

# PRACE POGLĄDOWE

Jolanta Walusiak  
Cezary Pałczyński

## ASTMA OSKRZELOWA W ŚRODOWISKU WIEJSKIM

BRONCHIAL ASTHMA IN RURAL ENVIRONMENT

Z Kliniki Chorób Zawodowych  
i Ośrodka Alergii Zawodowej i Środowiskowej  
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera  
Kierownik kliniki i ośrodka: dr hab. med. C. Pałczyński

**STRESZCZENIE** W pracy omówiono podstawowe zagadnienia dotyczące epidemiologii i patogenezы astmy oskrzelowej, związanej z ekspozycją na czynniki typowe dla środowiska wiejskiego. Dokonano także analizy prawdopodobnych przyczyn zmniejszonej częstości występowania atopii i chorób alergicznych na wsi. Omówiono również etiologię, patogenezę i obraz kliniczny tak zwanych zespołów astmopodobnych, stanowiących istotny problem diagnostyki różnicowej oraz zasady rozpoznawania zawodowej astmy oskrzelowej u rolników. Med. Pr. 2003; 54 (1): 59–66

**SŁOWA KLUCZOWE:** astma zawodowa, rolnicy, epidemiologia, alergeny, diagnostyka

**ABSTRACT** This paper reviews basic problems concerning epidemiology and pathogenesis of bronchial asthma in the rural environment. Possible causes of the decreased prevalence of atopy and allergic diseases are analyzed. Etiology, pathogenesis and clinical findings of asthma-like syndromes, a major problem of differential diagnosis, as well as the principles of occupational asthma diagnostics in farmers are also presented. Med Pr 2003; 54 (1): 59–66

**KEY WORDS:** occupational asthma, farmers, epidemiology, allergens, diagnostics

Otrzymano: 8.10.2002

Zatwierdzono: 6.01.2003

Adres autorów: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź, e-mail: jolantaw@imp.lodz.pl

Zapadalność na astmę oskrzelową, wywołaną przez alergeny o dużej masie cząsteczkowej, pozostaje, według obecnie akceptowanych poglądów, w zależności wprost proporcjonalnej do poziomu narażenia. A zatem, znaczna ekspozycja na takie astmogeny, powszechna w środowisku wiejskim, powinna skutkować wysoką częstością chorób alergicznych układu oddechowego u osób zatrudnionych w rolnictwie i/lub zamieszkujących gospodarstwa rolne. Ostatnie lata przyniosły jednak zaskakujące doniesienia o niższym niż w populacji generalnej występowaniu atopii i chorób alergicznych u osób żyjących w środowisku wiejskim (1–3). Jednocześnie częstość chorób układu oddechowego u rolników uważana jest nadal za wysoką (4). Dotyczy to zwłaszcza osób eksponowanych na pył ziaren zbóż i pracowników chlewni (5,6). Co więcej, ocenia się, że zawód rolnika wiąże się z najwyższym ryzykiem astmy zawodowej u osób nieobciążonych atopią (4).

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia z 1962 r., rolnikiem (ang. agriculture worker) jest każdy, kto czasowo lub trwale, niezależnie od stanu formalnego, wykonuje pracę związaną z rolnictwem (7). Definicji tej odpowiada zatem większość członków rodzin zamieszkujących gospodarstwa rolne.

Ekspozycja zawodowa w środowisku wiejskim jest bardzo złożona, obejmując alergeny i szereg czynników chemicznych o działaniu drażniącym oraz toksycznym. Zwie-

rzęta rzeźne, nabiał, drób, ziarna, owoce, warzywa, kwiaty, a także soja i substancje chemiczne, takie jak: pestycydy, środki odkażające, domieszki do pasz są tu istotnymi składnikami narażenia. Ważne elementy ekspozycji to również odchody zwierzęce, bakterie, grzyby, stawonogi i wirusy oraz endotoksyna, obecna w znacznych stężeniach w pyłach ziarna i wydalinach zwierząt. Gospodarstwa są coraz większe i bardziej wyspecjalizowane, co często łączy się ze wzrostem ekspozycji na niektóre czynniki o uznanej szkodliwości dla układu oddechowego.

### DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Występowania astmy i alergicznego nieżytu nosa u osób zatrudnionych w rolnictwie było przedmiotem licznych badań. Przeprowadzono je przeważnie metodą kwestionariuszową, obejmując symptomatologię wzmiankowanych jednostek chorobowych i rozpoznania lekarskie. Jakkolwiek uzyskane wyniki pozwoliły na pewne rozpoznanie problemu to, ze względu na przekrojowy charakter badań, nie dały informacji o związku ekspozycji z wystąpieniem schorzeń. Badanie przekrojowe u rolników hodujących zboże w Niemczech, Danii, Szwecji i Hiszpanii wykazało, że częstość objawów astmy wynosiła od 1,8% w Niemczech do 4,7% w Danii. 14,9% rolników zgłosiło występowanie świstów w klatce piersiowej, a 14,4% podało występowanie alergicznego

nieżyty nosa. Wyniki te zbliżone są do uzyskanych w odniesieniu do populacji generalnej. Co ciekawe, jedynie ekspozycja na kwiaty była czynnikiem ryzyka objawów astmy, a dla alergicznego nieżyty nosa nie stwierdzono czynników ryzyka związanych z narażeniem (8).

Badanie przeprowadzone w Saskatchewan w Kanadzie wśród hodowców zbóż, koni i trzody chlewnej ujawniło niższą częstość występowania astmy w tej populacji (5,9% u mężczyzn i 4,6% u kobiet) niż w populacji generalnej (6,5%) i nie wskazało również różnic w występowaniu tych chorób pomiędzy populacją narażoną zawodowo a zamieszkującą ten region i niepracującą w rolnictwie (9).

Na podstawie badania przeprowadzonego w stanie Ohio stwierdzono, że tylko 8,1% farmerów zgłosiło występowanie świszczącego oddechu, to jest ponad trzykrotnie rzadziej niż w populacji USA (25,7%). Liczebność koni i trzody chlewnej w gospodarstwie, przyjęta tu jako miara narażenia, odwrotnie korelowała z występowaniem tego objawu. Ekspozycja na krowy (Skandynawia) czy też świnię (Dania) również nie była istotnie związana ze zgłoszeniem objawów astmatycznych (10).

W badaniu wykonanym w Nowej Zelandii także stwierdzono niższą częstość występowania astmy (11,8%) niż w populacji generalnej (15%), niemniej rolę czynników ryzyka wykazano dla kontaktu z trzodą chlewną, końmi, drobiem i owsem (11).

Podobne wyniki dały badania francuskie występowania astmy i objawów ze strony układu oddechowego u osób pracujących w gospodarstwach, nastawionych na produkcję mleka. Stwierdzona częstość astmy (5,3%) nie była tu wyższa niż w populacji generalnej (4).

Zwiększoną częstość astmy (7,1%), potwierdzonej diagnozą lekarską, stwierdzono u farmerów uprawiających ryż w Kalifornii (USA). Dodatkowo w tym badaniu wykazano dodatnią korelację pomiędzy czasem narażeniem, licznym w latach pracy a zapadalnością na pyłkowicę, którą rozpoznano u prawie jednej czwartej badanych osób (25,7%) (12). Warto przypomnieć, że ryż należy do traw, co sugeruje tu występowanie zjawiska nadwrażliwości krzyżowej.

Także badania fińskie wykazały, że astma u rolników, weterynarzy i pracowników zatrudnionych w kontakcie ze zwierzętami hodowlanymi, występuje częściej niż w innych grupach pracowników, a alergeny zwierząt, ziarna i zawarte w paszach odpowiadają za 60% astmy zawodowej w tym kraju (13). Zawodowe alergiczne nieżyty nosa w Finlandii stanowią około 20% wszystkich przypadków nieżyty nosa i są wywołane głównie przez alergeny pochodzące ze środowiska wiejskiego (14). W Szwecji, w ciągu ostatnich 12 lat częstość zawodowej astmy oskrzelowej wśród hodowców krów wzrosła z 5,3% do 9,8% (15). W tym kraju również śmiertelność z powodu astmy jest wyższa u mężczyzn rolników. Jakkolwiek przyczyna tego zjawiska jest niejasna, to jednak może być ono wynikiem rzadkiego zaludnienia kraju, a co za tym idzie zmniejszonej dostępności do pomocy doraźnej, wynikającej z konieczności pokonania dużych odległości. U po-

nad 20% szwedzkich farmerów występują objawy podrażnienia spojówek, nosa i gardła, a u 36,5% hodowców krów stwierdzono alergiczny nieżyt nosa (16).

## **PRZYPUSZCZALNE PRZYCZYNY MNIEJSZEJ CZĘSTOŚCI ATOPII I CHORÓB ALERGICZNYCH W ŚRODOWISKU WIEJSKIM**

Wśród osób zatrudnionych w rolnictwie zwraca uwagę niższe niż w populacji generalnej występowanie chorób alergicznych. Rozpowszechnienie atopii w środowisku wiejskim ocenia się na 15–22%, a w populacji generalnej sięga ono 50% (1–3,8,9). Przynajmniej częściowym wyjaśnieniem tego faktu może być działający przez wiele pokoleń tzw. efekt zdrowego pracownika – wystąpienie choroby alergicznej jest przyczyną porzucenia pracy na wsi. Tym samym emigracja ludności, obciążonej atopią, ze wsi mogłaby leżeć u podstaw zmniejszonej predyspozycji genetycznej ludności wiejskiej do wystąpienia alergii atopowej.

Okazało się, że dzieci wychowujące się na wsi w Europie i Kanadzie rzadziej chorują na astmę i alergię niż ich rówieśnicy w pobliskich miastach (17). Badanie przeprowadzone w Szwajcarii wykazało rzadsze występowanie pyłkowicy i atopii u dzieci, których ojciec pracował w rolnictwie (3), a badacze fińscy stwierdzili, że zamieszkiwanie dziecka w środowisku wiejskim chroni przed alergicznym zapaleniem spojówek i alergicznym nieżytem nosa, ale nie przed astmą (18). Badania znacznych liczebnie grup dzieci austriackich i niemieckich potwierdziły taki efekt ochronny, również w stosunku do astmy (19,20). Kontakt z żywym inwentarzem wywierał szczególnie ochronne działanie. Podobne wyniki uzyskano z terenu Kanady. Częstość astmy u dzieci wiejskich wynosiła 5,8%, a u dzieci zamieszkujących w miastach 8,3% (1).

Postulowanych przyczyn niższej częstości występowania alergii u dzieci wiejskich jest wiele: liczniejsze rodziny, więcej zwierząt w otoczeniu, częstsze ogrzewanie piecowe (węgiel, drewno), większe rozpowszechnienie karmienia piersią, rzadsze palenie tytoniu przez matkę, wyższa wilgotność, odmienne nawyki dietetyczne (17). Szczególnie dużo uwagi poświęca się ostatnio ochronnemu wpływowi narażenia na endotoksyny.

Endotoksyny są opornymi na temperaturę kompleksami lipopolisacharydowo (LPS) – białkowymi, wchodzącymi w skład zewnętrznej błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych (21,22). Cząsteczki LPS są odpowiedzialne za większość efektów biologicznych wywołanych przez endotoksyny bakteryjne. Mają charakter heteropolimerów; zbudowanych z hydrofobowego lipidu A i hydrofilnej reszty polisacharydowej.

Stwierdzono, że LPS, zwiększając produkcję IL-12 i IFN- $\gamma$ , cytokin stymulujących rozwój limfocytów Th1, wpływa na równowagę Th1/Th2 (22–24). Brak narażenia na LPS w wieku dziecięcym, które ma miejsce zwykle podczas infekcji, opóźnia dojrzewanie układu immunologicznego i wyksz-

tałcenie się odpowiedzi Th1, co może ułatwiać rozwój alergii i astmy (22). Prawdopodobne jest zatem, że ekspozycja na endotoksynę jest jedną z najważniejszych przyczyn rzadszego występowania chorób alergicznych w środowisku wiejskim (24).

Spożywanie niepasteryzowanego mleka może również skutkować większym narażeniem na czynniki bakteryjne i w ten sposób działać w sposób analogiczny. W przypadku lipopolisacharydów należy zauważyć, że być może takie narażenie jest jedynie markerem narażenia na czynniki mikrobiologiczne – wiadomo przecież, że bakterie Gram-dodatnie działają silniej na wydzielanie interleukiny 12 (24). Tak oddziaływać mogą też glukany ze spor grzybów (24).

### CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ALERGII NATYCHMIAS-TOWEJ W ŚRODOWISKU WIEJSKIM

W zasadzie wszystkie cząsteczki o dużej masie cząsteczkowej pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub mikrobiologicznego mogą być immunogenne dla ludzi. Należy pamiętać, że nie wszystkie substancje obecne w pyłku organicznym w rolnictwie są swoiste dla środowiska wiejskiego. Znajdują się tu również dobrze znane pospolite alergeny środowiska, takie jak: kurz domowy i roztocza kurzu domowego, pyłki drzew i traw, alergeny psów i kotów. Do alergenów bardziej swoistych dla tego środowiska należą alergeny zwierząt hodowlanych, alergeny roślinne m.in. ziarno zbóż mąki, pasze, pleśnie oraz takie typowe alergeny zawodowe, jak składniki środków odkażających i lateks gumy naturalnej.

#### Alergeny zwierzęce

Alergeny mogą pochodzić z sierści, naskórka, śliny, moczu lub surowicy krwi zwierząt. Najsilniejszymi alergenami zwierzęcy mi środowiska wiejskiego są alergeny krowy i świni (25).

Uczulenie na krowę stanowi najważniejszy czynnik wywołujący zawodowe choroby układu oddechowego wśród fińskich farmerów i odpowiada aż za 40% nowo rozpoznawanych przypadków zawodowej astmy oskrzelowej rocznie oraz za 92% wszystkich przypadków astmy wywołanej przez alergeny zwierzęce (7,25). W Finlandii ocenia się, że 3–5% hodowców krów jest uczulonych na te zwierzęta i prezentuje objawy w miejscu pracy (14). Za najważniejsze wyizolowane alergeny krowie uznano alergen nabłonka o m. cz. 20 kDa (Bos d2, BDA20) i białko o m. cz. 22 kDa (26,27). Bos d2 należy do grupy lipokalin. Lipokaliny są niewielkimi, głównie pozakomórkowymi, białkami, transportującymi cząsteczki hydrofobowe; znajdują się w moczu, ślinie, łzach i surowicy zwierząt. Działanie alergizujące przejawiają również inne białka krowie – o m. cz. 16–24 kDa oraz albuminy 16 kDa (27).

Z kolei u hodowców świń, pomimo wysokiej częstości zespołów astmopodobnych, atopową astmę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa spotyka się stosunkowo rzadko (28–30). Na przykład, Iversen i Norn nie stwierdzili swoich przeciwciał IgE skierowanych przeciwko alergenom świni w surowicy żadnego ze 124 zbadanych pracowników

chlewni (31). Pył obecny w pomieszczeniach hodowlanych dla świń wykazuje wysoką – 10–20% – zawartość białka (7). Są to głównie proteiny naskórka i moczu. Stwierdzono, że białka moczu, sierści, skóry świni mają zdolność wiązania IgE osób uczulonych (25).

Pomimo, że konie są źródłem znacznych ilości silnych alergenów, doniesienia o chorobach alergicznych wywołanych tym rodzajem nadwrażliwości są stosunkowo nieliczne. Głównym alergenem końskim jest mała cząsteczka białkowa Equ c I, należąca do lipokalin (32).

Właściwości uczulające wykazują także składniki mleka, drób i jaja, jednakże klinicznie jawna nadwrażliwość na te substancje zdarza się bardzo rzadko (25).

Przypadek ciężkiej astmy oskrzelowej podczas dojenja owiec opisano u osoby uczulonej na laktoglobulinę i kazeinę, białka obecne w mleku owcy (33). U pracownika zakładów produkujących słodycze rozwinęła się astma z alergicznym nieżytem nosa w wyniku uczulenia na laktoglobulinę zawartą w mleku krowy (34).

Narażenie na surowy drób może być przyczyną astmy oskrzelowej, nieżytu nosa i atopowego zapalenia skóry (25).

Białko jaja kurzego jest mieszaniną ponad 20 białek, spośród których za główne alergeny uznaje się owalbuminę, owotransferynę, konalbuminę, lizozym i owomukoid (35). Opisano przypadki astmy oskrzelowej u osób ekspozowanych na aerozol jaj (36–38). Większe ryzyko nabycia nadwrażliwości na białko jaja wiązało się z narażeniem na aerozol płynnych jaj, niż na jaja sproszkowane (39).

#### Alergeny roślinne

Wiele białek pochodzenia roślinnego posiada zdolność wywoływania reakcji alergicznych typu I. Alergeny wziewne są obecne przede wszystkim w pyłkach i zarodnikach. Stosunkowo niewielka część alergenów roślinnych ma zdolność wywoływania alergii pokarmowej. Wśród alergenów pochodzenia roślinnego wyróżnia się białka zależne od patogenezы, białka spichrzeniowe nasion i białka strukturalne (7,40). Duże znaczenie przypisuje się białkom zależnym od patogenezы (PR – ang. pathogenesis – related proteins). Są to czynniki o małej masie cząsteczkowej, stabilne w środowisku kwaśnym i odporne na proteazy, syntetyzowane w roślinach pod wpływem różnych patogenów (bakterii, wirusów, grzybów, czynników chemicznych). W chwili obecnej wyróżnia się 14 rodzin białek PR (40).

Badania epidemiologiczne potwierdziły istotną rolę alergenów kwiatów. Stwierdzono, że hodowcy kwiatów częściej zapadają na astmę oskrzelową (5,1%) i zespoły astmopodobne (20,5%) (8). Działanie alergizujące potwierdzono dla takich gatunków, jak: słonecznik, frezja, amarylis, *Lathyrus*, *Gypsophila paniculata*, *Limonium tataricum* (25,41).

Ważną grupę alergenów pochodzenia roślinnego stanowią zboża i pochodząca z nich mąka. Szczególnie istotne są alergeny pochodzące z mąki pszennej, żytniej, sojowej, dodatków piekarniczych, a niekiedy również pyłu magazynowego i zawartych w nim roztoczy (42). Astma oskrzelowa

u osób narażonych na pył zbożowy, w odróżnieniu od zespołów astmopodobnych, występuje rzadko – według danych kanadyjskich wynosi 1,6% (8,25,43). W wykonanych swoich testach prowokacyjnych z pyłem ziaren zbóż lub z jego ekstraktem obserwowano fazę wczesną lub/i późną, znamienne wzrost nadreaktywności oskrzelowej; ponadto zarówno u osób uczulonych, jak i w grupach kontrolnych obserwowano gorączkę i leukocytozę, zwłaszcza, jeśli zastosowane stężenia były wysokie (25).

Do zawodowych alergenów pochodzenia roślinnego należą także nasiona kawy, terpeny zawarte w chmielu, nasiona cebuli, sezamu, kakao, pektyny stosowane do produkcji dżemów, zielony groszek, pył czosnku, przyprawy (papryka, kolendra, gałka muszkatałowa), cebula, ziemniaki, cykorja, żeń-szeń, słonecznik, kapok, dzika róża, kozieradka, korzeń kolcowoju lekarskiego i niektóre zioła (25,44).

### Mykotoksyny

Grzyby pleśniowe wywierają m.in. działanie alergizujące (7,45,46). Głównym alergenem *Alternaria alternata* (syn. *Alternaria tenuis*) jest glikoproteina Alt a I, o m. cz. 14 kDa, mniejsze znaczenie mają Alt a II – białko o m. cz. 6 kDa i białko 70 kDa. *Alternaria*, podobnie jak *Cladosporium*, są obecne przede wszystkim w środowisku pozadomowym. Głównymi alergenami *Cladosporium herbarum* (syn. *Hormodendrum*) są obecne w zarodnikach i grzybni białka Cla h I (m. cz. 13 kDa) i Cla h II (m. cz. 19 kDa) (7).

Właściwości astmogenne wykazuje fitaza (ang. phytase) produkowana przez *Aspergillus niger* i  $\beta$ -glukanaza, wytwarzana przez gatunki *Aspergillus* i *Bacillus*, dodawane do paszy zwierząt dla poprawienia jej wartości odżywczych (7,46). W surowicy osób uczulonych stwierdzono obecność alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE, a także opisano przypadek zawodowej astmy oskrzelowej wywołanej przez fitazę i  $\beta$ -glukanazę, potwierdzony dodatnim wynikiem swoistego testu prowokacyjnego (46). Z błony i ściany komórkowej, zarówno zarodników, jak i grzybni *Aspergillus fumigatus*, wyizolowano cztery alergeny o m. cz. 18, 24, 70 i 150 kDa (7). Z kolei *Aspergillus oryzae* jest źródłem  $\alpha$ -amylazy, istotnego alergenu dla osób narażonych na mąkę (47).

### Roztocze

Uczulenia wywołane przez roztocze kurzu domowego stanowią jeden z najistotniejszych problemów alergologii. W warunkach wiejskich, alergenami często wywołującymi choroby alergiczne są także roztocze magazynowe. Badania przeprowadzone w Szwecji wykazały, że *Lepidoglyphus destructor* jest obecny w 100% próbek siana, a *Acarus siro* w ponad 80% próbek w badanych farmach (16). Według tych samych autorów, co czwarty szwedzki farmer z astmą i/lub alergicznym nieżytem nosa jest uczulony na roztocze magazynowe. Podobne wyniki uzyskali polscy autorzy stwierdzając taką nadwrażliwość u 26% rolników (48).

U osób uczulonych na roztocze magazynowe obserwuje się krzyżową nadwrażliwość na roztocze kurzu domowego

i z tego powodu, dodatnie wyniki testów skórnych uważa się raczej za marker atopii, a nie swoistą odpowiedź na alergeny zawodowe (16,25). Najczęściej stwierdza się uczulenie na gatunki: *Acarus siro*, *Glycophagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus longior* i *Tyrophagus putrescentiae*.

W tym samym rzędzie *Acari*, do którego należą roztocze kurzu domowego i roztocze magazynowe wyróżnia się rodzinę *Tetranychidae*, obejmującą pospolite pasożyty drzew owocowych (49), zwane przędziorkami z powodu produkowanej przez nie pajęczyny. Spotykany w Europie przędziorek owocowiec (*Panonychus ulmi*) i przędziorek chmielowiec (*Tetranychus urticae*) należą do najczęściej występujących pasożytów jabłoni. Często są przyczyną alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej i pokrzywki kontaktowej u pracowników plantacji jabłoni (50). W badaniu przeprowadzonym wśród pracowników sadów jabłoniowych w Korei, izolowaną nadwrażliwość na przędziorki stwierdzono u 9% badanych, przy czym aż 17% narażonych z objawami astmatycznymi było uczulonych wyłącznie na te alergeny. Częstość objawów astmy i nieżytu nosa była wyższa u osób uczulonych na przędziorki niż u nieuczulonych (49). Uczulenie na *Tetranychus urticae* stwierdzono u 6% włoskich pracowników szklarni, przy czym związek ze zgłaszanymi objawami potwierdzono aż u 65,2% osób, zgłaszających objawy ze strony układu oddechowego i skóry w miejscu pracy (51). Szczególnie istotny dla celów orzecznich jest brak krzyżowej nadwrażliwości pomiędzy *Tetranychus urticae* i roztoczem kurzu domowego (52).

### Inne alergeny

U rolników stosujących gumowe ochrony osobiste istotnym alergenem jest lateks gumy naturalnej, wywołujący pełne spektrum objawów alergii natychmiastowej (53). Także środki odkażające są powszechnie stosowane w gospodarstwach, zwłaszcza w miejscach hodowli zwierząt. Najczęściej stosuje się chloraminę T, czwartorzędowe zasady amoniowe i aldehydy (glutaraldehyd, glioksal, formaldehyd) (54). Nie dokonywano wprawdzie oceny stężeń tych związków w pomieszczeniach hodowlanych, ale z badań Preller i wsp. przeprowadzonych w Danii wynika, że ilość i sposób stosowanych środków odkażających wpływa na występowanie objawów ze strony układu oddechowego i zaburzeń spirometrycznych (55).

Środki drażniące obecne w niskich stężeniach, takie jak np. rozpuszczalniki organiczne, pary amoniaku, pestycydy nie wywołują astmy oskrzelowej, ale nasilają objawy astmy już istniejącej. Związki fosforoorganiczne potęgują skurcz oskrzeli; dzieje się z powodu zablokowania acetylcholinestrazy i stałej stymulacji receptorów cholinergicznymi, czego rezultatem jest najprawdopodobniej zwiększenie stężenia cyklicznego monofosforanu glukozy (7). Nie udowodniono dotychczas, że środki fosforoorganiczne mają właściwości astmogenne.

## ZESPOŁY ASTMOPODOBNE

Terminem zespół astmopodobny określa się wystąpienie ostrych zaburzeń wentylacji o typie obturacyjnym, niewywołanych swoistą reakcją alergiczną (25). Obturacja może, ale nie musi być związana z występowaniem objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: kaszel, odkrztuszanie, świstów, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej. U pacjentów stwierdza się leukocytozę bez eozynofilii. Nie zawsze obserwuje się nadreaktywność oskrzeli objawiającą się uczuciem ciasnoty w klatce piersiowej, świstami i/lub dusznością i zależnym od dawki spadkiem wskaźnika  $FEV_1$  (zwykle mniejszym niż 10%) w czasie zmiany roboczej (7,25,30). W obrębie dróg oddechowych rozwija się odczyn zapalny, z przewagą neutrofilów. Może także wystąpić przemijająca nadreaktywność oskrzeli. Najczęściej na wystąpienie zespołów astmopodobnych narażeni są pracujący w kontakcie z pyłem zbóż oraz zatrudnieni w chlewniach i – rzadziej – w kurnikach (5,30,56,57).

Zaburzenia wentylacji związane są tu prawdopodobnie z poziomem zapylenia lub stężeniem endotoksyny, a nie wiekiem, nałogiem palenia tytoniu, stażem pracy w narażeniu, statusem atopowym czy też dodatnimi wynikami testów skórnych z alergenami pyłu ziaren. Charakterystyczne jest to, że tego typu zaburzenia wentylacji mogą wystąpić również podczas pierwszej ekspozycji.

Patogeneza zespołów astmopodobnych jest nieznana. Najwięcej argumentów przemawia za główną rolą endotoksyny (56,58,59). Jest obecna we wszystkich rodzajach pyłu organicznego, wywołuje skurcz oskrzeli, w stopniu zależnym od stężenia w powietrzu, nawet u osób uprzednio nienarażonych, a podanie kompetycyjnego antagonisty LPS zmniejsza reakcję zapalną wywołaną przez pył ziaren zbóż. Liczne badania *in vivo* obejmujące podawanie LPS drogą wziewną wykazały, że reakcja na LPS jest związana z nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli i toczącym się procesem zapalnym w drzewie oskrzelowym, ale nie ma związku z atopią (23). W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (ang. *bronchoalveolar lavage fluid* – BALF) uzyskanych od zdrowych ochotników, po inhalacji LPS zaobserwowano prawie stukrotny wzrost liczby neutrofilów i trzykrotny wzrost liczby limfocytów oraz zwiększenie zawartości fibronektyny (wskaźnika toczącego się procesu zapalnego) (23). W BALF pobranym po 6 godzinach od inhalacji pyłu zawierającego endotoksynę, wykazano wysokie stężenia IL-1, IL-1 RA, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i mRNA dla tych cytokin.

Jednakże nawet pozbawione endotoksyny ekstrakty pyłu ziaren zbóż wykazują działanie chemotaktyczne i mogą aktywować komórki nabłonka. Wskazywałoby to na działanie zapalne również innych składników tego pyłu (25,60). W patogenezie zespołów astmopodobnych rozważa się także udział układu dopełniacza (*in vitro* obserwuje się aktywację na drodze klasycznej i alternatywnej), uwalnianie przez makrofagi czynników chemotaktycznych dla neutrofilów i IL-1. Istnieje także możliwość bezpośredniego działania chemotaktycznego pyłu ziarna w stosunku do neutrofilów. Pył zbóż zawiera

taniny, substancje aktywujące fosfolipazę A2 i C, co prowadzi do uwalniania diacylglicerolu, mobilizacji wewnątrzkomórkowych jonów wapnia i stymuluje skurcz mięśni gładkich (25). Bakterie Gram-dodatnie, nie zawierające endotoksyny także posiadają zdolność wywoływania uogólnionej reakcji zapalnej (posocznica), a *in vitro* stymulują ludzkie makrofagi pęcherzykowe i komórki nabłonka do produkcji cytokin (25).

Objawy astmopodobne u pracowników chlewni są problemem stosunkowo nowym, na który zwrócono uwagę w ciągu ostatnich 20 lat (7). Oprócz białek zwierzęcych, paszy, bakterii Gram-ujemnych, w pomieszczeniach tych obecny jest amoniak, siarkowodór, tlenek i dwutlenek węgla (61). U 8–45% hodowców świń stwierdza się świsty i/lub astmę oskrzelową; ponadto u osób narażonych często występuje nadreaktywność oskrzeli, której stopień koreluje ze stażem pracy (7). Często występują objawy ogólne, takie jak gorączka, bóle głowy, osłabienie. Zaobserwowano, że podczas zmiany roboczej parametry oddechowe nie zmieniają się lub tylko nieznacznie się obniżają. W przebiegu narażenia zawodowego mogą występować objawy zespołu toksycznego pyłu organicznego (5,56). Według aktualnych danych z krajów europejskich (Dania, Niemcy, Szwajcaria i Hiszpania), hodowcy świń są obarczeni najwyższym ryzykiem wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego w miejscu pracy, tj. kaszlu bez odkrztuszania, duszności, świstów, trudności w oddychaniu (56). W badaniu tym stwierdzono również, że występowanie takich objawów, jak trudności w oddychaniu, suchy kaszel i zespół rzekomogrypowy zależy od liczby godzin spędzanych w pomieszczeniach hodowlanych.

Podobną zależność od czasu ekspozycji zaobserwowano w przypadku występowania świstów i objawów podrażnienia nosa u hodowców drobiu. Ostre objawy ze strony układu oddechowego i spadki  $FEV_1$  u hodowców drobiu wiąże się z narażeniem na pył zawierający naskórek, pióra, wydaliny kurcząt, fragmenty owadów, karmę, endotoksynę bakteryjną oraz wysokie stężenia amoniaku (7).

Występowanie zespołów astmopodobnych jest bardzo częste i może dotyczyć nawet 50% narażonej populacji. Obraz kliniczny jest inny niż w astmie oskrzelowej. Początkowo objawy nie tylko nie nasilają się w ciągu tygodnia pracy, ale wręcz łagodnieją lub ustępują całkowicie bez leczenia. W bardziej zaawansowanych przypadkach zaburzenia oddechowe i spadek  $FEV_1$  występują przez cały czas trwania narażenia zawodowego. Zespoły te mogą się rozwijać zarówno u osób atopowych, jak i nieobciążonych atopią, jednakże u atopików obserwuje się większe spadki  $FEV_1$  (7).

## DIAGNOSTYKA ZAWODOWEJ ALERII TYPU NATYCHMIASTOWEGO U ROLNIKÓW

Diagnostyka astmy oskrzelowej jest procesem złożonym. Niezbędne jest tu określenie czynnika sprawczego i udowodnienie jego swoistego działania alergizującego. Identyfikację

alergenu umożliwiając m.in. punktowe testy skórne i oznaczenie alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE. W przypadkach braku komercyjnych preparatów określonych alergenów możliwe jest przygotowanie roztworów do wykonania testów skórnych z większością materiałów podejrzanych o działanie alergizujące. Ocena nieswoistej nadreaktywności oskrzelowej, dokonywana przy użyciu testu histaminowego lub metacholinowego, powinna być wykonywana pod koniec dnia pracy, po przepracowaniu co najmniej 2 tygodni. Brak nadreaktywności oskrzelowej podczas trwania ekspozycji zawodowej wyklucza istnienie astmy oskrzelowej, ale nie przesądza o braku zespołu astmopodobnego, w którym nadreaktywność nie jest nieodłącznym elementem. Należy pamiętać o tym, że negatywny wynik testu histaminowego, wykonanego po dłuższej przerwie od zaprzestania pracy, nie wyklucza istnienia zawodowej astmy oskrzelowej.

Jeśli u osoby narażonej na alergen(y) o dużej masie cząsteczkowej, która (1) zgłasza dolegliwości ze strony układu oddechowego, występujące w pracy w ekspozycji na dany czynnik, stwierdzimy ponadto: (2) istotne zaburzenia wentylacyjne w pracy, z poprawą w czasie wolnym od pracy, (3) dodatni wynik testu histaminowego/metacholinowego w czasie pracy i (4) IgE-zależne uczulenie na czynnik obecny w miejscu pracy to mamy pełne podstawy do rozpoznania zawodowej astmy oskrzelowej (25).

W przypadku rozbieżności pomiędzy dodatnim wywiadem a ujemnymi wynikami innych badań laboratoryjnych, czy braku komercyjnie dostępnych testów z alergenami zawodowymi niezwykle pomocne jest wykonanie testów prowokacyjnych. Próby prowokacyjne powinny być przeprowadzane w oparciu o precyzyjnie sformułowane protokoły obejmujące monitorowanie efektów biologicznych prowokacji i podawanej dawki alergenu. Obecnie stosowane testy prowokacyjne przeważnie nie są oparte na standaryzowanej metodologii. Ostatnio coraz powszechniej staje się pogląd, że rozpoznanie alergii zawodowej musi być w każdym przypadku potwierdzone dodatnim wynikiem swoistej próby prowokacyjnej.

### Uwagi końcowe

Praca w rolnictwie nie jest najprawdopodobniej przyczyną zwiększonej zapadalności na choroby alergiczne. Biorąc pod uwagę wyniki różnych badań wydaje się, że zwiększone ryzyko astmy czy też jej objawów, jakim jest np. świszczący oddech, związane jest głównie z narażeniem na kwiaty, świnię, konie, drób, owies i ryż. Porównanie wyników badań przeprowadzonych w różnych krajach nie pozwala tu na sformułowanie jednoznacznych wniosków. Możliwe, że stosunkowo wysoki odsetek zawodowej alergii dróg oddechowych, odnotowany wśród rolników w Finlandii, związany jest z wyjątkowo dokładną oceną każdego przypadku podejrzanego o astmę zawodową w tym kraju. Nie można wykluczyć tutaj także roli czynników genetycznych – rasowych. Niemniej jednak znaczenie poszczególnych rodzajów ekspozycji i potencjalnych czynników ryzyka wymaga dalszych wyjaśnień. Konieczne jest także precyzyjne określenie alergenów zawo-

wych, co pozwoli na standaryzację procedur diagnostycznych, a tym samym trafne rozpoznawanie jednostek chorobowych i ich przyczyn.

### PIŚMIENNICTWO

1. Ernst P., Cormier Y.: Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1563–1566.
2. Klintberg B., Berglund N., Lilja G., Wickman M., van Hage-Hamsten M.: Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1151–1157.
3. Braun-Fahrländer C.H., Gassner M., Grize L., Neu U., Sennhauser F.H., Varonier H.S. i wsp.: Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 28–34.
4. Dalphin J-C, Dubiez A., Monnet E., Gora D., Westeel V., Pernet D. i wsp.: Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1493–1498.
5. Choudat D., Goehen M., Korobaeff M., Boulet A., Dewitte J.D., Martin M.H.: Respiratory symptoms and bronchial reactivity among pig and dairy farmers. *Scand. J. Work Environ. Health* 1994; 20: 48–54.
6. Cole D., Todd L., Wing S.: Concentrated swine feeding operations and public health, a review of occupational and community health effects. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 685–699.
7. American Thoracic Society: Respiratory health hazards in agriculture. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: S1–S76.
8. Monso E., Magarolas R., Radon K., Danuser B., Iversen M., Weber C. i wsp.: Respiratory symptoms of obstructive lung disease in European crop farmers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1246–1250.
9. Masley M.L., Semchuk K.M., Senthilselvan A., McDuffie H.H., Hanke P., Dosman J.A. i wsp.: Health and environment of rural families: results of a community canvass survey in the Prairie Ecosystem Study (PECOS). *J. Agric. Safety Health* 2000; 6: 103–115.
10. Wilkins J.R., Engelhardt H.L., Rublaitis S.M., Crawford J.M., Fisher J.L., Bean T.L.: Prevalence of chronic respiratory symptoms among Ohio cash grain farmers. *Am. J. Ind. Med.* 1999; 35: 150–163.
11. Kimbell-Dunn M., Bradsaw L., Slater T., Erkinjuntti-Pekkanen R., Fishwick D., Pearce N.: Asthma and allergy in New Zealand farmers. *Am. J. Ind. Med.* 1999; 35: 51–57.
12. McCurdy S.A., Feruson T.J., Goldsmith D.F., Parker J.P., Schenker M.B.: Respiratory health of California rice farmers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1553–1559.
13. Kokkarinen J.I., Tukiainen H.O., Terho E.O.: Asthma in patients with farmer's lung during a five-year follow-up. *Scand. J. Work Environ. Health* 1997; 23: 149–151.
14. Kanerva L., Vaheri E.: Occupational allergic rhinitis in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1993; 64: 565–568.
15. Kronqvist M., Johansson E., Pershagen G., Johansson S.G.O., van Hage-Hamsten M.: 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.

16. Kronqvist M., Johansson E., Pershagen G., Johansson S.G.O., van Hage-Hamsten M.: Risk factors associated with asthma and rhinoconjunctivitis among Swedish farmers. *Allergy* 1999; 54: 1142-1149.
17. Von Essen S.: The role of farm exposures in occupational asthma and allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1: 151-156.
18. Kilpeläinen M., Terho E., Helenius H., Koskenvuo M.: Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 194-200.
19. Riedler J., Eder W., Oberfeld G., Schreuer M.: Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 194-200.
20. Von Ehrenstein O., Von Mutius E., Illi S., Baumann L., Böhm O., Von Kries R.: Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 187-193.
21. Michel O.: Systemic and local airways inflammatory response to endotoxin. *Toxicology* 2000; 152: 23-30.
22. Lapa e Silva J.R., Possebon da Silva M.D., Lefort J., Vargaftig B.B.: Endotoxin, asthma, and allergic immune responses. *Toxicology* 2000; 152: 31-35.
23. Michel O., Dentener M., Corazza F., Buurman W., Rylander R.: Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 797-804.
24. Von Mutius E., Braun-Fahrlander C., Schierl R., Riedler J., Ehlermann S., Maisch S. i wsp.: Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 1230-1234.
25. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I.: Asthma in the workplace. *Wyd. 2. Marcel Dekker Inc., New York, Basel* 1999.
26. Hinze S., Bergmann K.C., Lowenstein H., Hansen G.N.: Cow hair allergen (Bos d2) content in house dust, correlation with sensitization in farmers with cow hair asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 112: 231-237.
27. Virtanen T., Zeiler T., Rautiainen J., Taivainen A., Pentikajnen J., Rytkonen M. i wsp.: Immune reactivity of cow-asthmatic dairy farmers to the major allergen of cow (BDA20) and to other cow-derived proteins. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 188-196.
28. Choudat D., Goehen M., Korobaef M., Boulet A., Dewitte J.D., Martin M.H.: Respiratory symptoms and bronchial reactivity among pig and dairy farmers. *Scand. J. Work Environ. Health* 1994; 20: 48-54.
29. Cole D., Todd L., Wing S.: Concentrated swine feeding operations and public health, a review of occupational and community health effects. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 685-699.
30. Iversen M., Dahl R.: Working in swine -confinement buildings causes an accelerated decline in FEV1, a 7-yr follow-up of Danish farmers. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 404-408.
31. Iversen M., Norn S.: Examination of serum IgE specific to pig protein in pig farmers by histamine release test. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2000; 7: 85-88.
32. Emenius G., Larsson P.H., Wickman M., Harfast B.: Dispersion of horse allergen in the ambient air, detected with sandwich ELISA. *Allergy* 2001; 56: 771-774.
33. Vargiu A., Vargiu G., Locci F., Giacco S., Giacco G.S.: Hypersensitivity reactions from inhalation of milk proteins. *Allergy* 1994; 49: 386-387.
34. Bernaola G., Echechipia S., Urrutia I., Fernandez E., Audicana M., Corres L. i wsp.: Occupational asthma and rhinoconjunctivitis from inhalation of dried cow's milk caused by sensitization to alpha -lactalbumin. *Allergy* 1994; 49: 189-191.
35. Ebbehøj K., Dahl A.M., Fríkićr H., Nřrgaard A., Poulsen L.K., Barkholt V.: Purification of egg-white allergens. *Allergy* 1995; 50: 133-141.
36. Edwards J.H., McConnochie K., Trotman D.M., Collin G., Saunders M.J., Latham S.M.: Allergy to inhaled egg material. *Clin. Allergy* 1983; 13: 427-432.
37. Smith A.B., Bernstein D.I., London M.A., Gallagher J., Ornella G.A., Gellately S.K. i wsp.: Evaluation of occupational asthma from airborne egg protein exposure in multiple settings. *Chest* 1990; 98: 398-404.
38. Smith A.B., Bernstein D.I., Tar-Ching A.W., Gallagher J.S., London M., Kopp S. i wsp.: Occupational asthma from inhaled egg protein. *Am. J. Ind. Med.* 1987; 12: 205-218.
39. Bernstein D.I., Smith A.B., Moller D.R., Gallagher J.S., Tar-Ching A.W., London M. i wsp.: Clinical and immunologic studies among egg - processing workers with occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 791-797.
40. Hoffmann-Sommergruber K.: Plant allergens and pathogenesis - related proteins. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001; 122: 155-166.
41. Jimenez A., Moreno C., Martinez J., Martinez A., Bartolome B., Guerra F. i wsp.: Sensitization to sunflower pollen: only an occupational allergy? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1994; 105: 297-307.
42. Smith T.A., Lumley K.P.S.: Work-related asthma in a population exposed to grain, flour and other ingredient dust. *Occup. Med.* 1996; 46 (1): 37-40.
43. Chang-Yeung M.: Grain dust asthma, does it exist? W: Dosman J., Cockroft I.D. [red.]. *Principles of Health and Safety in Agriculture.* Academic Press, New York 1990.
44. Igea J.M., Fernandez M., Quirce S., Hoz B., Gomez M.L.D.: Green bean hypersensitivity: An occupational allergy in a homemaker. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94: 33-35.
45. Krysńska-Traczyk E., Dutkiewicz J.: *Aspergillus candidus*, a respiratory hazard associated with grain dust. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2000, 7, 101-109.
46. O'Connor T.M., Bourke J.F., Jones M., Brennan N.: Report of occupational asthma due to phytase and  $\beta$ -glucanase. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 417-419.
47. Baur X., Posch A.: Characterized allergens causing bakers' asthma. *Allergy* 1998; 53: 562-566.
48. Śpiewak R., Góra A., Dutkiewicz J.: Work-related skin symptoms and type I allergy among eastern-Polish farmers growing hops and other crops. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2001; 8: 51-56.
49. Kim Y.K., Lee M.H., Jee Y.K., Hong S.C., Bae J.M., Chang Y.S. i wsp.: Spider mite allergy in apple-cultivating farmers, European red mite (*Panonychus ulmi*) and two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*) may be important allergens in the development of work-related asthma and rhinitis symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1285-1292.
50. Astarita C., Franzese A., Scala G., Sproviero S., Raucci G.: Farm workers' occupational allergy to *Tetranychus urticae*: clinical and immunologic aspects. *Allergy* 1994; 49: 466-471.
51. Astarita C., Gargano D., Manguso F., Romano C., Montanaro D., Pezzuto F. i wsp.: Epidemiology of allergic occupational diseases induced by *Tetranychus urticae* in greenhouse and open-field farmers living in temperate climate area. *Allergy* 2001; 56: 1157-1163.

52. Delgado J., Orta J.C., Navarro A.M., Conde J., Martinez A., Martinez J. i wsp.: Occupational allergy in greenhouse workers: sensitisation to *Tetranychus urticae*. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 640-645.
53. Pałczyński C., Walusiak J.: Zawodowa alergia na lateks. I. Wprowadzenie, epidemiologia i obraz kliniczny. *Med. Pr.* 1997; 3: 317-323.
54. Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B., Pałczyński C., Walusiak J., Wittczak T., Ruta U.: Allergic contact dermatitis from disinfectants in farmers. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 168-169.
55. Preller L., Heederik D., Boleij J. S., Vogelzang P.F., Tielen M.J.: Lung function and chronic respiratory symptoms of pig farmers: focus on exposure to endotoxins and ammonia and use of disinfectants. *Occup. Environ. Med.* 1995; 52: 654-660.
56. Radon K., Danuser B., Iversen M., Jorres R., Monso E., Opravil U. i wsp.: Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 747-754.
57. Cormier Y., Merlaux A., Duchaine C.: Respiratory health impact of working in sawmills in eastern Canada. *Arch. Environ. Health* 2000; 55: 6, 424-430.
58. Vogelzang P.F.J., Van der Gulden J.W.J., Folgering H., Kolk J.J., Heederik D., Prella L. i wsp.: Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 15-18.
59. Malmberg P.: Health effects of organic dust exposure in dairy farmers. *Am. J. Industr. Med.* 1990; 17: 7-15.
60. Sigsgaard T., Bonefeld-Jørgensen E.C., Kjærgaard S.K., Mamas S., Pedersen O.F.: Cytokine release from the nasal mucosa and whole blood after experimental exposures to organic dusts. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 140-145.
61. Cole D., Todd L., Wing S.: Concentrated swine feeding operations and public health, a review of occupational and community health effects. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 685-699.