

Бронхиальная астма и воздействие производственных факторов: клинические рекомендации Европейского респираторного общества

Bronchial asthma and exposure to occupational agents: clinical guidelines of European Respiratory Society

Источник: Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. Eur. Respir. J. 2012; 39: 529–545.
DOI: 10.1183/09031936.00096111

Key words: diagnostics, occupational asthma, occupational exposure, prevention, risk factors, surveillance.

Ключевые слова: диагностика, профессиональная астма, профессиональное воздействие, профилактика, факторы риска, наблюдение.

Понятие "бронхиальная астма, связанная с воздействием производственных факторов", объединяет профессиональную астму и астму, течение которой ухудшается под воздействием производственных факторов (рис. 1). Профессиональная астма — болезнь, характеризующаяся вариабельной бронхиальной обструкцией и / или гиперреактивностью в результате воздействия специфических профессиональных факторов внешней среды, не встречающихся вне рабочего места [1]. В понятие "профессиональная астма" входят иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованная астма, развившаяся после латентного периода, ирритантная астма с латентным периодом или без него, в т. ч. синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, который развивается в результате массивных воздействий, и астма, вызванная специфическими профессиональными факторами с неизвестным патогенетическим механизмом, при которой также нередко наблюдается латентный период (рис. 1) [2].

Бронхиальная астма (БА), течение которой ухудшается под воздействием производственных факторов, представляет собой усугубление существовавшей ранее астмы (в виде снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) или снижения дозы метахолина, вызвавшей падение ОФВ₁ на 20 % (ПД₂₀), или повышения бронхиального сопротивления, или увеличения объема противоастматической терапии, или учащения и утяжеления приступов астмы), которое произошло в результате воздействия специфических факторов внешней среды, с которыми пациент не сталкивается вне рабочего места. В этом случае БА существовала у работника и ранее, а не была вызвана профессиональным воздействием. Усугубление заболевания, как правило, вызывается производственными ирритантами (например, несенсибилизирующими дымами) [3].

У некоторых работников с ранее существовавшей БА после латентного периода заболевание утяжеляется в результате регулярного ежедневного воздействия факторов, которые могут вызывать IgE-опосредованные аллергические реакции. Таким работникам могут ставить диагноз профессиональная астма или обострение астмы, связанное с професси-

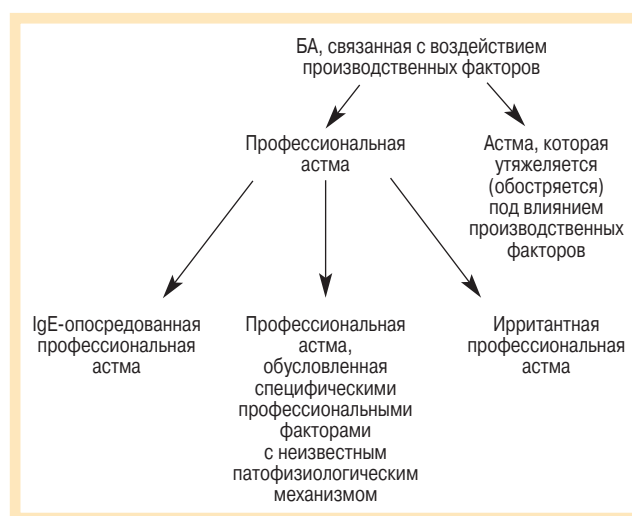


Рис. 1. БА, связанная с воздействием производственных факторов, и ее разновидности

ональным воздействием, — в зависимости от правил и определений, принятых в данной стране.

Некоторые производственные воздействия, которые являются причиной профессиональной астмы, особенно высокие концентрации сварочного аэрозоля, изоцианатов, продуктов электролиза и других токсических веществ (например, алюминия, кадмия, аммония, металлов, табачного дыма, древесной пыли, хлопка, эндотоксинов и др.) могут вызывать также хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) при отсутствии остро возникающих симптомов, которые позволили бы предположить БА [4–11]. На самом деле у некоторых работников с субъективными проявлениями, похожими на профессиональную астму, развивается преимущественно необратимая бронхиальная обструкция, более характерная для ХОБЛ [12]. У некоторых, но не у всех таких пациентов, спустя длительное время после прекращения вредных воздействий состояние может улучшиться. Точный вид патологии у таких работников с необратимой бронхиальной обструкцией неизвестен. Более того, отсутствие улучшения во время выходных дней может означать прогрессирующее течение с персистирующей бронхиальной обструкцией,

типичной для больных ХОБЛ [12]. БА и ХОБЛ расцениваются как разные патофизиологические состояния [6] или разные проявления одной и той же болезни дыхательных путей [5]. Существуют примеры замены одного диагноза на другой или некоторого перекреста между профессиональной астмой и профессиональной ХОБЛ [3, 13–18].

P.D.Blanc и *K.Torén* [19] провели анализ литературы и установили, что популяционный атрибутивный риск ХОБЛ составляет 15 %. Это означает, что в целом при рутинной диагностике профессиональные причины этого заболевания не учитываются. Гиподиагностика в первую очередь связана с отсутствием специфических диагностических тестов, отсутствием приступов удушья и частым сопутствующим курением. *S.S.Salvi* и *P.J.Barnes* [20] в своем обзоре привели похожие цифры, которые базируются в основном на статьях *C.E.Behrendt* [21], *B.Lamprecht et al.* [22], *B.Ulvestad et al.* [23], *I.A.Bergdahl et al.* [10], *E.Hinizdo et al.* [8] и *S.Weinmann et al.* [24].

К некоторым другим заболеваниям, имеющим сходные факторы риска, относятся эозинофильный бронхит, астмаподобные симптомы и ринит, связанные с производственными воздействиями [2].

Поскольку эти заболевания не изучались подробно в научных исследованиях, данные клинические рекомендации рассматривают только БА, связанную с производственными воздействиями.

Цели и принципы данных клинических рекомендаций

БА, связанная с воздействием производственных факторов, является заболеванием, которое можно предотвратить, аналогично другим респираторным заболеваниям, связанным с производственными воздействиями, такими как профессиональная ХОБЛ. Соответствующие официальные определения, законодательная база и мероприятия по профилактике, диагностике, социальной поддержке и реабилитации в разных странах существенно отличаются.

Данные клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, использовали существующие сегодня в мире рекомендации по профилактике профессиональной астмы [2] Британского фонда по исследованиям в области профессионального здоровья (BOHRF) [25], Американского колледжа торакальных врачей (ACCP) [3] и Агентства по исследованиям и качеству охраны здоровья (AHRQ) [26]. Основное внимание было сконцентрировано на 5 ключевых вопросах по ведению больных профессиональной астмой, ответы на которые базировались на доказательствах, полученных из отобранных в результате расширенного систематического обзора литературы статей по профилактике, диагностике и лечению астмы, связанной с производственными воздействиями.

Первым шагом была суммация существующих доказательств по частоте и причинам возникновения профессиональной астмы, чтобы показать назревшую необходимость усиления профилактических мероприятий. Около 5–20 % новых случаев БА

у взрослых могут быть связаны с воздействиями на рабочем месте [27–29]. Ежегодная частота астмы, связанной с воздействием производственных факторов, которая сопровождается высоким риском длительных эпизодов нетрудоспособности [2], составляет около 50 на 1 млн работающих (максимально до 140, а на некоторых производствах — до 1 300 на 1 млн) [30]. *R.Boyd et al.* [31] суммировали данные по всей Великобритании [2] и рассчитали, что ежегодные общие затраты на 1 "среднего" заболевшего составляют от 305 до 2 735 фунтов стерлингов (в ценах 2004 г.) в зависимости от тяжести заболевания.

Целью настоящих клинических рекомендаций является дополнение существующих рекомендаций по профессиональной астме. Особое внимание в них уделяется специфическим отличиям в ведении больных БА, связанной с производственными воздействиями. Эти вопросы затрагивают как первичную, так и вторичную профилактику. Также рассматриваются третичная профилактика, реабилитация и вопросы социальной поддержки, хотя и не очень подробно. Рекомендации предназначены, во-первых, для работников всех отраслей промышленности и всех специальностей и, во-вторых, для работников здравоохранения и практикующих врачей (профпатологов и врачей первичного звена, участвующих в диагностике, лечении и / или образовательных программах). Кроме того, данные рекомендации могут быть интересны представителям органов власти, управленческого звена, рабочим и работодателям, которые отвечают за здоровье и безопасность на производстве. Информация, собранная в данном документе, может использоваться для улучшения юридических норм, связанных с профессиональной астмой. Однако в этих рекомендациях отсутствует информация о методах регулирования для властей и правительств.

Дальнейшая работа должна заключаться в широком обсуждении данных рекомендаций, углублении их и при необходимости модификации существующих национальных рекомендаций по этой теме. Целями ближайшего будущего являются обобщение ценной информации для разработки новых законов по профилактике профессиональной астмы в каждой стране. Это создаст базу для совершенствования первичной и вторичной профилактики. Будущие публикации будут концентрироваться именно на этих вопросах, и будет подготовлена серия наблюдений, иллюстрирующих системы ведения и социальной защиты больных с профессиональной астмой в разных странах, а также базовая информация для написания листовок и буклетов для разных аудиторий.

Методы

Формулировка основных проблем

Для разработки данных клинических рекомендаций была создана международная группа экспертов (Рабочая группа Европейского респираторного общества — ЕРО). Первое совещание Рабочей группы про-

Таблица 1
Ключевые вопросы клинических рекомендаций по ведению больных БА, связанной с производственными воздействиями

Ключевой вопрос 1	Как диагностируются и как должны диагностироваться случаи БА, связанной с производственными воздействиями?
Ключевой вопрос 2	Каковы факторы риска (связанные с организмом человека и внешними воздействиями) неблагоприятного прогноза БА, связанной с производственными воздействиями?
Ключевой вопрос 3	Каковы исходы БА, связанной с производственными воздействиями, при разных подходах к ведению больных?
Ключевой вопрос 4	Какова польза от медицинского скрининга и диспансеризации?
Ключевой вопрос 5	Каково значение контроля производственных воздействий в профилактике астмы?

ходило в 2007 г. во время Конгресса ЕРО в Стокгольме. На этом совещании было выработано соглашение по 5 ключевым вопросам (табл. 1). Вопросы, возникшие во время последующих совещаний Рабочей группы, были включены в клинические рекомендации как дополнительные.

Обзор литературы

Для поиска статей использовались базы данных *Medline* и *PubMed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, см. табл. sO1 для ознакомления с использованными для поиска терминами и полученными результатами). Выбирались наиболее показательные статьи. Первоначальный поиск выполнялся по каждому ключевому и дополнительному вопросам. Отбор статей был завершен публикациями, датированными концом апреля 2010 г. Описания клинических случаев и систематические обзоры были исключены из анализа. Каждое отобранное название статьи и абстракт (если таковой имелся) были просмотрены 2 специалистами в области профессиональной респираторной патологии от каждой рабочей группы независимо друг от друга. Исключались статьи, не относящиеся напрямую к интересующей теме. Полнотекстовые версии оставшихся статей были также проанализированы 2 специалистами в области профессиональной респираторной патологии от каждой рабочей группы по каждому ключевому вопросу независимо друг от друга. Члены рабочих групп по каждому ключевому и дополнительному вопросам выполняли дополнительный поиск литературы, используя *Medline* и свои собственные архивы опубликованных статей. При необходимости в обзор добавлялись публикации из ссылок отобранных статей, которые оценивались аналогичным образом. Результаты углубленного поиска литературы см. в табл. sO2.

Качество отобранной литературы

Методологическое качество каждого отобранного исследования оценивалось 2 обзоревателями независимо друг от друга в соответствии с классифика-

цией Шотландской межуниверситетской сети клинических рекомендаций (SIGN) [32]. Разногласия разрешались при обсуждении и / или консультациях общим составом Рабочей группы. Доказательства относительно прогностических факторов, диспансеризации и первичной профилактики часто основывались на наблюдательных исследованиях. В исследованиях оценивались потенциальные систематические ошибки (выбор популяции, влияние сопутствующих факторов, информационное искажение) для выявления их источника и определения стратегии их минимизации как на стадии разработки дизайна, так и на стадии анализа. Для исследований по первичной профилактике, когда очень важно измерить мощность воздействия профессионального фактора, особо учитывался метод оценки воздействия по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [33] для внешних воздействий в эпидемиологических исследованиях и по критериям, использованным *V.Lenters et al.* [34] в метаанализе по асбестозу.

Обобщение

Гетерогенность исследований по многим аспектам (дизайн исследования (поперечное, случай–контроль, продольное), методы оценки конечных или промежуточных исходов заболевания, таких как сенситизация, и эпидемиологические конечные показатели (серийные измерения в продольных исследованиях по сравнению со случайными данными), методы измерения исследуемых показателей, статистические методы), не позволили применить сложные методы мета-анализа. В этих случаях делалось описательное заключение. Доступные доказательства нередко представляли собой одномоментный опрос, который имел достаточно низкую оценку по шкале SIGN. Считается, что размер исследования (т. е. число пациентов) отражает дискриминирующую мощность исследования (т. е. его точность). Для ключевого вопроса 3 дизайн и методы измерения, использованные во включенных в анализ интервенционных исследованиях, оказались сопоставимыми, что позволило выполнить мета-анализ по этой теме. Для каждого исхода после уменьшения или исключения воздействия было рассчитано объединенное отношение шансов (на основании отобранных оригинальных исследований) с использованием модели случайных эффектов, учитывая гетерогенность исследований. Более подробно о методологии создания рекомендаций — в статье *O.Vanderplas et al.* [35].

Сила доказательств и классы рекомендаций

Сила доказательств по каждому вопросу классифицировалась в соответствии с 3-уровневой системой Королевского колледжа врачей общей практики (RCGP), которая включает в себя качество и количество доказательств [36]. Сила и клиническая значимость рекомендаций классифицировались по системе GRADE [37], адаптированной Американским торакальным обществом (АТО) [38]. Первоначальный

проект рекомендаций был представлен к обсуждению во время совещания Рабочей группы. Окончательный вариант и классы рекомендаций являлись результатом общего соглашения между членами Рабочей группы.

Результаты

Первоначальный поиск литературы выявил 238 публикаций по ключевому вопросу 1, 164 публикации — по ключевому вопросу 2, 216 публикаций — по ключевому вопросу 3, 137 публикаций — по ключевому вопросу 4 и 72 публикации — по ключевому вопросу 5 (табл. sO1). После дополнительного поиска литературы было получено 337, 181, 430, 182 и 199 публикаций соответственно, которые послужили основой для выработки соглашений и рекомендаций согласно методике, изложенной в разделе "Методы".

Ключевой вопрос 1. Как диагностируются и как должны диагностироваться случаи БА, связанной с производственными воздействиями?

Дополнительные вопросы. Какова чувствительность и специфичность диагностических тестов по выявлению БА, связанной с производственными воздействиями? Может ли рабочее место быть причиной БА, связанной с производственными воздействиями? Какова причина БА, связанной с производственными воздействиями?

Положения

1. В клинической ситуации высокой чувствительностью, но относительно низкой специфичностью для диагностики БА, связанной с производственными воздействиями, обладают вопросники, которые выявляют динамику выраженности симптомов астмы (хрипы, затрудненное дыхание) в рабочие и выходные дни [39–45].
2. У многих работников с БА, связанной с производственными воздействиями, повышена неспецифическая бронхиальная гиперреактивность (НБГР) к метахолину или гистамину. Однако в литературе есть немало сообщений о нормальной БГР в первые 24 ч воздействия у работников с подтвержденным диагнозом профессиональная БА [26, 46, 47].
3. Повторные измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) имеют высокую чувствительность и специфичность в диагностике БА, связанной с производственными воздействиями [48].
4. Сравнение легочной функции до и после рабочей смены не должно рекомендоваться для подтверждения или исключения наличия БА, связанной с производственными воздействиями [49–51].
5. Изменения НБГР во время и вне работы сами по себе обладают умеренной чувствительностью и специфичностью при диагностике БА [52–55].
6. Кожный уколочный (*prick*) тест и измерение специфических IgE высокочувствительны при опре-

делении сенситизации I типа и профессиональной астмы, вызванной большинством веществ с высокой молекулярной массой, но неспецифичны в диагностике профессиональной астмы [26, 43, 56, 57].

7. Кожный уколочный тест и измерение специфических IgE высокочувствительны при определении сенситизации I типа и профессиональной астмы, вызванной кислыми ангидридами и некоторыми реактивными красителями, но имеют низкую специфичность в диагностике профессиональной астмы [58–61].
8. Специфический ингаляционный провокационный тест, выполненный под тщательным контролем, приближается к "золотому" стандарту для большинства факторов, вызывающих профессиональную астму [46].
9. Отрицательный результат специфического ингаляционного провокационного теста у работника с другими убедительными подтверждениями профессиональной астмы не является достаточным основанием для исключения диагноза [49, 50, 55, 62–67].
10. Эозинофилия мокроты > 1 % после специфического ингаляционного провокационного теста или воздействия на рабочем месте может подтвердить диагноз профессиональная астма, если ОФВ₁ при этом снижается на < 20 % [55].
11. Наличие или отсутствие эозинофилии в мокроте само по себе не исключает и не подтверждает диагноз БА, связанная с производственными воздействиями [55, 68–72].
12. В клинических условиях нормальная концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе не исключает диагноза профессиональная астма [62, 73–75].

Комментарии

Вышеизложенные положения основаны, прежде всего, на клинических рекомендациях BOHRF [46] и аналогичны обзору AHRQ [26] и рекомендациям АССР [3]. Положение о повторных измерениях ПСВ заимствовано из доказательного обзора [48] и соответствует положениям мета-анализа AHRQ.

Диагностика БА, связанной с производственными воздействиями

Диагностические исследования можно разделить на тесты, которые дифференцируют больных астмой от здоровых или от лиц с другой легочной патологией, тесты, с помощью которых можно установить этиологическую роль рабочего места в возникновении респираторных симптомов, и тесты, которые выявляют фактор, вызвавший профессиональную астму. Требуемый уровень доказательств зависит от последствий развития профессиональной астмы у конкретного работника. Если человек может потерять работу, диагноз профессиональная астма должен быть подтвержден физиологическими методами, при этом следует идентифицировать фактор, вызвавший астму (основные причины представлены в табл. sO4) [76, 77].

Если возможно перевести работника на другое место с устранением воздействия без ущерба заработку или карьере, точный диагноз имеет меньшее значение. Критерии для оформления официальной компенсации за ущерб, нанесенный здоровью, могут быть различными. Работник может иметь подтвержденный диагноз профессиональная астма, вызванная конкретным сенситизатором, но может не соответствовать критериям для получения компенсации в конкретной стране; тактика врача в таких ситуациях особенно сложна.

Исследования для дифференциальной диагностики БА и других заболеваний легких

Диагноз БА подтверждается с помощью тестов на обратимость бронхиальной обструкции, выявления повышенной суточной вариабельности ПСВ, эозинофилии мокроты и измерения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе. Но у больных с профессиональной астмой, даже подтвержденной с помощью специфической провокации, эти тесты могут быть нормальными. Ни одно исследование легочной функции или воспалительных биомаркеров не является достаточно чувствительным, чтобы исключить профессиональную астму у больных с клиническим подозрением на это заболевание (Т.В. Aasen, неопубликованные данные) [26].

Исследования, устанавливающие роль рабочего места как причины респираторных симптомов

Респираторные симптомы, уменьшающиеся в дни отсутствия на рабочем месте, являются наилучшим скринингом для верификации диагноза профессиональная БА. Их наличие неспецифично, т. к. профессиональную астму удастся подтвердить только у 50 % работников с жалобами на хрипы, уменьшающиеся в дни отсутствия на рабочем месте. Оптимальным методом подтверждения диагноза профессиональная астма является измерение легочной функции в связи с профессиональными воздействи-

ями. Это можно сделать только в случае, если пациент по-прежнему подвергается воздействию предполагаемых этиологических факторов, поэтому оценка легочной функции должна быть первым методом при подтверждении диагноза. Лучшим из валидизированных способов оценки легочной функции при верификации диагноза профессиональная астма считается мониторинг ПСВ в рабочие и выходные дни, что и советуют все клинические рекомендации [48]. При этом важно обращать внимание на детали. ПСВ следует измерять не менее 3 нед. и не менее 4 раз в день либо в течение 8 рабочих и 3 выходных дней каждые 2 ч на фоне обычных воздействий на рабочем месте и при сохранении прежнего режима терапии. Измерения ОФВ₁ до и после рабочей смены и изменение НБГР спустя 2 нед. отсутствия на работе менее специфичны и менее чувствительны, чем мониторинг ПСВ. Альтернативным исследованием является бронхопровокационный тест на рабочем месте, но он не стандартизован и в меньшей степени валидизирован [78].

Исследования, позволяющие выявить этиологический фактор БА, связанной с производственными воздействиями

Для диагностики профессиональной астмы недостаточно только измерить IgE, специфичные для известных производственных аллергенов, при отсутствии других тестов, поскольку гораздо чаще встречается простая сенсibilизация к ним, а не болезнь. Однако наличие специфических IgE у работника с профессиональной астмой, подтвержденной исследованиями на рабочем месте, считается достаточным подтверждением специфической причины астмы. Если измерения на рабочем месте не могут подтвердить диагноз профессиональная астма или нет возможности исследовать специфические IgE, лучшим методом для выявления этиологического фактора является специфический ингаляционный провокационный тест, который также показан при

Таблица 2
Рекомендации по ключевому вопросу 1: как диагностируются и как должны диагностироваться случаи БА, связанной с производственными воздействиями?

Рекомендации	Сила рекомендаций	Уровень доказательств
Профессиональная астма должна быть подтверждена объективными функциональными тестами, а при аллергическом генезе БА – иммунологическими тестами	Сильные	Высокий
Всех взрослых пациентов с впервые возникшими или рецидивирующими симптомами или с ухудшением имевшихся ранее симптомов БА, ХОБЛ или ринита следует расспрашивать о работе, материалах, с которыми они работают, и о том, улучшается ли их самочувствие в выходные дни	Сильные	Высокий
При неаллергической (ирритантной) астме врач должен учитывать вероятность интенсивного воздействия ирритантов на рабочем месте как патогенетического фактора астмы	Сильные	Высокий
Если после полного обследования пациента диагноз по-прежнему остается сомнительным, требуется наблюдение за пациентом, включая мониторинг ПСВ, повторное проведение спирометрии, исследование неспецифической БГР и аллергологическое обследование спустя определенные периоды времени	Сильные	Низкий
Специфические бронхопровокационные тесты рекомендуются в ситуациях, когда диагноз профессиональная астма под сомнением, когда предполагается другая причина астмы или, если это необходимо, для ведения конкретного пациента. Бронхопровокационный тест должен проводиться в специализированном центре (необходим опыт подобных исследований)	Сильные	Низкий
Если выполнение специфического бронхопровокационного теста невозможно или получен сомнительный результат, рекомендуется провести бронхопровокационный тест на рабочем месте под наблюдением медперсонала	Сильные	Низкий

подозрении на БА, вызванную многими низкомолекулярными веществами. Специфический ингаляционный провокационный тест может быть ложноотрицательным, как это было показано у 29 из 65 работников с астмой или ринитом с четким ухудшением самочувствия на рабочем месте; в этих случаях использовался бронхопровокационный тест на рабочем месте [67]. При клиническом подозрении на профессиональную астму и отрицательном специфическом ингаляционном провокационном тесте пациент может вернуться на рабочее место либо для выполнения бронхопровокационного теста на рабочем месте под наблюдением медперсонала (для пациентов с выраженными симптомами), либо для самостоятельного мониторингирования ПСВ в течение нескольких рабочих и выходных дней.

Рекомендации

Рекомендации по ключевому вопросу 1 представлены в табл. 2.

Ключевой вопрос 2. Каковы факторы риска (связанные с организмом человека и с внешними воздействиями) неблагоприятного прогноза астмы, связанной с производственными воздействиями?

Дополнительные вопросы. Оказывают ли влияние на прогноз профессиональной астмы следующие факторы: состояние легочной функции, длительность профессионального воздействия, atopический анамнез, курение, пол, возраст, тип этиологического фактора, результаты специфического ингаляционного провокационного теста?

Положения

Ссылки и комментарии — в статье *P.Maestrelli et al.* [79].

1. Большой объем накопленных данных свидетельствует о том, что более низкие легочные объемы, более высокая НБГР, более выраженный астматический ответ на специфическую ингаляционную провокацию в период диагностики БА являются факторами риска более неблагоприятного исхода профессиональной астмы.
2. Значительный объем накопленных данных показывает, что чем дольше сохраняется воздействие на фоне клинических проявлений, тем хуже исход профессиональной астмы.
3. Взаимосвязь между atopией и исходом профессиональной астмы отсутствует.
4. Курение в период выявления профессиональной астмы не влияет на ее исход. Несмотря на хорошо известный факт, что отказ от курения положительно влияет на прогноз БА в целом, курение в период выявления профессиональной астмы не оказывает существенного влияния на ее исход.
5. Сегодня имеется мало информации о влиянии пола на исход профессиональной астмы, результаты таких исследований неоднозначны.
6. На основании достаточного объема данных можно говорить, что чем старше пациент, тем хуже прогноз профессиональной астмы.

7. Значительный объем информации подтверждает влияние вида этиологического фактора, вызвавшего профессиональную астму, на ее исход: высокомолекулярные вещества вызывают более длительную БГР, чем низкомолекулярные.

8. Из-за небольшого количества соответствующих исследований нельзя определенно сказать, влияет ли тип астматического ответа на прогноз профессиональной астмы.

Комментарии

Исход профессиональной астмы после постановки диагноза нередко неблагоприятный. Выявление факторов, связанных с неблагоприятным прогнозом, помогает планировать соответствующим образом ведение пациента, определить его прогноз и выявить ухудшение, связанное с воздействием производственных факторов. Оценка факторов, влияющих на прогноз профессиональной астмы, рассматривается, но не систематизировано, в последних клинических рекомендациях. АССР [3], ВОНRF [47] и АНРQ [26] единогласно утверждают, что более длительное воздействие на фоне клинических проявлений БА связано с более неблагоприятным прогнозом. В клинических рекомендациях ВОНRF [47] сделан вывод, что чем лучше легочная функция в период постановки диагноза, тем лучше прогноз профессиональной астмы. Этот вопрос не обсуждается в рекомендациях АССР [3] и АНРQ [26]. В рекомендациях АССР [3] показано, что у больных, сенсibilизированных к высокомолекулярным веществам, дольше сохраняется НБГР.

Рабочая группа ЕРО при написании настоящих клинических рекомендаций пыталась проанализировать влияние некоторых факторов (легочная функция в период постановки диагноза, длительность воздействия, atopический анамнез, курение, пол, возраст, тип вещества, вызвавшего астму, и паттерн реакции на специфическую ингаляционную провокацию) на прогноз больных. Вывод о влиянии веществ, вызвавших астму, совпал с мнением АССР [3]. ВОНRF [47] и АНРQ [26] не отразили в своих заключениях отношения к этому вопросу. Влияние atopии, курения, возраста, пола и астматического типа реакции на специфическую ингаляционную бронхопровокацию не отражено ни в одних из перечисленных рекомендаций [3, 26, 47]. Более подробные комментарии об индивидуальных факторах прогноза изложены в статье *P.Maestrelli et al.* [79].

Рекомендации

Рекомендации по ключевому вопросу 2 приведены в табл. 3.

Ключевой вопрос 3. Каковы исходы БА, связанной с производственными воздействиями, при разных подходах к ведению?

Дополнительные вопросы. Каковы последствия продолжающегося воздействия производственных факторов, вызвавших астму? Можно ли уменьшить про-

Таблица 3

Рекомендации по ключевому вопросу 2: каковы факторы риска (связанные с организмом человека и внешними воздействиями) неблагоприятного прогноза БА, связанной с производственными воздействиями?

Рекомендации	Сила рекомендаций	Уровень доказательств
Медицинские работники должны понимать, что необходима ранняя диагностика БА, связанной с производственными факторами, т. к. чем менее продолжительно воздействие этиологического фактора на фоне клинических проявлений заболевания, тем лучше прогноз	Сильные	Высокий
Курение и атопия не должны приниматься во внимание при оценке прогноза в медико-юридических целях	Сильные	Средний
Для оценки влияния пола и типа астматической реакции при специфической ингаляционной провокации на исход профессиональной астмы требуются дальнейшие исследования	Сильные	Средний

явления БА и улучшить легочную функцию с помощью фармакотерапии при продолжающемся воздействии? Насколько эффективно полное прекращение воздействия? Насколько эффективно уменьшение воздействия за счет технических средств или перемещения пострадавшего работника на другое место? Насколько эффективно снижение воздействия с помощью использования индивидуальных средств защиты?

Положения

Ссылки на источники — в статье *O. Vandenplas et al.* [80].

1. Продолжающееся воздействие этиологического фактора с большой вероятностью будет сопровождаться персистированием астмы, НБГР и прогрессирующим снижением ОФВ₁ по сравнению с полным прекращением воздействия.
2. В настоящее время недостаточно доказательств того, что лечение ингаляционными кортикостероидами (иГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) может предотвратить обострение БА в отдаленном периоде при продолжении воздействия этиологического фактора.
3. Профессиональная астма связана с существенной заболеваемостью в отдаленном периоде, поскольку даже полное прекращение воздействия этиологического фактора приводит к исчезновению клинических проявлений астмы и НБГР менее чем у трети пострадавших работников.
4. Уменьшение воздействия этиологического фактора может уменьшить или полностью устранить симптомы астмы и НБГР, хотя существующие сегодня ограниченные доказательства свидетельствуют о том, что этот подход менее эффективен, чем полное прекращение воздействия.
5. Индивидуальные средства защиты дыхательных путей могут уменьшить, но не полностью устранить респираторные симптомы и бронхиальную обструкцию в течение короткого времени.

Каковы последствия продолжающегося воздействия этиологического фактора?

Комментарии

Систематический обзор, выполненный *J. Beach et al.* [26], показал, что у работников с профессиональной астмой, которые продолжали подвергаться воздействию этиологического фактора, с течением времени симптомы астмы сохранялись на прежнем уровне или ухудшались, ОФВ₁ снижался, а НБГР нарастала.

В клинических рекомендациях ВОHRF [47] и АССР [3] этот вопрос отдельно не рассматривался.

Авторы настоящих рекомендаций нашли 9 исследований, в которых сравнивалось влияние продолжающегося воздействия этиологического фактора с полным устранением воздействия в сходных популяциях работников с профессиональной астмой (см. табл. sO3) [80–89]. Почти у всех работников (93 %), которые продолжали подвергаться воздействию этиологического фактора, симптомы астмы сохранялись (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 86,3–96,6 %), в то время как 33,7 % работников, у которых воздействие этиологического фактора было полностью прекращено, выздоровели (95%-ный ДИ — 23,6–45,6 %). В 2 исследованиях сообщалось, что БА утяжелялась у 10 (59 %) из 17 больных, продолжавших подвергаться неблагоприятному воздействию, в отличие от работников, прекративших нежелательные воздействия, среди которых астма не утяжелялась [86, 88]. В нескольких исследованиях, сравнивавших функциональные параметры больных, показано, что продолжающееся воздействие сопровождается снижением ОФВ₁ [82, 85, 88], и нарастанием НБГР [82, 88] по сравнению с устранением воздействия, хотя эти различия были достоверными только в 1 исследовании [88].

В 2 ретроспективных когортных исследованиях зарегистрировано прогрессирующее снижение ОФВ₁ у больных с профессиональной астмой. *F.J. Lin et al.* [90] сравнивали пациентов, продолжавших контактировать с древесной пылью красного кедра, с контрольной популяцией рабочих деревообрабатывающего завода. *W. Anees et al.* [18] обследовали пациентов с профессиональной астмой, вызванной различными факторами, до того, как они перестали подвергаться неблагоприятному воздействию.

Возможно ли улучшить легочную функцию и клиническое состояние больного профессиональной астмой благодаря фармакотерапии при продолжающемся производственном воздействии?

Эффективность противоастматических лекарственных препаратов у больных профессиональной астмой на фоне сохраняющегося воздействия этиологического фактора отдельно не рассматривалась в предыдущих клинических рекомендациях [3, 47] и в систематическом обзоре АНRRQ [26]. Этот вопрос изучался в 1 неконтролируемом интервенционном исследовании [91] и 1 ретроспективном когортном

исследовании [18]. *A.Marabini et al.* [91] не нашли значимого ухудшения по сравнению с первоначальным состоянием у 10 пациентов с профессиональной астмой, вызванной различными факторами, которые в течение 3 лет лечились беклометазоном 500 мкг 2 раза в день и сальметеролом 50 мкг 2 раза в день. В отличие от них, *W.Anees et al.* [18] сообщили, что до устранения воздействия этиологического фактора иГКС не влияли на снижение ОФВ₁ у больных профессиональной астмой.

Авторы описаний клинических случаев полагают, что лечение омализумабом может улучшить контроль над профессиональной астмой у работников мукомольного производства, остававшихся работать в прежних условиях [92, 93], однако этот вопрос требует дальнейших исследований.

Существуют данные о положительном эффекте специфической иммунотерапии с некоторыми высокомолекулярными веществами, вызывающими профессиональную астму, но применение такого лечения ограничивается тем, что для большинства производственных факторов отсутствуют стандартизованные экстракты, а также высоким риском побочных реакций [94].

Насколько эффективно полное устранение неблагоприятного воздействия?

В 2 систематических обзорах изучались исходы профессиональной астмы после прекращения воздействия этиологических факторов, с этой целью анализировались исследования, опубликованные до 2004 г. [26, 95]. *J.Beach et al.* [26] считают, что большинство опубликованных исследований свидетельствуют об улучшении клинического состояния, уменьшении БГР и повышении среднего ОФВ₁, а несколько авторов сообщили о полном разрешении симптомов у большинства больных. *G.Rachiotis et al.* [95] приводят суммарную частоту полного исчезновения симптомов — 32 % (95%-ный ДИ — 26–38 %) и персистенции НБГР — 73 % (95%-ный ДИ — 66–79 %). При анализе 8 исследований, опубликованных с марта 2004 по декабрь 2009 г. (см. табл. sO2) [96–103], получены результаты, аналогичные приведенным *G.Rachiotis et al.* [95]: 15,5 % — для клинического выздоровления (95%-ный ДИ — 8,3–27,1 %) и 67,2 % — для персистенции БГР (95%-ный ДИ — 45,7–83,2 %).

В 2 ретроспективных когортных исследованиях изучались отдаленные изменения функциональных показателей после прекращения неблагоприятного воздействия [18, 104]. Было получено, что снижение БГР может занимать несколько лет после устранения воздействия, но скорость ее снижения выше в первые 2,5 года [104]. Также отмечено, что после устранения воздействия скорость снижения ОФВ₁ становится такой же, как у здоровых лиц [18]. В недавних исследованиях с анализом индуцированной мокроты показано, что медленное уменьшение НБГР после устранения воздействия сопровождается персистенцией воспаления в дыхательных путях [105, 106], но воспаление и ремоделирование ды-

хательных путей также могут присутствовать и после клинического выздоровления и исчезновения БГР [107].

В 2 контролируемых рандомизированных исследованиях оценивали влияние систематического лечения иГКС в дополнение к устранению воздействия этиологического фактора [108, 109]. *P.Maestrelli et al.* [108] показали, что лечение беклометазона дипропионатом (1 мг 2 раза в день в течение 5 мес.) сопровождалось достоверным, хотя и небольшим, уменьшением проявлений астмы, повышением ПСВ и качества жизни.

Таким образом, в настоящее время недостаточно доказательств в поддержку систематического лечения профессиональной астмы высокими дозами иГКС в дополнение к устранению воздействия этиологического фактора; фармакотерапия профессиональной астмы должны быть направлена на достижение контроля над заболеванием, как и у обычных больных БА [110, 111].

Насколько эффективно уменьшение воздействия этиологического фактора за счет использования технических средств или перемещения пострадавшего работника на другое рабочее место?

В последних клинических рекомендациях утверждалось, что снижение неблагоприятного воздействия может уменьшить или полностью устранить клинические проявления БА и должно рассматриваться как альтернатива полному устранению воздействия, если таковое невозможно, для того, чтобы минимизировать социально-экономическое влияние профессиональной астмы [3, 47]. Систематический обзор, выполненный *J.Beach et al.* [26], показал, что в большинстве исследований на эту тему было получено некоторое клиническое улучшение без четких данных об изменении лекарственной терапии; повышение ОФВ₁ достигнуто менее чем в половине исследований; данных о динамике БГР недостаточно для окончательного вывода. Авторы пришли к заключению, что в настоящее время недостаточно информации для окончательного заключения об эффективности уменьшения воздействия этиологического фактора.

Авторы настоящих рекомендаций нашли 10 исследований, в которых сравнивались исходы астмы у работников, полностью устранивших или только уменьшивших неблагоприятное воздействие [14, 82–84, 87, 103, 112–115]. Мета-анализ обобщенных данных показал, что по сравнению с полным устранением воздействия этиологического фактора снижение воздействия приводило к меньшему ослаблению симптомов (отношение шансов (ОШ) — 0,16; 95%-ный ДИ — 0,03–0,91), реже сопровождалось их полным исчезновением (ОШ — 0,30; 95%-ный ДИ — 0,11–0,84), а также повышало риск утяжеления клинических проявлений астмы (ОШ — 10,23; 95%-ный ДИ — 2,97–35,28) и БГР (ОШ — 5,65; 95%-ный ДИ — 1,11–28,82) (рис. 2) [35]. Однако в этих исследованиях интенсивность воздействия не оценивалась объективно. Таким образом, остается неясным, в какой

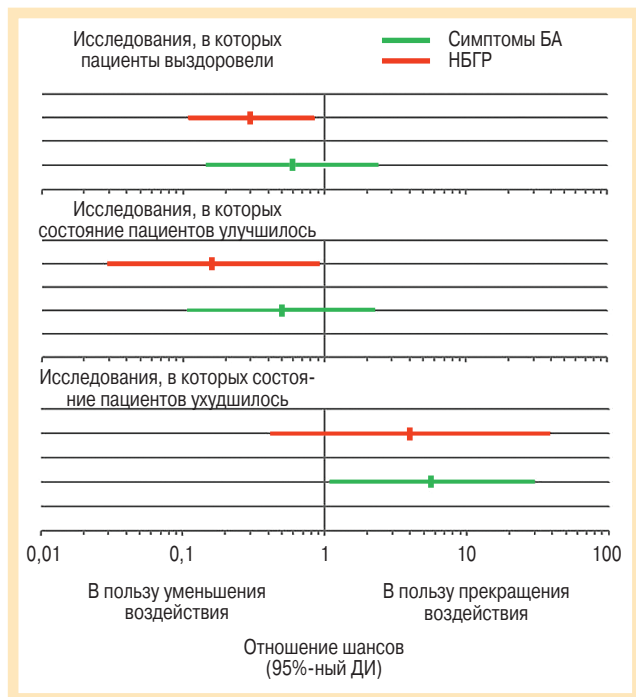


Рис. 2. Обобщенный эффект прекращения воздействия этиологического фактора по сравнению с уменьшением интенсивности воздействия (модель случайных эффектов)

степени воздействие реально уменьшалось и можно ли считать такое уменьшение значимым [35].

В нескольких публикациях, посвященных социально-экономическим исходам профессиональной астмы, показано, что уменьшение интенсивности воздействия приводит к меньшей безработице [14, 113], хотя неясно, связано ли снижение интенсивности воздействия с меньшим социально-экономическим влиянием по сравнению с полным устранением воздействия.

Насколько эффективно снижение воздействия с помощью индивидуальных средств защиты?

J. Beach et al. в систематическом обзоре [26] ссылаются на 3 исследования, оценивавшие эффективность индивидуальных средств защиты дыхательных путей,

и показывают, что подобное оборудование уменьшает выраженность острых респираторных симптомов, но не устраняет их полностью [116–118]. Авторы систематического обзора BOHRF пришли к выводу, что использование средств индивидуальной защиты "может уменьшить или предотвратить появление симптомов у многих, но не у всех работников" [47]. В клинических рекомендациях АССР этот вопрос не обсуждался [3].

Авторы настоящих клинических рекомендаций отобрали 4 контролируемых исследования, в которых краткосрочная эффективность средств индивидуальной защиты оценивалась у больных профессиональной астмой [80] (см. табл. sO3) с помощью лабораторного ингаляционного провокационного теста с органическими аллергенами, которые встречаются в сельском хозяйстве [119], с латексом [118] либо при контакте на рабочем месте с лабораторными животными [116], паяльным дымом алюминиевых сплавов [120], либо во время сельскохозяйственных работ [117]. Исследования показали, что применение средств индивидуальной защиты при кратковременном воздействии значительно уменьшает респираторные симптомы и степень снижения легочной функции, но не может обеспечить полную защиту. В 1 исследовании у работников с тяжелой БА, а также при нерегулярном использовании средств индивидуальной защиты протективный эффект отсутствовал [117].

В ретроспективном исследовании с участием работников с профессиональной астмой, контактировавших с древесной пылью красного кедра, получены косвенные доказательства в пользу отдаленных эффектов некоторых средств индивидуальной защиты на фоне продолжающегося воздействия: у работников со стабильной БА частота использования двойного респиратора была выше, чем у работников с прогрессирующей БА [121].

Общие комментарии

Установление наиболее эффективного вида лечения профессиональной астмы требует сравнить эффекты

Таблица 4

Рекомендации по ключевому вопросу 3: каковы исходы БА, связанной с производственными воздействиями, при разных подходах к ведению больных?

Рекомендации	Сила рекомендаций	Уровень доказательств
Пациенты, врачи и работодатели должны знать, что продолжающееся воздействие этиологического фактора с высокой вероятностью приведет к утяжелению проявлений БА и бронхиальной обструкции	Сильные	Средний
Пациенты и их лечащие врачи должны знать, что полное устранение воздействия несет наибольшую вероятность улучшения, но может не привести к полному выздоровлению	Сильные	Средний
Уменьшение воздействия этиологического фактора может быть альтернативой полному устранению контакта с ним для минимизации нежелательных социально-экономических последствий. Однако существующей информации недостаточно для того чтобы рекомендовать этот вариант в качестве терапевтической стратегии выбора. Такой подход требует тщательного медицинского мониторинга для раннего выявления утяжеления БА	Слабые	Низкий
Использование средств индивидуальной защиты органов дыхания не обеспечивает полной безопасности, особенно в течение длительного времени и у больных с тяжелой БА	Сильные	Низкий
Противоастматическая терапия не является альтернативой санитарно-гигиеническим мероприятиям на рабочем месте	Сильные	Очень низкий
Фармакологическое лечение БА, вызванной производственными воздействиями, должно соответствовать уровню контроля над заболеванием, как это рекомендуется для лечения БА в целом	Сильные	Средний

различных стратегий ведения по клиническим, физиологическим и социально-экономическим исходам. Доказательства, которые можно извлечь из существующей сегодня информации, во многом ограничены методологическими недостатками и высокой вероятностью систематических ошибок, связанных с отбором больных. Большинство данных получены в наблюдательных нерандомизированных проспективных исследованиях, и логика принятия решения о ведении больного (например, устранение, снижение или продолжение воздействия) часто неясна. Кроме того, очень по-разному оценивались исходы БА. Наконец, почти ни в одном исследовании не использовалась количественная оценка воздействия.

Рекомендации

Рекомендации по ключевому вопросу 3 представлены в табл. 4.

Ключевой вопрос 4. Какова польза от медицинского скрининга и диспансеризации?

Дополнительные вопросы. Целесообразно ли до устройства на работу проводить скрининг на специфическую сенсибилизацию к производственным аллергенам, на факторы риска производственной атопии или астмы и на НБГР с целью выявления лиц с наиболее высоким риском развития БА, связанной с производственными воздействиями? Можно ли идентифицировать лиц с высоким риском развития профессиональной астмы с помощью генетического скрининга? Каково влияние диспансеризации на распространенность заболевания? Каковы наиболее информативные методы диспансеризации, позволяющие идентифицировать БА, связанную с производственными воздействиями?

Положения

Ссылки и комментарии — в статье *D. Wilken et al.* [122].

1. Работники с предшествующей сенсибилизацией к аллергенам, с которыми они будут контактировать на рабочем месте, имеют повышенный риск развития профессиональной астмы или НБГР вскоре после начала контакта [123–129].
2. Специфическая сенсибилизация может оцениваться в кожном уколочном тесте с производственными аллергенами и по IgE [123, 129–132].
3. Положительного прогностического значения атопического скрининга недостаточно для выявления будущей профессиональной сенсибилизации, БА, связанной с производственными воздействиями, или профессиональной респираторной аллергии [124, 129, 133–136].
4. Кожный уколочный тест со стандартизованными высококачественными экстрактами аллергенов является методом скрининга, позволяющим идентифицировать сенсибилизацию к высокомолекулярным сенсибилизаторам, таким как лабораторные животные, латекс, ферменты, мука [123, 130–132].
5. Разграничить работников с низким риском, которые не нуждаются в дальнейшем обследовании, и с высоким риском, которые требуют дальнейшего клинического обследования и лечебных мероприятий, можно с помощью вопросников [137–139].
6. Положительное прогностическое значение НБГР (выявляемой до устройства на работу или в процессе работы) недостаточно надежно, чтобы использовать этот метод как прогностический тест при профессиональной астме [39, 126, 140–142].
7. Генетические маркеры, оцениваемые до устройства на работу, недостаточно точно прогнозируют развитие профессиональной астмы в будущем [143–145].
8. Комбинация различных диагностических тестов (вопросников, физиологических, иммунологических тестов и т. д.) может повысить прогностическое значение отдельных скрининговых методов [137, 138, 146].
9. Респираторные симптомы, связанные с производственными воздействиями, сенсибилизацией или профессиональной астмой, можно выявить на ранних стадиях появления в ходе диспансеризации, которая включает в себя применение вопросника в сочетании, как минимум, с еще одним из следующих методов: выявлением специфической сенсибилизации, исследованием НБГР, специфическим ингаляционным провокационным тестом, обследованием в специализированном центре [57, 123, 147–153].
10. Анализ программ диспансеризации, состоящих из медицинского обследования (выявление случаев заболевания), информирования работодателя и контроля над интенсивностью воздействий, показал, что внедрение программ диспансеризации может снизить частоту профессиональной астмы [154–158].
11. Диспансеризация может снизить частоту инвалидизации и социально-экономические затраты на профессиональную астму [158].
12. Следует тщательно разрабатывать диагностические модели, используемые в программах диспансеризации, и четко определять, где и как они будут применяться. Такие диагностические модели имеют недостаточную точность и нуждаются в валидации, а во многих случаях должны быть направлены на выявление конкретного этиологического фактора [139, 159].

Комментарии

Подробные комментарии по отдельным положениям представлены в статье *D. Wilken et al.* [122].

Диспансеризация

Медицинская диспансеризация представляет собой анализ медицинской информации с целью установления проблем, которые могут возникнуть на рабочем месте и требуют целенаправленной профилактики. Диспансеризация может включать в себя мероприятия как на уровне всей популяции работающих на данном предприятии, так и на уровне от-

дельных групп или работников. К мероприятиям, направленным на конкретного работника, нередко относят скрининг и мониторинг легочной функции. Однако диспансеризация часто используется в более широком контексте, чем обычный скрининг, поскольку включает в себя и последующие вмешательства, направленные на улучшение экологии рабочего места, и профилактику дальнейших обострений или прогрессирования заболевания.

И скрининг и медицинская диспансеризация относятся к мерам вторичной профилактики. Их целями являются раннее выявление и последующее ведение больных с прежде не диагностированным заболеванием и разнообразные возможности предотвращения прогрессирования болезни.

Медицинский скрининг

Медицинский скрининг является методом выявления заболевания или нарушения функций организма до того, как больной сам обратится за медицинской помощью. Скрининговые тесты обычно используют в больших популяциях лиц, которые пока не обращаются за медицинской помощью, но имеют высокий риск развития определенных неблагоприятных последствий для здоровья. Скрининг включает в себя определение популяции с высокой вероятностью развития интересующего заболевания. В области профессиональной астмы понятие скрининга более размыто и относится к выявлению лиц с уже существующим заболеванием (вторичная

или третичная профилактика) с целью предотвращения его прогрессирования. В идеале скрининговые мероприятия должны быть направлены на выявление не болезни, а факторов риска ее развития, и должны проводиться до устройства на работу или до перевода работника на новое место. ВОЗ сформулировала критерии, которые помогают определить необходимость проведения скрининга в конкретной ситуации [160]. Другие критерии: скрининговая программа должна быть направлена на крупную проблему здравоохранения, улучшать прогноз заболевания, быть приемлемой для обследуемых, включать в себя четкие критерии направления в специализированный центр; необходима оценка стоимости программы по сравнению со стоимостью лечения того же заболевания в системе здравоохранения; программа должна быть долговременной. Доказательства в пользу скрининга четко отражены в данном документе.

Рекомендации

Рекомендации по ключевому вопросу 4 представлены в табл. 5.

Ключевой вопрос 5. Каково значение контроля производственных воздействий в профилактике БА?

Дополнительные вопросы. Эффективно ли устранение или уменьшение воздействия аллергенов и раздражителей на рабочем месте для первичной профилактики

Таблица 5

Рекомендации по ключевому вопросу 4: какова польза от медицинского скрининга и диспансеризации?

Рекомендации	Сила рекомендаций	Уровень доказательств
В основе диспансеризации должно лежать анкетирование всех работников с риском развития профессиональной астмы	Сильные	Высокий
Работники, контактирующие с высокомолекулярными сенситизаторами, должны до устройства на работу пройти скрининговое обследование на специфические перекрестные реакции и профессиональную сенсibilизацию к этим веществам для выявления группы наибольшего риска развития профессиональной астмы	Сильные	Средний
В ходе диспансеризации (не только перед устройством на работу) следует диагностировать сенсibilизацию либо с помощью измерения концентрации специфических IgE, либо с помощью кожных аллергологических тестов для выявления лиц с высоким риском развития профессиональной астмы, регулярно контактирующих с высокомолекулярными сенситизаторами (например, лабораторными животными, мукой пылью, ферментами или латексом)	Сильные	Средний
У лиц с астмией или ранее существовавшей астмой либо сенсibilизацией обследование должно быть направлено на информирование их о повышенном риске развития БА, связанной с производственными факторами. Не рекомендуется отстранять лиц с бессимптомной астмией или сенсibilизацией от работы с воздействием потенциальных профессиональных аллергенов или раздражителей в связи с низким положительным прогностическим значением этих состояний для развития БА	Слабые	Средний
В программы диспансеризации должны вовлекаться все работники с подтвержденными профессиональным ринитом и / или НГБР. Программы должны включать в себя периодическое анкетирование, выявление сенсibilизации с использованием стандартизованных кожных уколочных тестов или определения уровня специфических сывороточных IgE, раннее направление работников с сенсibilизацией и / или с клиническими проявлениями на специализированное медицинское обследование, в т. ч. для исключения астмы. Программы диспансеризации должны работать уже во время профессионального обучения лиц, относящихся к группам риска развития профессиональной астмы	Сильные	Средний
После выявления симптомов заболевания или сенсibilизации в процессе диспансеризации работник должен обследоваться для подтверждения или исключения диагноза профессиональная астма, ринит и ХОБЛ	Сильные	Высокий
В ходе диспансеризации следует стратифицировать риск для выделения работников, нуждающихся в дальнейшем обследовании	Сильные	Средний
Программы полной диспансеризации как меры вторичной профилактики (в дополнение к раннему выявлению сенсibilизации, симптомов аллергии и профессиональной астмы) должны включать в себя оценку неблагоприятных производственных факторов и мероприятия как в отношении работников, так и в отношении неблагоприятного фактора	Сильные	Средний

профессиональной сенсibilизации и астмы? Насколько эффективно уменьшение их кожного воздействия для предотвращения развития БА? Насколько эффективны средства индивидуальной защиты в предотвращении профессиональной сенсibilизации и астмы?

Положения

Подробные комментарии — в статье *D. Wilken et al.* [122].

1. Полное устранение воздействия представляет собой наиболее простой способ уменьшения тяжести заболеваний, связанных с профессиональной аллергией, в т. ч. астмы.
2. Весьма вероятно, что уменьшение интенсивности воздействия может привести к более легкому течению профессиональной астмы, что основано на взаимосвязи "доза—эффект". Однако существующие по этому вопросу доказательства немногочисленны и представлены несколькими экологическими и наблюдательными исследованиями, различающимися по определению эффективности, вреда и тяжести.
3. Замена резины из натурального латекса значительно уменьшает сенсibilизацию к латексу и частоту развития латекс-индуцированной астмы, что подтверждено научными исследованиями.
4. Регулярным воздействиям подвергается кожа, но доказательства того, что это вносит вклад в формирование профессиональной сенсibilизации и астмы, ограничены и представляют собой в основном описание клинических случаев, экспериментальные исследования на животных и различаются по оценке риска, пользы и ущерба.
5. Средства индивидуальной защиты дыхательных путей могут использоваться в первичной профилактике профессиональной астмы. Доказательства их эффективности ограничены несколькими исследованиями, которые различаются по оценке риска, пользы и ущерба.

Комментарии

Документы, опубликованные BOGRF [47] и АССР [3], содержат аналогичные положения и рекомендации по первичной профилактике. Оба документа рекомендуют контролировать интенсивность воздействия в качестве меры первичной профилактики профессиональной астмы. Однако если другие документы рекомендуют использовать респираторы в качестве контроля воздействия, то авторы настоящих рекомендаций пошли дальше и предложили помимо респираторов применять альтернативные методы контроля воздействия, например, отказаться от использования латексных перчаток, чего нет в других рекомендациях. Дискутируя вопрос об измерении интенсивности воздействий, рекомендации АССР касаются возможного вклада кожных воздействий в общую сенсibilизацию и развитие профессиональной астмы. Несмотря на ограниченный объем доказательств, в настоящем документе рекомендуется минимизировать воздействие на кожу веществ, способных вызвать астму.

Что касается контроля неблагоприятных производственных воздействий, то их устранение или минимизация считаются более эффективными, чем обеспечение работника средствами индивидуальной защиты [162]. Успешное использование средств индивидуальной защиты органов дыхания требует от работодателя и работника выполнения определенных обязательств, к которым относятся выбор, обработка, поддержание в рабочем состоянии и хранение защитного оборудования, а также обучение его использованию, контроль качества и медицинское мониторинг состояния работников. Лучше всего применять респираторы как промежуточное средство при контроле над интенсивностью воздействия на рабочем месте или если такой контроль и другие методы профилактики неосуществимы. Хотя респираторы не считаются оптимальным способом контроля неблагоприятных воздействий, они нередко применяются в сочетании с другими методами на рабочем месте. Такие многоплановые программы внедряются среди работников, контактирующих с лабораторными животными [163–165], детергентными ферментами [166], пылью и дымом на алюминиевом производстве [167], при производстве диизоцианатов [112, 168] и дезинфектантов [169]. Хотя многие из этих программ показали свою эффективность в профилактике профессиональной астмы, невозможно оценить вклад использования респираторов в общий результат.

При обзоре медицинской литературы было найдено несколько статей, целью которых была оценка эффективности защиты органов дыхания как способа профилактики БА. В первую очередь в этих исследованиях была показана потенциальная взаимосвязь между профессиональной астмой и интенсивностью воздействия аллергенов пшеницы [170] и изоцианатов [81]. Снижение воздействия должно иметь положительный эффект, и в 2 исследованиях сообщалось о том, что респираторы могут снизить интенсивность воздействия этих 2 этиологических факторов астмы. В одном исследовании авторы анализировали пробы интраназального воздуха для определения концентрации аллергенов пшеницы как снаружи, так и внутри лицевой маски фильтрующего респиратора Р2 [171]. При использовании лицевой маски уровень воздействия снизился на 93–96 %, и авторы сделали вывод, что эти респираторы могут предотвращать развитие БА у пекарей.

В другом исследовании изучалась эффективность респираторов при контакте с изоцианатами у 22 мастеров, занятых на покраске автомобилей аэрозольными красками [172]. Авторы измеряли концентрацию изоцианатов на рабочем месте и внутри респиратора-полумаски, снабженного очистителем воздуха, органическим противоаэрозольным картриджем и пре-фильтром. Авторы пришли к выводу, что эти респираторы обеспечивают достаточно эффективную защиту, если работник умеет правильно их использовать. Несмотря на обнадеживающие результаты этих 2 исследований, ни в одном из них не приведены прямые данные, подтверждающие, что

снижение воздействия неблагоприятного фактора отсрочило начало астмы.

Более целенаправленные исследования роли респираторной защиты в первичной профилактике БА выполнены среди работников, производивших эпоксидную резину с применением гексагидрофта-левого ангидрида [173]. Участники исследования выбирали 1 из 3 респираторов: одноразовый противопылевой и противоаэрозольный респиратор, полумаски органический противоаэрозольный респиратор или полнолицевой органический противоаэрозольный респиратор. Наибольшая среднегодовая частота БА среди исследуемых за 7 лет наблюдения составила 2 %, по сравнению с 10 % до внедрения респираторов. Не получено статистически достоверной разницы между респираторами разных типов, но профессиональная астма не развилась ни у одного из работников, использовавших полнолицевой респиратор даже при высокой концентрации этиологических веществ. Более подробные комментарии к отдельным положениям представлены в статье *D.Heederik et al.* [161].

Рекомендации

Рекомендации по ключевому вопросу 5 представлены в табл. 6.

Обсуждение

Целью написания данных рекомендаций была систематизация накопленных доказательств по методам ведения БА, связанной с производственными воздействиями, и их эффективности. Рассматривались следующие темы: диагностические аспекты, выявление факторов риска, скрининг и диспансеризация, превентивные мероприятия на рабочем месте и оптимальное лечение заболевших работников. Сформулированы 5 ключевых и множество дополнительных вопросов.

Основная проблема, связанная с исследованиями профессиональной астмы, состоит в том, что большинство доказательств получены наблюдательным путем; рандомизированные и перекрестные исследования единичны. Обычно наблюдательные исследования оцениваются ниже, чем эксперименталь-

ные. Причина этого заключается не в том, что наблюдательные исследования плохо спланированы. Напротив, большинство из них имеют удовлетворительное качество. Но в экспериментальных исследованиях, как правило, выше уровень контроля, а любые вмешательства в сфере профессиональной медицины ограничены, в основном из-за многочисленных практических проблем, таких как разрешение работодателей на исследования, сотрудничество работников и работодателей, этические проблемы.

Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA) обновила свои рекомендации и сместила фокус внимания с тяжести астмы на степень контроля над заболеванием благодаря тщательному подбору доз лекарственных препаратов [110, 174]. Этот новый взгляд также имеет отношение к БА, связанной с производственными воздействиями. Однако в этом случае эффект от устранения воздействия нередко превышает эффект от лекарственной терапии.

При принятии клинического решения о ведении больного с профессиональной астмой врач должен установить степень контроля над БА, понять, насколько контроль может улучшиться после коррекции интенсивности неблагоприятного воздействия и / или режима терапии, и оценить результат этой работы: улучшение или отсутствие эффекта.

Существующие сегодня способы измерения контроля над БА оценивались и сравнивались в нескольких статьях [110, 111]. Пять валидизированных методов, предназначенных для измерения контроля над БА, продемонстрировали свою надежность и способность реагировать на изменение контроля; все они доказали свою эффективность в клинической практике. Согласно GINA, контроль над астмой определяется по дневным симптомам, ограничению активности больного, ночным симптомам и вызванным ими пробуждениям, потребности в лекарствах для купирования симптомов астмы, поддержания легочной функции (ПСВ или ОФВ₁) и профилактики обострений. К другим характеристикам, не включенным в GINA, но рассматриваемым некоторыми исследователями при оценке контроля над БА, относятся следующие: воспаление в дыхательных путях, восприятие пациентом степени контроля над астмой, общая тяжесть заболевания, отдельные симптомы (одышка, хрипы, кашель, боль в грудной клетке).

Таблица 6
Рекомендации по ключевому вопросу 5: каково значение контроля над производственными воздействиями в профилактике БА?

Рекомендации	Сила рекомендаций	Уровень доказательств
Устранение воздействия является самой мощной превентивной мерой развития профессиональной астмы и наиболее предпочтительным методом первичной профилактики	Сильные	Высокий
Если устранение воздействия невозможно, вторым по значимости способом первичной профилактики профессиональной астмы является снижение его интенсивности по принципу дозозависимости	Сильные	Средний
Доказательства эффективности респираторов в профилактике профессиональной астмы ограничены, поэтому желательно использовать другие, более эффективные, способы контроля над производственными воздействиями, в первую очередь, устранение или уменьшение воздействия на рабочем месте	Сильные	Средний
Не рекомендуется применять латексные перчатки	Сильные	Высокий
Рекомендуется минимизировать воздействие аллергенов на кожу	Сильные	Низкий

При оценке астмы, связанной с производственными воздействиями, к этому можно добавить симптомы и ухудшение легочной функции (ПСВ или ОФВ₁), связанные с пребыванием на рабочем месте. Для поддержания контроля над астмой на должном уровне, что является основной целью и достаточно трудной задачей, необходимо принимать во внимание такие дополнительные факторы, как интенсивность и вариабельность воздействия этиологического производственного фактора, дозозависимый эффект конкретного фактора, патофизиологические механизмы, соответствующие конкретному фактору (аллергическое или раздражающее воздействие в высоких, средних и низких концентрациях), ухудшение легочной функции и выраженность НБГР, реальные меры вторичной и третичной профилактики в каждом конкретном случае.

Оценка исходов астмы, связанной с производственными воздействиями, основана не только на клинических аспектах, но также включает в себя физиологический и социальный компоненты. Этому вопросу посвящен недавно опубликованный систематический обзор [95, 175, 176]. *G. Rachiotis et al.* [95] сделали следующий вывод: "треть пациентов с профессиональной астмой полностью выздоравливают после устранения неблагоприятного воздействия. Это число больных не зависит от длительности периода, прошедшего после устранения воздействия. В большинстве случаев остается НБГР, выявленная при диагностике астмы [...]. Существуют подтверждения, что исходы астмы ухудшаются с возрастом и при увеличении продолжительности клинических проявлений, хотя влияние последнего фактора статистически не достоверно". Результаты поиска литературы по клиническим исходам астмы, связанной с профессиональными воздействиями, представлены в табл. S05 в электронном приложении.

Заключение

Авторы настоящих рекомендаций полагают, что необходимо, основываясь на существующих клинических рекомендациях GINA, оптимизировать оценку эффективности лечебных мероприятий по клиническим и физиологическим показателям и контролировать влияние БА на трудоустройство и материальное благополучие пациента. Симптомы астмы на рабочем месте, ухудшение легочной функции и сенсибилизация являются основными параметрами для принятия решения по ведению пациента с БА, связанной с профессиональными воздействиями. Сочетание вопросников с результатами кожного уколочного теста и / или исследованием IgE значительно повышает прогностическую ценность результатов [138]. Скрининг, а также результаты диспансерного наблюдения и НБГР являются информативными прогностическими параметрами у работников из группы высокого риска. Поскольку уровень воздействия аллергенов и раздражителей является доминантным фактором риска, устранение или

хотя бы уменьшение интенсивности воздействия как первичная мера профилактики представляется наиболее эффективным подходом. Это также справедливо и для профессиональной ХОБЛ [18–20]. Меньше доказательств существует по эффективности вторичной профилактики, при которой сенсибилизация или раннее появление симптомов выявляются во время диспансерных профилактических осмотров и которая направлена на значительное уменьшение или, если это возможно, полное устранение дальнейшего этиологического воздействия. Третичная профилактика профессиональных заболеваний органов дыхания включает в себя план терапевтического и общего ведения астмы и ХОБЛ и может предусматривать смену рабочего места или даже работы в целом у лиц с сохраняющимися на рабочем месте проявлениями заболевания, несмотря на оптимальное ведение и попытки контролировать воздействие. Фармакотерапия и респираторы имеют ограниченную эффективность. Недостаточный объем информации о взаимосвязи профессиональной астмы с возрастом, полом, статусом курения и типом воздействия не позволяет сформулировать рекомендации в отношении этих факторов.

Рассмотренные выше варианты ведения относятся ко впервые выявленной БА и астме, течение которой утяжеляется под влиянием профессиональных воздействий. Последнюю необходимо дифференцировать от профессиональной астмы по временной связи ухудшения астмы и пребывания на рабочем месте и наличию ранее существовавшей и не зависящей от профессиональных факторов БА. Хотя опубликовано всего несколько исследований по ведению БА, обострения которой связаны с производственными воздействиями [3, 177], в целом существует единое мнение о том, что необходимыми мерами в ведении таких больных являются уменьшение этиологического воздействия и активное наблюдение и лечение. Если такой подход неэффективен, следует думать о смене работы [178].

У всех больных с БА и ХОБЛ требуется повышенное внимание к профессиональному фактору. Основываясь на ключевых и дополнительных вопросах и доказательных положениях, настоящие клинические рекомендации по эффективной профилактике и ведению БА, связанной с профессиональными воздействиями, сводятся к следующему: 1) устранение этиологического воздействия или, если это невозможно, его уменьшение; 2) скрининг и мониторинг (диспансеризация) всех рабочих с риском развития астмы (работающих в местах с высоким риском или имеющих индивидуальный риск), подробное обследование при подозрении на развитие заболевания; фармакотерапия лиц с обструктивными нарушениями легочной вентиляции, НБГР или клиническими проявлениями БА, связанной с производственными воздействиями.

Более того, существует необходимость в образовательных программах обучения пациентов способам борьбы с внеплановыми неблагоприятными воздействиями и с эпизодами обострений, методам

устранения факторов риска и отказа от курения. Авторы настоящих рекомендаций также советуют предоставлять работникам, работодателям и медикам подробную информацию о заболевании, что должно повысить их ответственность и способствовать более раннему выявлению БА, связанной с производственными воздействиями, и профессиональной ХОБЛ. Поскольку многие эпидемиологические исследования выдвигают различные гипотезы, данный подход может привести к появлению более целенаправленных клинических исследований, которые, в свою очередь, сформируют основу для профилактики.

Недостатки данных рекомендаций

Использование архивной информации несет риск появления систематических ошибок: при поиске по определенным ключевым словам некоторые исследования могут выпадать из области поиска. Другим недостатком является то, что не во всех исследованиях данные представлены в форме, пригодной для анализа; исследования, включенные в раздел по ведению астмы, имеют значительную гетерогенность, методологическое качество отобранных исследований достаточно низкое, отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, проведение которых в данной области представляется неэтичным. В целом гетерогенность характеризует и лечебные мероприятия, а распределение больных по группам не было рандомизированным. Нередко нельзя было сравнить исходы заболевания, поскольку в большинстве случаев они сводились только к физиологическим параметрам.

Аспекты дальнейших исследований

Учитывая ограниченный объем существующих сегодня доказательств, требуются дополнительные исследования по подтверждению эффективности мер первичной профилактики аллергенного воздействия и развития БА при влиянии большинства аллергенов. В целом эта информация может быть получена в исследованиях сильного аналитического дизайна, таких как рандомизированные контролируемые интервенционные исследования. Наблюдательные исследования, целью которых является выявление факта заболевания в связи с конкретным воздействием, имеют определенные недостатки. Также нужны исследования, оценивающие воздействие аллергенов и меры борьбы с ними. Требуется дальнейшее подтверждение по всем типам превентивных мероприятий, включая улучшение вентиляции, образовательные программы для работников, изменение организации труда и использование средств индивидуальной защиты.

Существует бесспорная необходимость в дальнейшем изучении роли кожных воздействий в связи с развитием сенсибилизации и БА. Важно установить прогностическое значение диагностических тестов. Прогностические исследования используют много-

факторный анализ и, таким образом, выявляют скрытую зависимость между результатами разных тестов. Таким образом, результаты диагностических тестов следует оценивать с точки зрения прогностической вероятности конкретного исхода заболевания. Прогностические модели, применяемые в профессиональной медицине, помогают врачу-профпатологу более точно выделить группы работников, имеющих наибольший риск развития профессиональных заболеваний.

Нужны исследования, оценивающие прогностическое значение пола, типа астматического ответа на специфическое ингаляционное воздействие и других факторов, участвующих в диагностике. Более того, в большинстве исследований, изучающих факторы риска неблагоприятного исхода, оцениваются лишь единичные воздействия, например, изоцианаты или древесная пыль западного красного кедра, поэтому крайне важно расширить спектр изучаемых производственных воздействий.

В данном документе обсуждалась роль не всех проблем в ведении заболевания; существует круг вопросов, которые по-прежнему остаются без ответов: когда и как начинать медицинскую диспансеризацию? Какие тесты, с какой частотой и какие показатели исходов использовать в разных профессиональных группах? Поскольку прямые доказательства эффективности диспансеризации ограничены, существует необходимость в проспективных исследованиях с использованием конкретных методов и конечных показателей.

Нужны широкомасштабные стандартизованные исследования по прогнозу профессиональной астмы и его изменению после экологического вмешательства для того, чтобы разработать доказательные клинические рекомендации для работников, страдающих этим заболеванием, работодателей и органов управления. Проспективные исследования по прогнозу профессиональной астмы должны использовать конечные показатели, валидизированные для астмы в целом.

Литература

1. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al. Asthma in the workplace and related conditions. 3rd ed. New York: Taylor & Francis, 2006.
2. Baur X., Aasen T., Burge S. et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. Eur. Respir. Rev. 2012 (in press).
3. Tarlo S.M., Balmes J., Balkissoon R. et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. Chest 2008; 134: 1S–41S.
4. Davison A.G., Fayes P.M., Taylor A.J. et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. Lancet 1988; 1: 663–667.
5. Postma D.S., Boezen H.M. Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. Chest 2004; 126: 96S–104S; discuss. 159S–161S.

6. Hargreave F.E., Parameswaran K. Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 264–267.
7. Meldrum M., Rawbone R., Curran A.D. et al. The role of occupation in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 212–214.
8. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 738–746.
9. Christiani D.C. Occupation and COPD. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 215.
10. Bergdahl I.A., Toren K., Eriksson K. et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 402–406.
11. Balmes J.R., Nowak D. COPD caused by occupational exposure. In: Donner C.F., Carone M., eds. *COPD*. Oxford: Clinical Publishing; 2007. 85–95.
12. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 77–121.
13. Davison A.G., Fayers P.M., Taylor A.J. et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988; 1: 663–667.
14. Vandenplas O., Jamart J., Delwiche J.P. et al. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 125–130.
15. Vandenplas O., Malo J.L., Pauli G. Hyperreactivite bronchique non allergenique et agents professionnels. *Rev. Mal. Respir.* 1994; 11: 189–199.
16. Bourdin A., Serre I., Flamme H. et al. Can endobronchial biopsy analysis be recommended to discriminate between asthma and COPD in routine practice? *Thorax* 2004; 59: 488–493.
17. Hargreave F.E., Nair P. The definition and diagnosis of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 1652–1658.
18. Anees W., Moore V.C., Burge P.S. FEV₁ decline in occupational asthma. *Thorax* 2006; 61: 751–755.
19. Blanc P.D., Torén K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11: 251–257.
20. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–743.
21. Behrendt C.E. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005; 128: 1239–1244.
22. Lamprecht B., Schirnhöfer L., Kaiser B. et al. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population-based study. *Am. J. Industr. Med.* 2007; 50: 421–426.
23. Ulvestad B., Bakke B., Eduard W. et al. Cumulative exposure to dust causes accelerated decline in lung function in tunnel workers. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 663–669.
24. Weinmann S., Vollmer W.M., Breen V. et al. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J. Occup. Environ. Med.* 2008; 50: 561–569.
25. Newman Taylor A.J., Cullinan P. et al. BOHRF guidelines for occupational asthma. *Thorax* 2005; 60: 364–366.
26. Beach J., Rowe B.H., Blitz S. et al. Diagnosis and management of work-related asthma. Evidence report / technology assessment no 129. US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality. www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/asthma/asthma.pdf Date last updated: November 2005. Date last accessed January 16, 2012.
27. Mannino D.M. How much asthma is occupationally related? *Occup. Med.* 2000; 15: 359–368.
28. 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.
29. Kogevinas M., Zock J.P., Jarvis D. et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370: 336–341.
30. Latza U., Baur X. Occupational obstructive airway diseases in Germany: frequency and causes in an international comparison. *Am. J. Industr. Med.* 2005; 48: 144–152.
31. Boyd R., Cowie H., Hurley F. et al. The true cost of occupational asthma in Great Britain. Research Report 474. Suffolk: Health & Safety Executive (HSE); 2006.
32. Harbour R., Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Br. Med. J.* 2001; 323: 334–336.
33. Vlaanderen J., Vermeulen R., Heederik D. et al. Guidelines to evaluate human observational studies for quantitative risk assessment. *Environ. Hlth Perspect.* 2008; 116: 1700–1705.
34. Lenters V., Vermeulen R., Dogger S. et al. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships? *Environ. Hlth Perspect.* 2011; 119: 1547–1555.
35. Vandenplas O., Dressel H., Wilken D. et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 804–811.
36. The Royal College of General Practitioners. The development and implementation of clinical guidelines. Report of the Clinical Guidelines Working Group. London, RCGP, 1995.
37. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br. Med. J.* 2004; 328: 1490.
38. Schunemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 605–614.
39. Baur X., Huber H., Degens P.O. et al. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am. J. Industr. Med.* 1998; 33: 114–122.
40. Cote J., Kennedy S., Chan-Yeung M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. *Thorax* 1993; 48: 48–51.
41. Malo J.L., Ghezzo H., L'Archeveque J. et al. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 528–532.
42. Merget R., Schultze-Werninghaus G., Muthorst T. et al. Asthma due to the complex salts of platinum – a cross-sectional survey of workers in a platinum refinery. *Clin. Allergy* 1988; 18: 569–580.
43. Vandenplas O., Delwiche J.P., Evrard G. et al. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 54–60.

44. *Vandenplas O., Binard-Van Cangh F., Brumagne A. et al.* Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 542–547.
45. *Vandenplas O., Ghezzi H., Munoz X. et al.* What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1056–1063.
46. *Nicholson P.J., Cullinan P., Burge P.S. et al., eds.* Occupational asthma: Prevention, identification and management: Systematic review & recommendations. London; British Occupational Health Research Foundation; 2010.
47. *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.
48. *Moore V.C., Jaakkola M., Burge P.* A systematic review of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Ann. Respir. Med.* 2010; 1: 31–44.
49. *Burge P.S., O'Brien I.M., Harries M.G.* Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. *Thorax* 1979; 34: 308–316.
50. *Burge P.S., O'Brien I.M., Harries M.G.* Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979; 34: 317–323.
51. *Park D., Moore V.C., Burge C.B. et al.* Serial PEF measurement is superior to cross-shift change in diagnosing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 574–578.
52. *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; 85: 592–598.
53. *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.
54. *Tarlo S.M., Broder I.* Outcome of assessments for occupational asthma. *Chest* 1991; 100: 329–335.
55. *Girard F., Chaboillez S., Cartier A. et al.* An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 845–850.
56. *Baur X., Czuppon A.* Diagnostic validation of specific IgE antibody concentrations, skin prick testing, and challenge tests in chemical workers with symptoms of sensitivity to different anhydrides. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 489–494.
57. *Platts-Mills T.A., Longbottom J., Edwards J. et al.* Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats: serum IgG and IgE antibodies to the rat urinary allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 505–515.
58. *Grammer L., Shaughnessy M., Kenamore B.* Utility of antibody in identifying individuals who have or will develop anhydride-induced respiratory disease. *Chest* 1998; 114: 1199–1202.
59. *Howe W., Venables K.M., Topping M.D. et al.* Tetrachlorophthalic anhydride asthma: evidence for specific IgE antibody. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983; 71: 5–11.
60. *Park H.S., Kim Y.J., Lee M.K. et al.* Occupational asthma and IgE antibodies to reactive dyes. *Yonsei Med. J.* 1989; 30: 298–304.
61. *Park J.W., Kim C.W., Kim K.S. et al.* Role of skin prick test and serological measurement of specific IgE in the diagnosis of occupational asthma resulting from exposure to vinyl sulphone reactive dyes. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 411–416.
62. *Baur X., Barbinova L.* Increase of exhaled nitric oxide (eNO) after methylene diphenyl diisocyanate (MDI) exposure in isocyanate workers with bronchial hyperresponsiveness. *Allergol. Int.* 2005; 54: 151–158.
63. *Cartier A., Grammer L., Malo J.L. et al.* Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 507–514.
64. *Lin F.J., Chen H., Chan-Yeung M.* New method for an occupational dust challenge test. *Occup. Environ. Med.* 1995; 52: 54–56.
65. *Moscato G., Dellabianca A., Vinci G. et al.* Toluene diisocyanate-induced asthma: clinical findings and bronchial responsiveness studies in 113 exposed subjects with work-related respiratory symptoms. *J. Occup. Med.* 1991; 33: 720–725.
66. *Munoz X., Cruz M.J., Orriols R. et al.* Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts. *Occup. Environ. Med.* 2004; 61: 861–866.
67. *Rioux J.P., Malo J.L., L'Archeveque J. et al.* Workplace-specific challenges as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 997–1003.
68. *Alvarez M.J., Estrada J.L., Gozalo F. et al.* Oilseed rape flour: another allergen causing occupational asthma among farmers. *Allergy* 2001; 56: 185–188.
69. *Krakiowiak A., Krawczyk-Adamus P., Dudek W. et al.* Changes in cellular and biochemical profiles of induced sputum after allergen-induced asthmatic response: method for studying occupational allergic airway inflammation. *Int. J. Occup. Med. Environ. Hlth* 2005; 18: 27–33.
70. *Lemiere C., Chaboillez S., Malo J.L. et al.* Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 1063–1068.
71. *Maestrelli P., Calcagni P.G., Saetta M. et al.* Sputum eosinophilia after asthmatic responses induced by isocyanates in sensitized subjects. *Clin. Exp. Allergy* 1994; 24: 29–34.
72. *Obata H., Dittrick M., Chan H. et al.* Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 489–495.
73. *Baur X., Barbinova L.* Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 309–316.
74. *Piipari R., Piirila P., Keskinen H. et al.* Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1532–1537.
75. *Barbinova L., Baur X.* Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth* 2006; 79: 387–395.
76. *Malo J.L., Chan-Yeung M.* Agents causing occupational asthma with key references. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al., eds. *Asthma in the workplace*. 3rd ed. New York: Taylor & Francis Group; 2006.
77. *Baur X.* Airborne allergens and irritants in the workplace. In: Kay A.B., Kaplan A.P., Bousquet J. et al., eds. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. 1017–1122.
78. *Stenton S.C., Avery A.J., Walters E.H. et al.* Statistical approaches to the identification of late asthmatic reactions. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 806–812.

79. *Maestrelli P., Schlünssen V., Mason P. et al.* Contribution of host factors and workplace exposure to the outcome of occupational asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2012 (in press).
80. *Vandenplas O., Dressel H., Wilken D. et al.* Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 804–811.
81. *Tarlo S.M., Banks D., Liss G. et al.* Outcome determinants for isocyanate induced occupational asthma among compensation claimants. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54: 756–761.
82. *Chan-Yeung M., MacLean L., Paggiaro P.L.* Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 792–796.
83. *Rosenberg N., Garnier R., Rousselin X. et al.* Clinical and socioprofessional fate of isocyanate-induced asthma. *Clin. Allergy* 1987; 17: 55–61.
84. *Moscato G., Bertoletti R., Biscaldi G. et al.* Occupational asthma: fate and management after the diagnosis. *G. Ital. Med. Lav.* 1993; 15: 27–31.
85. *Gannon P.F., Weir D.C., Robertson A.S. et al.* Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br. J. Industr. Med.* 1993; 50: 491–496.
86. *Orriols R., Drobnic M.E., Munoz X. et al.* Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes [Occupational asthma due to isocyanates: a study of 21 patients]. *Med. Clin. (Barc.)* 1999; 113: 659–662.
87. *Merget R., Schulte A., Gebler A. et al.* Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low-exposure areas. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth* 1999; 72: 33–39.
88. *Valentino M., Rapisarda V.* Evoluzione dell'asma da isocianati in rapporto alla cessazione dell'esposizione: studio longitudinale su 50 soggetti. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2002; 24: 26–31.
89. *Padoan M., Pozzato V., Simoni M. et al.* Long-term follow-up of toluene diisocyanate-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 637–640.
90. *Lin F.J., Dimich-Ward H., Chan-Yeung M.* Longitudinal decline in lung function in patients with occupational asthma due to western red cedar. *Occup. Environ. Med.* 1996; 53: 753–756.
91. *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.
92. *Perez P.A., Bueso F.A., Garcia L.J. et al.* Effect of omalizumab treatment in a baker with occupational asthma. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18: 490–491.
93. *Olivieri M., Biscardo C.A., Turri S. et al.* Omalizumab in persistent severe bakers' asthma. *Allergy* 2008; 63: 790–791.
94. *Sastre J., Quirce S.* Immunotherapy: an option in the management of occupational asthma? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 6: 96–100.
95. *Rachiotis G., Savani R., Brant A. et al.* Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. *Thorax* 2007; 62: 147–152.
96. *Pisati G., Baruffini A., Bernabeo F. et al.* Rechallenge subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI), after long-term removal from exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth* 2007; 80: 298–305.
97. *Brant A., Zekveld C., Welch J. et al.* The prognosis of occupational asthma due to detergent enzymes: clinical, immunological and employment outcomes. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36: 483–488.
98. *Klusackova P., Pelclova D., Jindriska Levedova D. et al.* Occupational asthma after withdrawal from the occupational allergen exposure. *Industr. Hlth* 2006; 44: 629–638.
99. *Labrecque M., Khemici E., Cartier A. et al.* Impairment in workers with isocyanate-induced occupational asthma and removed from exposure in the province of Quebec between 1985 and 2002. *J. Occup. Environ. Med.* 2006; 48: 1093–1098.
100. *Park H.W., Kim D.I., Sohn S.W. et al.* Outcomes in occupational asthma caused by reactive dye after long-term avoidance. *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37: 225–230.
101. *Park J.W., Yang J.Y., Kim C.W. et al.* Avoidance therapy in reactive dye-induced occupational asthma: long-term follow-up. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 551–556.
102. *Yacoub M.R., Lavoie K., Lacoste G. et al.* Assessment of impairment / disability due to occupational asthma through a multidimensional approach. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 889–896.
103. *Munoz X., Gomez-Olles S., Cruz M.J. et al.* Evolucion de la hiperrespuesta bronquial en pacientes con asma ocupacional por exposicion a sales de persulfato [Course of bronchial hyperresponsiveness in patients with occupational asthma caused by exposure to persulfate salts]. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44: 140–145.
104. *Malo J.L., Ghezzi H.* Recovery of methacholine responsiveness after end of exposure in occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1304–1307.
105. *Maghni K., Lemiere C., Ghezzi H. et al.* Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 367–372.
106. *Piirila P.L., Meuronen A., Majuri M.L. et al.* Inflammation and functional outcome in diisocyanate-induced asthma after cessation of exposure. *Allergy* 2008; 63: 583–591.
107. *Sumi Y., Foley S., Daigle S. et al.* Structural changes and airway remodelling in occupational asthma at a mean interval of 14 years after cessation of exposure. *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37: 1781–1787.
108. *Maestrelli P., De Marzo N., Saetta M. et al.* Effects of inhaled beclomethasone on airway responsiveness in occupational asthma. Placebo-controlled study of subjects sensitized to toluene diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 407–412.
109. *Malo J.L., Cartier A., Cote J. et al.* Influence of inhaled steroids on recovery from occupational asthma after cessation of exposure: an 18-month double-blind crossover study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 953–960.
110. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication. Bethesda, Global Initiative for Asthma, National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2004. Report № 02–3659.
111. *Halbert R.J., Tinkelman D.G., Globe D.R. et al.* Measuring asthma control is the first step to patient management: a literature review. *J. Asthma* 2009; 46: 659–664.
112. *Pisati G., Baruffini A., Zedda S.* Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Br. J. Industr. Med.* 1993; 50: 60–64.
113. *Burge P.S.* Occupational asthma in electronics workers caused by colophony fumes: follow-up of affected workers. *Thorax* 1982; 37: 348–353.
114. *Paggiaro P.L., Vagaggini B., Dente F.L. et al.* Bronchial hyperresponsiveness and toluene diisocyanate. Long-term change in sensitized asthmatic subjects. *Chest* 1993; 103: 1123–1128.

115. Bernstein D.I., Karnani R., Biagini R.E. et al. Clinical and occupational outcomes in health care workers with natural rubber latex allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 209–213.
116. Slovak A.J., Orr R.G., Teasdale E.L. Efficacy of the helmet respirator in occupational asthma due to laboratory animal allergy (LAA). *Am. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1985; 46: 411–415.
117. Taivainen A.I., Tukiainen H.O., Terho E.O. et al. Powered dust respirator helmets in the prevention of occupational asthma among farmers. *Scand. J. Work Environ. Hlth* 1998; 24: 503–507.
118. Laoprasert N., Swanson M.C., Jones R.T. et al. Inhalation challenge testing of latex-sensitive health care workers and the effectiveness of laminar flow HEPA-filtered helmets in reducing rhinoconjunctival and asthmatic reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 998–1004.
119. Muller-Wening D., Neuhauss M. Protective effect of respiratory devices in farmers with occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 569–572.
120. Kongerud J., Rambjør O. The influence of the helmet respirator on peak flow rate in aluminum potroom. *Am. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1991; 52: 243–248.
121. Cote J., Kennedy S., Chan-Yeung M. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 373–376.
122. Wilken D., Baur X., Barbinova L. et al. What are the benefits of medical screening and surveillance? *Eur. Respir. Rev.* 2012 (in press).
123. Bryant D.H., Boscato L.M., Mboloi P.N. et al. Allergy to laboratory animals among animal handlers. *Med. J. Aust.* 1995; 163: 415–418.
124. Venables K.M., Tee R.D., Hawkins E.R. et al. Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. *Br. J. Industr. Med.* 1988; 45: 660–666.
125. Kim Y.K., Son J.W., Kim H.Y. et al. Citrus red mite (*Panonychus citri*) is the most common sensitizing allergen of asthma and rhinitis in citrus farmers. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 1102–1109.
126. Skjold T., Dahl R., Juhl B. et al. The incidence of respiratory symptoms and sensitisation in baker apprentices. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 452–459.
127. Walusiak J., Hanke W., Gorski P. et al. Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy* 2004; 59: 442–450.
128. Portengen L., Hollander A., Doekes G. et al. Lung function decline in laboratory animal workers: the role of sensitisation and exposure. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60: 870–875.
129. Renstrom A., Malmberg P., Larsson K. et al. Prospective study of laboratory-animal allergy: factors predisposing to sensitization and development of allergic symptoms. *Allergy* 1994; 49: 548–552.
130. Agrup G., Belin L., Sjostedt L. et al. Allergy to laboratory animals in laboratory technicians and animal keepers. *Br. J. Industr. Med.* 1986; 43: 192–198.
131. Baur X., König G., Bencze K. et al. Clinical symptoms and results of skin test., RAST and bronchial provocation test in thirty-three papain workers: evidence for strong immunogenic potency and clinically relevant “proteolytic effects of airborne papain”. *Clin. Allergy* 1982; 12: 9–17.
132. Gautrin D., Ghezze H., Infante-Rivard C. et al. Natural history of sensitization., symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 904–908.
133. Cockcroft A., Edwards J., McCarthy P. et al. Allergy in laboratory animal workers. *Lancet* 1981; 1: 827–830.
134. Juniper C.P., Roberts D.M. Enzyme asthma: fourteen years’ clinical experience of a recently prescribed disease. *J. Soc. Occup. Med.* 1984; 34: 127–132.
135. De Zotti R., Bovenzi M. Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 58–61.
136. Slovak A.J., Hill R.N. Does atopy have any predictive value for laboratory animal allergy? A comparison of different concepts of atopy. *Br. J. Industr. Med.* 1987; 44: 129–132.
137. Suarathana E. Predicting occupational lung diseases. PhD thesis. Utrecht: Utrecht University; 2008. 127.
138. Meijer E., Grobbee D.E., Heederik D. A strategy for health surveillance in laboratory animal workers exposed to high molecular weight allergens. *Occup. Environ. Med.* 2004; 61: 831–837.
139. Suarathana E., Meijer E., Grobbee D.E. et al. Predicting occupational diseases. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66: 713–714.
140. Gautrin D., Ghezze H., Infante-Rivard C. et al. Long-term outcomes in a prospective cohort of apprentices exposed to high-molecularweight agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 871–879.
141. Gautrin D., Infante-Rivard C., Ghezze H. et al. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 899–904.
142. Mapp C.E., Dal Vecchio L., Boschetto P. et al. Toluene diisocyanate-induced asthma without airway hyperresponsiveness. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 68: 89–95.
143. Schumacher M.J., Tait B.D., Holmes M.C. Allergy to murine antigens in a biological research institute. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 68: 310–318.
144. Balboni A., Baricordi O.R., Fabbri L.M. et al. Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 207–210.
145. Horne C., Quintana P.J., Keown P.A. et al. Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class II alleles in occupational asthma due to western red cedar. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 911–914.
146. Meijer E., Grobbee D.E., Heederik D. Detection of workers sensitized to high molecular weight allergens: a diagnostic study in laboratory animal workers. *Occup. Environ. Med.* 2002; 59: 189–195.
147. Cullinan P., Tarlo S., Nemery B. The prevention of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 853–860.
148. Gannon P.F., Berg A.S., Gayosso R. et al. Occupational asthma prevention and management in industry—an example of a global programme. *Occup. Med. (Lond.)* 2005; 55: 600–605.
149. Ruoppi P., Koistinen T., Susitaival P. et al. Frequency of allergic rhinitis to laboratory animals in university employees as confirmed by chamber challenges. *Allergy* 2004; 59: 295–301.
150. Kronqvist M., Johansson E., Pershagen G. et al. Increasing prevalence of asthma over 12 years among dairy farmers on Gotland, Sweden: storage mites remain dominant allergens. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 35–41.
151. Taiwo O.A., Sircar K.D., Slade M.D. et al. Incidence of asthma among aluminum workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2006; 48: 275–282.
152. Meijer E., Suarathana E., Rooijackers J. et al. Application of a prediction model for work-related sensitisation in bakery workers. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 735–742.

153. Venables K.M., Dally M.B., Burge P.S. *et al.* Occupational asthma in a steel coating plant. *Br. J. Industr. Med.* 1985; 42: 517–524.
154. Grammer L.C., Shaughnessy M.A., Henderson J. *et al.* A clinical and immunologic study of workers with trimellitic-anhydrideinduced immunologic lung disease after transfer to low exposure jobs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 54–57.
155. Merget R., Caspari C., Dierkes-Globisch A. *et al.* Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 707–712.
156. Tarlo S.M., Liss G.M., Yeung K.S. Changes in rates and severity of compensation claims for asthma due to diisocyanates: a possible effect of medical surveillance measures. *Occup. Environ. Med.* 2002; 59: 58–62.
157. Tarlo S.M., Liss G.M. Can medical surveillance measures improve the outcome of occupational asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 583–585.
158. Wild D.M., Redlich C.A., Paltiel A.D. Surveillance for isocyanate asthma: a model based cost effectiveness analysis. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 743–749.
159. Suarathana E., Vergouwe Y., Nieuwenhuijsen M. *et al.* Diagnostic model for sensitization in workers exposed to occupational high molecular weight allergens. *Am. J. Industr. Med.* 2005; 48: 168–174.
160. Wilson J.M.G., Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva, World Health Organization, 1968. Available from: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf.
161. Heederik D., Henneberger P.K., Redlich C. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *Eur. Respir. Rev.* 2012 (in press).
162. Weeks J.L., Levy B.S., Wagner G.R. Preventing occupational disease and injury. Washington D.C., American Public Health Association; 1991.
163. Fisher R., Saunders W.B., Murray S.J. *et al.* Prevention of laboratory animal allergy. *J. Occup. Environ. Med.* 1998; 40: 609–613.
164. Goodno L.E., Stave G.M. Primary and secondary allergies to laboratory animals. *J. Occup. Environ. Med.* 2002; 44: 1143–1152.
165. Sjøstedt L., Willers S., Orbaek P. *et al.* A seven-year follow-up study of lung function and methacholine responsiveness in sensitized and non-sensitized workers handling laboratory animals. *J. Occup. Environ. Med.* 1998; 40: 118–124.
166. Vanhanen M., Tuomi T., Tiikkainen U. *et al.* Risk of enzyme allergy in the detergent industry. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 121–125.
167. Sorgdrager B., de Looft A.J., de Monchy J.G. *et al.* Occurrence of occupational asthma in aluminum potroom workers in relation to preventive measures. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth* 1998; 71: 53–59.
168. Petsonk E.L., Wang M.L., Lewis D.M. *et al.* Asthma-like symptoms in wood product plant workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate. *Chest* 2000; 118: 1183–1193.
169. Fujita H., Sawada Y., Ogawa M. *et al.* [Health hazards from exposure to ortho-phthalaldehyde, a disinfectant for endoscopes, and preventive measures for health care workers]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 2007; 49: 1–8.
170. Brisman J., Jarvholm B., Lillienberg L. Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 335–340.
171. Renstrom A., Mattsson M.L., Blidberg K. *et al.* Nasal air sampling for measuring inhaled wheat allergen in bakeries with and without facemask use. *J. Occup. Environ. Med.* 2006; 48: 948–954.
172. Liu Y., Stowe M.H., Bello D. *et al.* Respiratory protection from isocyanate exposure in the autobody repair and refinishing industry. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2006; 3: 234–249.
173. Grammer L.C., Ditto A.M., Tripathi A. *et al.* Prevalence and onset of rhinitis and conjunctivitis in subjects with occupational asthma caused by trimellitic anhydride (TMA). *J. Occup. Environ. Med.* 2002; 44: 1179–1181.
174. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. *et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 143–178.
175. Beach J., Rowe B.H., Blitz S. *et al.* Diagnosis and management of work-related asthma. Evidence report/technology assessment (Summary) 2005; 1–8. Available from: www.ahrq.gov/clinic/epcsums/asthworksum.pdf
176. Newman Taylor A., Nicholson P.J., Cullinan P. *et al.* Guidelines for the prevention, identification, & management of occupational asthma: evidence review & recommendations. www.bohrf.org.uk/downloads/asthevire.pdf Date last updated: 2004. Date last accessed: January 16, 2012.
177. Henneberger P., Redlich C.A. Work-exacerbated asthma. In: Sigsgaard T., Heederik D., eds. *Occupational asthma*. Basel, Birkhäuser; 2010. 89–100.
178. Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B. *et al.* An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 368–378.

Поступила 03.05.12
УДК 616.248-057