайннэк Университетского Центра Страсбурга (Франция);

** — Российский Государственный Медицинский Университет.

Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) — одно из наиболее распространенных профессиональных заболеваний органов дыхания, на долю которого приходится от 2 [31] до 15% [47] в общей структуре заболеваемости астмой. Список этиологических факторов, включающих уже сегодня более 200 различных веществ, постоянно пополняется, что создает проблему разработки новых высокочувствительных диагностических подходов. Длительное время “золотым стандартом” [35] диагностики ПБА служили тесты специфической бронхиальной провокации (ТСБП) с подозреваемым профессиональным агентом, предложенные J.Peyrus и V.J.Hutchcroft [44] в начале 70-х годов нашего столетия. В то же время технические и методические сложности выполнения тестов, необходимость дорогостоящего оборудования и специально обученного персонала, риск тяжелых немедленных и отсроченных реакций у пациентов, наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов побуждают ученых всего мира искать более простые и безопасные методы исследования. Вопрос о необходимости и достаточности ТСБП с подозреваемым этиологическим агентом в диагностике ПБА является сегодня предметом оживленной дискуссии на страницах медицинской печати. Результатом этих споров явилась разработка Европейским Респираторным Обществом и Американской Академией Аллергологии и Клинической Иммунологии рекомендаций, четко определяющих диагностический алгоритм ПБА и место ТСБП в нем.

В настоящей статье сделана попытка проанализировать различные методы диагностики ПБА, оценить их чувствительность и вскрыть причины наблюдаемого ограничения применения ТСБП в пульмонологической практике.

1. Различные методы диагностики ПБА (кроме ТСБП).

1.1. Анамнез.

История заболевания — важнейшая составляющая диагностики ПБА, помогающая исследователю выявить

симптомокомплекс астмы и заподозрить связь заболевания с производственными факторами. Поэтому обязательным компонентом обследования является сбор профессионального анамнеза, освещающего характер производства, особенности технологического процесса и химических веществ, которыми манипулирует пациент, вентиляционный режим в цехе и т.д. Анализ правильно построенной профессиональной анкеты может натолкнуть врача на мысль о конкретном этиологическом факторе. Характерными симптомами являются возникновение типичных приступов удушья (специфичность — 82%), затруднения дыхания, одышки (85%), приступообразного сухого или продуктивного кашля (58%) или их сочетание (95%) [26]. Иногда респираторным нарушениям могут предшествовать (или сопровождать их) ринит, конъюнктивит, реде кожные проявления. Наиболее типичным в клинике является возникновение симптомов на производстве или вечером после работы, характерно их уменьшение (исчезновение) в воскресные дни и во время отпуска.

В то же время диагностические возможности сбора анамнеза ограничены и оцениваются различными авторами от 8 [36] до 52% [17]. Исследования J.L.Malo [37] продемонстрировали, что отобранные врачом-экспертом “условно положительные” и “условно отрицательные” опросники при дальнейшем комплексном обследовании пациентов подтверждаются заключением соответственно в 63 и 83%.

Ограничение диагностических возможностей опросника в выявлении ПБА связано со следующими факторами:

— атипичной симптоматикой ПБА, зачастую проявляющейся изолированными симптомами (например, только спастическим кашлем или одышкой при физической нагрузке), которые пациенты обычно не считают проявлениями астмы. Бронхоспазм может вызываться некоторыми неспецифическими стимулами — раздражающими веществами, холодным фактором и т.д.;

С другой стороны, период между началом экспозиции и появлением первых симптомов заболевания различен — от первых суток до нескольких лет. Поэтому приступы удушья могут манифестировать и вне видимой связи с производством, например на отдыхе, в отпуске и т.д., что обычно не позволяет больному связать возникшее заболевание с производственными факторами;

- отсутствием объективной оценки пациентом патологических симптомов: больной может недооценивать или преувеличивать те или иные отклонения в состоянии своего здоровья;
- опросник не позволяет заподозрить этиологический фактор, если экспозиция его на производстве непостоянна или если пациенту неизвестно о его наличии в профессиональном окружении.

1.2. Иммунологические исследования [27].

Информативны, если патофизиологическим механизмом формирования ПБА является аллергическая реакция I-го типа (IgE-опосредованная реакция), что характерно для профессиональных агентов, имеющих высокомолекулярную структуру. В то же время доказано, что в формирование заболевания могут быть вовлечены и неиммунологические специфические (гистаминолиберация, активация системы комплемента, блокада холинэстеразной активности и бета-адренергических рецепторов) и неспецифические (хроническое раздражение слизистой дыхательных путей различными агентами, например, поллютантами) механизмы. В отношении ряда высокомолекулярных профессиональных агентов возможно проведение кожных тестов с коммерческими стандартными аллергенами (клещей домашней пыли, эпидермальными аллергенами и др.); в некоторых случаях аллергенный экстракт может быть специально приготовлен [15,28]. Показано, что кожные тесты с экстрактами муки и пшеницы чувствительны в 96% и специфичны в 81% наблюдений при ПБА кондитерских рабочих [48]; возможно проведение проб с экстрактами кофейных и касторовых зерен, продуктами животного происхождения и т.д. [18]. Допустимы при соблюдении мер предосторожности и "грубые" тесты с неочищенными экстрактами (пищевые продукты, пряности и т.д.). Однако в отношении химических веществ, имеющих малый молекулярный вес, кожные тесты не получили должного распространения, с одной стороны, ввиду дерматотоксического и раздражительного эффекта целого ряда продуктов, с другой — ввиду технических сложностей самих тестов (необходимость связывания агента с белком-носителем, обычно сывороточным альбумином).

Исследования *in vitro* в основном направлены на определение уровня реагинов в сыворотке крови. Специфические IgE (редко IgG4) к различным профессиональным агентам (как высокомолекулярным, так и низкомолекулярным) после связывания с белком могут быть определены методами RAST и ELISA. Несмотря на высокую специфичность, серологические методы являются менее чувствительными по сравнению с кожными тестами индикаторами сенсибилизации [5,6]. Однако в некоторых случаях (ПБА, индуцированная

аллергенами кармина, зеленого кофе, определенных сортов деревьев) атопическая реакция не является единственным патофизиологическим механизмом заболевания, вследствие чего обнаружение специфических реагинов в сыворотке крови носит непостоянный характер. Еще реже удается выявлять специфические IgE к низкомолекулярным химическим субстанциям. Так, реагины к изоцианатам при "изоцианатовой" астме обнаруживаются лишь в 20% наблюдений [4].

Детекция IgE, фиксированных на базофилах, методом гистаминолиберации имеет преимущества быть применимой к любым водорастворимым субстанциям и может таким образом выступать альтернативным методом иммунологического исследования *in vitro* [42].

Было показано, что определение специфического IgG к профессиональным агентам не является достаточно специфическим и чувствительным методом и не может быть использовано в качестве диагностического теста [16].

Таким образом, ограничение диагностических возможностей иммунологических исследований при ПБА связано с:

- частым отсутствием коммерческих реактивов: самостоятельное приготовление аллергена из высокомолекулярного профессионального агента предусматривает экстракцию, чистота которой влияет на результат исследования. При приготовлении аллергена из низкомолекулярных химических веществ необходимо связывание с белком-носителем, который может изменять антигенную структуру нативного продукта, давать перекрестные аллергические реакции и обуславливать ложноположительную реакцию;
- существованием иных, не IgE-опосредованных, патофизиологических механизмов формирования ПБА;
- отсутствием четкой корреляции между повышением специфических сывороточных IgE и наличием заболевания: гипериммуноглобулинемия E может быть следствием экспозиции пациента и последующей сенсибилизации, но не свидетельствует о формировании ПБА.

1.3. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД), неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ) и пикфлоуметрии (ПФ).

- Исследование ФВД позволяет подтвердить диагноз бронхиальной астмы, однако связь заболевания с профессиональными факторами можно заподозрить лишь при повторных исследованиях до и по окончании рабочего дня. В то же время анализ ФВД может не выявить отклонений от нормальных значений (например, при обследовании пациентов в лаборатории вне производства, на отдыхе), что в то же время не позволяет исключить ПБА [41]. По мнению P.Burge [11], чувствительность этого метода достаточно низка: лишь у 22% обследованных больных с ПБА, вызванной канифолью, отмечалось статистически значимое снижение ОФВ₁, в то же время аналогичные изменения ФВД наблюдались у 11% пациентов без ПБА. Одной из причин недостаточной достоверности исследования

ФВД (обычно спиро- или флоуметрии) является сложность выявления и адекватность трактовки поздних астматических реакций после контакта с профессиональными агентами [8]. С другой стороны, одними из проявлений как ПБА, так и не обусловленной производственными факторами астмы являются дневные колебания ФВД, трактовка природы которых представляет сложности. Ошибочная расшифровка нормальных дневных изменений ФВД у больных астмой и попытка связи их с профессиональной экспозицией может быть причиной гипердиагностики ПБА [12].

— Исследование НГРБ (бронхопровокационные тесты с ацетилхолином, метахолином, гистамином) может также служить объективным методом диагностики бронхиальной астмы. В то же время однократное исследование малоинформативно при ПБА. Показано, что НГРБ изменчива во времени [10,32] и вообще может отсутствовать при ПБА, так при "изоцианатовой" астме бронхопровокационные тесты с холинергическими медиаторами отрицательны в 10—20% наблюдений [43]. Восьмилетние наблюдения М.Chan-Yeung и А.Desjardins [21] за группой пациентов с ПБА, вызванной красным кедром, продемонстрировали, что НГРБ проявлялась лишь в периоды обострения заболевания. Скорость ее регрессии, по мнению исследователей, зависит от длительности ПБА и времени экспозиции профессионального агента. Так, D.Cockcroft [22], С.Е.Мapp et al. [38] описали быструю нормализацию уровня (2—3 дня) бронхиальной реактивности после элиминации причинного фактора у пациента с недавно возникшей ПБА. Напротив, при длительном анамнезе заболевания уменьшение уровня НГРБ происходит медленно и может достигать нескольких лет после устранения этиологического фактора. М.Chan-Yeung et al. [20] приводят наблюдение за 75 пациентами с ПБА, у 51% из которых длительная ремиссия заболевания сопровождалась постепенным снижением НГРБ на протяжении 9 лет. По мнению I.L.Bernstein et al. [7], исследовавших репрезентативную выборку больных ПБА различной этиологии, нормализация уровней ОФВ₁ и НГРБ наблюдается в среднем через 2 года после элиминации причинного профессионального фактора. Причины сохранения НГРБ после устранения производственного агента до конца не известны. Показано, что при "изоцианатовой" астме этот феномен связан с сохранением в течение длительного времени воспалительного процесса в слизистой бронхиального дерева [7].

Некоторые исследователи, оценивая возможные причины длительной персистенции НГРБ, выделяют важную роль генетических факторов. По их мнению, существуют генетически обусловленная НГРБ, присутствующая у некоторых пациентов пожизненно и способная предрасполагать к возникновению ХНЗЛ. R.Nopp et al. [30] на примере 13 пациентов, страдающих бронхиальной астмой, показали, что у 10 из

них НГРБ проявлялась в течение длительного времени задолго до возникновения заболевания. Возможно, что наблюдаемые изменения приобретенной после экспозиции профессиональных факторов и генетически опосредованной НГРБ после элиминации причинного агента развиваются по разным законам.

Если же этиологический фактор сохранен в профессиональном окружении пациента, то это неминуемо влечет за собой нарастание НГРБ и падение ОФВ₁, даже если экспозиция его минимальна [2].

Таким образом, диагностика ПБА всегда требует динамического исследования НГРБ. Метод прост, воспроизводим, достаточно объективен и недорог. В некоторых случаях он является единственным объективным методом, позволяющим подтвердить связь заболевания с профессиональными факторами.

Тем не менее динамическое исследование НГРБ имеет свои ограничения:

- нормальный уровень реактивности бронхов, как и отсутствие значительных колебаний НГРБ на производстве и вне его, не означают отсутствия ПБА;
- мониторинг НГРБ не достоверен у пациентов, постоянно принимающих противоастматическую терапию;
- наличие НГРБ может указывать не только на ПБА, но и на непрофессиональную астму, синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, профессиональные бронхит, бронхоальвеолит и др. заболевания;
- на уровень НГРБ оказывают влияние неспецифические факторы: респираторные вирусные инфекции, атмосферное загрязнение и др.;
- исследования НГРБ невозможны у пациентов с тяжелым течением астмы и/или с высоким уровнем НГРБ;
- проведение динамического исследования НГРБ требует возвращения пациента в профессиональную среду, что может провоцировать ухудшение состояния пациента.

Сформулированные ограничения обуславливают снижение диагностической чувствительности определения НГРБ. На примере ПБА, вызванной красным кедром, J.Cote et al. [23] продемонстрировали, что чувствительность метода составляет 62%, а специфичность — 78%, это не позволяет использовать его в качестве ведущего метода диагностики.

Динамическая пикфлоуметрия (ДПФ).

Как метод диагностики и мониторинга ПБА была предложена P.Burge в 1979 г. [13,14]. Последующие исследования [25,34] подтвердили высокую диагностическую значимость ДПФ — чувствительность от 72 [34] до 100% [14] при специфичности от 55 [25] до 100% [13]. Он достаточно прост, сравнительно недорог и представляет собой интересную альтернативу другим описанным малоспецифичным методам диагностики ПБА. Большинство авторов рекомендуют сравнивать значения пикфлоуметрии у одного и того же пациента в дни работы и отдыха (воскресные дни, отпуск). Недавнее исследование J.Cote et al. [24] на 25 пациентах, выполнявших замеры потоковых объемов 6 раз в сутки, продемонстрировало, что именно пикфлоумет-

рия является наиболее чувствительным (87%) и специфичным (90%) по сравнению с другими (сбор анамнеза, иммунологические и функциональные исследования) методом диагностики ПБА. Авторы рекомендуют в качестве наиболее чувствительного показателя (до 93%) разницу между наилучшими потоковыми показателями в период отдыха и наихудшими на производстве. Колебания, равные и большие 20%, указывают на наличие бронхиальной астмы, имеющей с высокой степенью вероятности профессиональную природу [29].

В то же время ДПФ представляет собой метод самостоятельного замера пациентом потокового объема, что создает проблему четкости выполнения маневра, сознательности пациента и хорошего контакта с врачом. Таким образом, метод не может быть признан достаточно доверительным, в особенности при проведении медико-юридической экспертизы. Как и динамическое исследование НГРБ, ДПФ требует возвращения пациента на рабочее место, что может провоцировать значительное ухудшение состояния больного. С другой стороны, чувствительность ДПФ резко снижается при проведении лекарственной терапии, избегать которой в течение длительного времени мониторинга сложно. По данным P.Burge et al. [13], чувствительность ДПФ у пациентов без медикаментозного лечения составляет 77%, в то время как у больных, получающих стероидные препараты или стабилизаторы мембран тучных клеток, — 42%. До настоящего времени не сформулированы единые рекомендации по методологии проведения ДПФ у больных ПБА: так, P.Burge et al. [13,14] в опубликованных исследованиях рекомендовали проведение ДПФ через каждый час, A.Cartier et al. [17] — через 2 часа, J.Cote et al. [24] — через 4 часа; нет единогласия по поводу продолжительности мониторинга. Наиболее употребимой, вероятно, следует считать следующую схему: замер потокового объема каждые 2 часа на протяжении минимум 2—3 недель работы на производстве и последующих 10 дней отдыха с регистрацией результатов в специальный дневник, в котором также отмечается по балльной системе симптоматика астмы, характер выполняемого труда и прием медикаментов [8]. Наконец, отсутствует единый подход к расшифровке ДПФ. Недавние исследования M.Chan-Yeung et al. [18,19] выявили, что визуальный качественный анализ записей ДПФ сравним по своей чувствительности с детальным количественным анализом. Несмотря на это, G.M.Liss et al. [34] убедительно продемонстрировали различия в заключениях врачей-экспертов при расшифровке данных одного и того же больного.

1.4. Сочетание нескольких диагностических методов при ПБА.

Таким образом, ни один из перечисленных, альтернативных ТСБП, диагностических методов не является достаточным для подтверждения ПБА. История заболевания — достаточно чувствительный, но малоспецифический метод; иммунологические исследования информативны только по отношению к высокомолекулярным агентам и отражают лишь факт сенсибилизации пациента; определение НГРБ — хоть и объективный,

но непостоянный и недостаточно чувствительный метод; ДПФ — информативный, простой, но субъективный и плохо стандартизованный тест. В то же время сочетание нескольких перечисленных методов резко повышает диагностическую значимость и может выступать серьезной альтернативой ТСБП [1,7]. Так, положительные кожные тесты и динамическое исследование НГРБ увеличивают вероятность диагноза ПБА до 80% [35]. J.Cote et al. [25], обследуя больных с ПБА, вызванной красным кедром, заключили, что чувствительность опросника и ДПФ вместе взятых достигает 100% и превосходит возможности каждого из них в отдельности (соответственно 93 и 86%); в то же время специфичность этого сочетания не выше, чем каждого, из отдельно взятых методов (45%). Однако очевидно, что диагнозу ПБА, сформулированному на основании этих двух исследований, не хватает объективного подтверждения и специфичности. Медико-юридической силы такой диагноз обычно не имеет. Необходимую поддержку приносят функциональные методы исследования, наиболее часто динамические замеры НГРБ. Любопытно, что присоединение к ДПФ мониторинга НГРБ не улучшает чувствительности диагностики ПБА, что было убедительно показано V.Perrin et al. [45]. На примере 61 больного с ПБА различной этиологии авторы показали, что исследование НГРБ лишь подтверждало графический анализ ДПФ, практически не принося новых сведений. В то же время исследователи отмечают, что повышение НГРБ после периодов работы, подтвержденное графическим анализом ДПФ, является подчас единственным объективным исследованием, позволяющим доказать связь астмы и производственных факторов. В случае, когда динамическое исследование НГРБ невозможно ввиду постоянной высокой бронхиальной реактивности и/или тяжести астмы, довольствуются другими функциональными исследованиями, например, спиро- или флоуметрией.

Таким образом, сочетание нескольких взаимодополняющих диагностических подходов (сбор анамнеза, иммунологические и функциональные исследования, динамическая регистрация НГРБ и ДПФ) может проявлять 100% чувствительность и высокую специфичность, что позволяет во многих случаях избежать проведения ТСБП. Разумеется, полное исключение “реалистических тестов” из диагностического арсенала ПБА невозможно, в частности, при недостаточной информативности или противоречивости данных, полученных традиционными альтернативными методами.

2. Диагностический алгоритм ПБА.

Важнейшим вопросом является определение последовательности описанных методов в диагностическом алгоритме ПБА. Европейское Респираторное Общество рекомендует следующий порядок исследований для подтверждения ПБА [1]:

1. Сбор анамнеза. Детальный профессиональный анамнез.

2. Подтверждение астмы.
 - 2.1. Подтверждение обратимости бронхообструктивного синдрома.
 - 2.2. Неспецифические бронхопровокационные тесты.
 - 2.3. ДПФ.
3. Подтверждение профессионального характера астмы.
 - 3.1. ДПФ.
 - 3.2. Динамическое исследование НГРБ.
4. Подтверждение сенсибилизации профессиональным агентом.
 - 4.1. Кожные тесты.
 - 4.2. Тесты *in vitro* (определение специфических IgE или IgG).
5. Подтверждение причинной роли профессионального агента в происхождении ПБА.
 - 5.1. ТСПБ с подозреваемым причинным фактором.

Американская Академия Аллергологии и Клинической Иммунологии, опираясь на тот же комплекс исследований, рекомендует несколько иной диагностический алгоритм (рис.1) [7,35]. Центральным звеном в установлении ПБА является в обеих схемах сочетание динамического исследования НГРБ и ДПФ. Однако в европейском варианте первоочередной выступает ДПФ, а в американском — повторные неспецифические бронхопровокационные тесты с холинергическими медиаторами, осуществляемые на рабочем месте и вне его. Общим для двух предложенных вариантов является также определение положения ТСБП. ТСБП должны завершать диагностический процесс, представляя собой "финального арбитра в установлении этиологического фактора ПБА" [9].

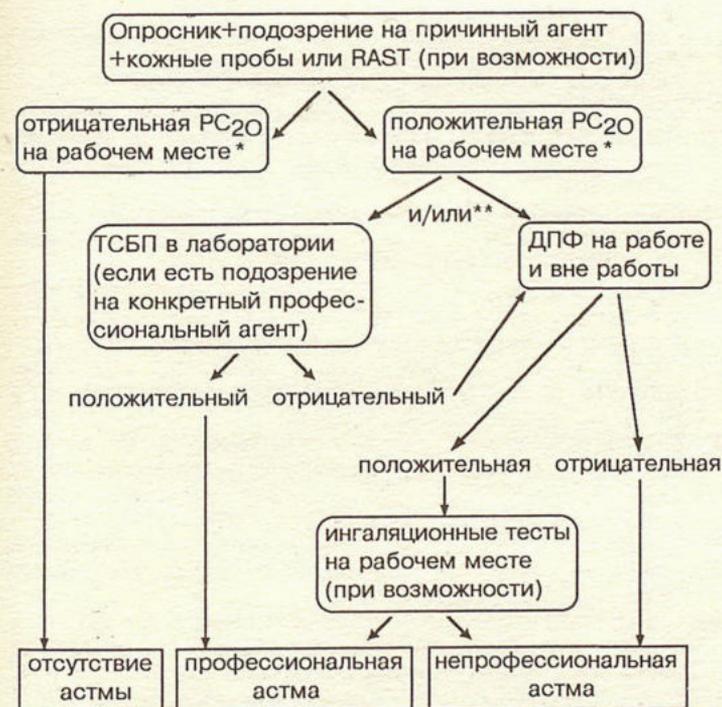


Рис.1. Диагностический алгоритм ПБА (Рекомендации Американской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии).

Примечание. * — оценивается в конце рабочего дня и минимум через 2 недели работы; ** — выбор зависит от возможностей исследовательского центра.

3. Необходимость и достаточность ТСБП в диагностике ПБА.

Обоснование высокой чувствительности сочетания традиционных методов исследования и наличие диагностического алгоритма ПБА позволяет исследователям [3,40] считать ТСБП с подозреваемым профессиональным агентом существенным, но не необходимым способом подтверждения ПБА. Совокупность указаний в анамнезе на связь заболевания с производственными факторами, положительных данных ДПФ и динамического исследования НГРБ (а также возможных положительных иммунологических тестов) может быть достаточной для постановки клинического диагноза, что избавляет от необходимости проведения ТСБП. В то же время существуют ситуации, в которых избежать ТСБП не удастся:

1. Расхождения между данными анамнеза, результатами иммунологического обследования, данными ДПФ и динамического исследования НГРБ.
2. В качестве подозреваемого причинного агента выступает новое вещество, этиологическая роль которого в формировании ПБА не была ранее описана.
3. Для вычленения причинного агента из группы производственных факторов (одновременный контакт с несколькими веществами).
4. По требованию медико-юридической экспертизы или самого пациента.

Известно, что медико-юридическая экспертиза в различных странах предъявляет отличные друг от друга требования к процедуре диагностики ПБА. Так, в Канаде постановка диагноза ПБА требует обязательного выполнения ТСБП, в то время как во Франции достаточными условиями являются наличие у пациента бронхиальной астмы, возникшей и утяжеляющейся на производстве, и профессии, указанной в специальных списках профессиональных болезней, принятых в общенациональном масштабе.

Принято считать, что положительный ТСБП с подозреваемым профессиональным фактором является достаточным для постановки диагноза ПБА. Однако возможны и ложноположительные результаты, которых удается избежать при корректном выполнении теста и грамотной трактовке. Обычными причинами ошибок являются назначение ТСБП при недостаточно стабильном состоянии пациентов и отождествление повышения НГРБ на фоне выполнения теста, связанное с раздражающим действием агента, со специфической реакцией [33,46]. В первом случае рекомендуются повторные ТСБП после полной стабилизации состояния, а во втором — выполнение контрольного бронхопровокационного теста с неспецифическим раздражителем: этот метод позволяет адекватно расценить неспецифический компонент реакции.

Являются ли ТСБП необходимыми и достаточными для исключения ПБА? Как и для подтверждения заболевания, они обычно не являются необходимыми (кроме выше оговоренных абсолютных показаний к проведению). В то же время отрицательный ТСБП с подозреваемым профессиональным агентом не достаточен для исключения ПБА. Так, при "изоцианатовой"

астме отмечается от 32 [49] до 59,3% [39] отрицательных тестов. Ложноотрицательные ТСБП, создающие впечатление отсутствия профессионального заболевания, часто отмечаются при неправильно выбранном причинном факторе, несоблюдении производственных температурных режимов, влажности воздуха, слишком коротком времени экспозиции больного во время ТСБП или достаточной во времени для уменьшения бронхиальной гиперреактивности элиминации этиологического агента из профессионального окружения пациента. В этом случае рекомендуется возвращение обследуемого к обычному труду с ДПФ и динамическим исследованием НГРБ. Усиление колебаний суточных показателей пикфлоуметрии с тенденцией к снижению потоковых объемов и/или нарастание НГРБ свидетельствуют о повторной "сенсбилизации" пациента и могут быть показанием для повторения ТСБП.

Таким образом, эволюция ПБА и совершенствование диагностических подходов к этому заболеванию обусловили пересмотр удельного веса каждого из исследований в методологии постановки диагноза. Трудно переоценить значение ТСБП с подозреваемыми профессиональными агентами, однако положение их в диагностическом алгоритме ПБА нуждается в строгой регламентации. Метод является достаточным для подтверждения ПБА, но часто не является необходимым ввиду высокой конкурентной чувствительности комплекса исследований (сбор анамнеза, иммунологические и функциональные легочные тесты, ДПФ). В то же время ТСБП не являются необходимыми и достаточными для исключения ПБА. Большинство исследователей рекомендуют использовать ТСБП как завершающий или в некоторых случаях неизбежный этап диагностического поиска при ПБА. В то же время актуальность тестов не снижается, что обусловлено технологическим прогрессом, созданием новых химических продуктов и, как следствие, появлением новых, ранее не известных и не доступных рутинной диагностике вариантов профессионально обусловленной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

- Allergy practice forum. 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.— P.103—108.
- Banks D., Sastre J., Butcher B.T., Ellis E., Rando R.J., Barkman H.W., Hammad Y.Y., Glindmeyer H.W., Weill H. Role of inhalation challenge testing in the diagnosis of isocyanate-induced asthma // *Chest*.— 1989.— Vol.95.— P.414—423.
- Banks D., Rando R., Barkman H. Persistence of toluene diisocyanate-induced asthma despite negligible workplace exposures // *Ibid.*— 1990.— Vol.97.— P.121—125.
- Baur X., Fruhmann G. Specific IgE antibodies in patients with isocyanate asthma // *Ibid.*— 1980.— Vol.80.— P.73—76.
- Bernstein D., Bernstein I. Occupational asthma // *Allergy: Principles and Practice* / Eds. E.J.Middleton, C.Reed, E.Ellis.— St Louis: C.V.Mosby, 1988.— P.1197.
- Bernstein D., Cohn J. Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational lung disease: Preface // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84.— P.791—801.
- Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D. Asthma in the Workplace.— New York: Marcel Dekker Inc., 1993.
- Brooks S.M. Occupational asthma // *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics* / Ed. E.B.Weiss, M.Stein. 3-rd Ed.— Boston: Little, Brown, 1993.— P.585—611.
- Burge P., O'Brien I., Harries M. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony // *Thorax*.— 1979.— Vol.34.— P.308—316.
- Burge P., O'Brien I., Harries M. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates // *Ibid.*— P.317—323.
- Burge P. Non specific bronchial hyperreactivity in workers exposed to toluene-di-isocyanate, diphenyl-methane-di-isocyanate and colophony // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl. 123.— P.91—96.
- Burge P. Occupational asthma in electronic workers caused by colophony fumes: Follow-up of affected workers // *Thorax*.— 1982.— Vol.37.— P.348—354.
- Burge P. Problems in the diagnosis of occupational asthma // *Br. J. Dis. Chest*.— 1987.— Vol.81.— P.105—109.
- Burge P. Diagnosis of occupational asthma // *Clin. Exp. Allergy*.— 1989.— Vol.19.— P.649—652.
- Bush R., Kagen S. Guidelines for the preparation and characterization of high molecular weight allergens used for the diagnosis of occupational lung diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84.— P.814—816.
- Cartier A., Malo J.L., Forest F., Lafrance M., St-Aubin M., Dubois J.Y. Occupational asthma in snow crab-processing workers // *Ibid.*— 1984.— Vol.74.— P.261—269.
- Cartier A., Grammer L., Malo J.L., Lagier F., Ghezzi H., Harris K., Patterson R. Specific serum antibodies against isocyanates: Association with occupational asthma // *Ibid.*— 1989.— Vol.84.— P.507—514.
- Chan-Yeung M., Barton G.M., MacLean L., Grzybowski S. Occupational asthma and rhinitis due to western red cedar (*Thuja plicata*) // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1973.— Vol.108.— P.1094—1102.
- Chan-Yeung M. A clinician's approach to determine the diagnosis, prognosis, and therapy of occupational asthma // *Med. Clin. North. Am.*— 1990.— Vol.74.— P.811—817.
- Chan-Yeung M. Occupational asthma // *Chest*.— 1990.— Vol.98.— P.148S.
- Chan-Yeung M., Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to Western red cedar. Serial observations before and after development of symptoms // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— P.1606—1609.
- Cockcroft D., Mink J. Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter // *Can. Med. Assoc. J.*— 1970.— Vol.121.— P.602—604.
- Cote J., Kennedy S., Chan-Yeung M. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.373—377.
- Cote J., Kennedy S.M., Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.592—598.
- Cote J., Kennedy S., Chan-Yeung M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flows in occupational asthma // *Thorax*.— 1993.— Vol.48.— P.48—51.
- Enarson D.A., Vedal S., Schulzer M., Dybuncio A., Chan-Yeung M. Asthma, asthma-like symptoms, chronic bronchitis and the degree of bronchial hyperresponsiveness in epidemiologic surveys // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.613—617.
- Grammer L., Patterson R. Immunologic evaluation of occupational asthma // *Asthma in the Work Place*.— New York: Marcel Dekker Inc., 1993.— P.125—143.
- Grammer L., Patterson R., Zeiss C. Guidelines for the immunologic evaluation of occupational lung disease // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.84.— P.805—810.
- Henneberger P.K., Stanbury M.J., Trimbath L.S., Kipen H.M. The use of portable peak flowmeters in the surveillance of occupational asthma // *Chest*.— 1991.— Vol.100, № 6.— P.1515—1521.
- Hopp R., Robert G., Townley R., Biven R., Bewtra A., Nair N. The presence of airway reactivity before the development of asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol.141.— P.2—8.

31. Kobayashi S. Different aspects of occupational asthma in Japan // Occupational Asthma / Ed. C.Frazier.— New York: Van Nostrand Reinhold, 1980.— P.229—244.
32. Lam S., Wong R., Chan-Yeung M. Non-specific bronchial reactivity in occupational asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1979.— Vol.63.— P.28—34.
33. 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.
34. Liss G.M., Tarlo S.M. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma // Chest.— 1991.— Vol.100, № 1.— P.63—69.
35. Malo J.L., Cartier A., L'Archeveque J., Ghezzi H., Soucy F., Somers J., Dolovich J. Prevalence of occupational asthma and immunological sensitization to guar gum among employees at a carpet manufacturing plant // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol.86.— P.562—569.
36. Malo J.L., Ghezzi H., L'Archeveque J. et al. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.143.— P.528—532.
37. Malo J.L. The case for confirming occupational asthma: why, how much, how far? // J. Allergy Clin. Immunol.— 1992.— Vol.22.— P.103—108.
38. Mapp C.E., Polato R., Maestrelli P. et al. Time-course of the increase in airway responsiveness associated with late asthmatic reactions to toluene di-isocyanate in sensitized subjects // Ibid.— 1985.— Vol.75.— P.568—572.
39. 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 subjects exposed with work-related respiratory symptoms // J. Occup. Med.— 1991.— Vol.33, № 6.— P.720—725.
40. Pauli G., Bessot J.C., Dietemann-Molard A. L'asthme professionnel: investigations et principales etiologies // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1986.— Vol.22.— P.399—425.
41. Pauli G., Bessot J.C. Identification d'un agent etologique precis dans l'asthme professionnel // Rev. Mal. Respir.— 1988.— Vol.5.— P.415—416.
42. Pauli G., Kopferschmitt-Kubler M. Isocyanates and asthma // Progress in Allergy and Clinical Immunology / Eds T.Myamoto, M.Okuda. — Seattle: Hogrefe Huber Publ., 1991.— P.152—158.
43. Pauli G., Bessot J.C., Gourdon C. Les asthmes professionnels // Rev. Prat. (Paris).— 1992.— Vol.42, № 10.— P.1—4.
44. Pepys J., Hutchcroft B.J. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analyses of asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1975.— Vol.112.— P.829—859.
45. 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 nonallergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol.5.— P.40—48.
46. 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.
47. Salvaggio J. Occupational and environmental respiratory disease // National Institute of Allergy and Infectious Diseases Task Force Report: Asthma and Other Allergic Diseases.— Washington, D.C.: Department of Health, Education, and Welfare, 1979.— P.455—487.
48. Thiel H. Baker's asthma: epidemiological and clinical findings — needs for prospective studies // Congress of Allergology and Immunology Proceedings.— Basinstoke: MacMillan, 1983.— P.567—611.
49. Vogelmeier C., Baur X., Fruhmann 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 14.09.94.