

# PRACE POGLĄDOWE

Marta Wiszniewska<sup>1</sup>  
Jolanta Walusiak<sup>1</sup>  
Beata Gutarowska<sup>2</sup>  
Zofia Żakowska<sup>2</sup>  
Cezary Pałczyński<sup>1</sup>

## GRZYBY PLEŚNIOWE W ŚRODOWISKU KOMUNALNYM I W MIEJSCU PRACY – ISTOTNE ZAGROŻENIE ZDROWOTNE

MOULDS – OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL HAZARDS

<sup>1</sup>Z Ośrodka Alergii Zawodowej i Środowiskowej i Kliniki Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy im. prof. dra med. J. Nofera w Łodzi

<sup>2</sup>Z Zakładu Mikrobiologii Technicznej Instytutu Technologii Fermentacji i Mikrobiologii Politechniki Łódzkiej

**STRESZCZENIE** W pracy omówiono najczęstsze skutki zdrowotne narażenia na grzyby pleśniowe. Ekspozycja na alergeny pleśni prowadzi najczęściej do wystąpienia nieżytu błony śluzowej nosa, astmy oskrzelowej oraz do alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych. Pleśnie mogą także działać kancerogennie i neurotoksycznie, być czynnikiem etiologicznym ciężkich infekcji, zespołu toksycznego wywołanego pyłem organicznym oraz tzw. „zespołu chorego budynku”. W pracy przedstawiono również metody oceny ekspozycji na grzyby oraz sposoby zmniejszenia stężenia zarodników w pomieszczeniach mieszkalnych. Med. Pr. 2004; 55 (3): 257–266

**SŁOWA KLUCZOWE:** grzyby pleśniowe, alergia, skutki zdrowotne, diagnostyka, orzecznictwo

**ABSTRACT** This paper reviews the most common health effects of exposure to moulds. Allergens of mould may induce rhinitis or bronchial asthma, whereas occupational exposure frequently leads to hypersensitivity pneumonitis. Moulds also reveal cancerogenic and neurotoxic properties. They may cause serious infections, organic dust toxic syndrome and sick building syndrome. Methods used to evaluate exposures and decrease concentrations of spores in the house environment are also presented. Med Pr 2004; 55 (3): 257–266

**KEY WORDS:** mould, allergy, health effects, diagnostics, certification

Adres autorów: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź, e-mail: martaz@imp.lodz.pl  
Nadesłano: 8.03.2004  
Zatwierdzono: 30.04.2004  
© 2004, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

### WSTĘP

Termin „pleśnie” to popularna nazwa, służąca do określenia grzybów strzępkowych (inaczej grzybów nitkowatych), należących do pięciu gromad. Najczęściej spotykane w otoczeniu człowieka należą jednak do trzech gromad: *Zygomycota* (sprzężniaki), *Ascomycota* (workowce) oraz *Deuteromycota* (inaczej *Fungi imperfecti*, grzyby niedoskonałe). Gromady te różnią się głównie sposobem rozmnażania. Grzyby należące do klasy *Zygomycota* charakteryzują się grzybnią wielojądrową, niepodzieloną septami, rozmnażają się wegetatywnie lub przez zarodniki (sporangiospory) powstałe w zarodniach (sporangiach) lub płciowo poprzez zlanie gametangiów (specjalnych fragmentów grzybni) w zygotę, w której wytwarza-

ne są haploidalne zarodniki (zygospory). Grzyby należące do *Ascomycetes*, mające grzybnię septowaną (przegrodową) rozmnażają się płciowo, wytwarzając worki z zarodnikami (askosporami), często worki te znajdują się wewnątrz ciał owocowych. Grzyby z gromady *Deuteromycota* nie posiadających zdolności rozmnażania się drogą płciową, rozmnażają się wegetatywnie poprzez konidia, powstające na specjalnych strzępkach – konidioforach lub bezpośrednio na grzybni (1). Należą one do pospolitych aeroalergenów, wchodzących w skład zanieczyszczeń powietrza i kurzu. 130 lat temu Charles Blackley po raz pierwszy opisał skurcz oskrzeli i bezgłos po inhalacji zarodników *Penicillium* (2). Grzyby pleśniowe są powszechnie obecne w pomieszczeniach mieszkalnych i środowisku pracy. We wnętrzu budynków mieszkalnych żyje ponad 400 gatunków grzybów pleśniowych (3). Wyniki wielu badań wskazują, iż powietrze w pomieszczeniach jest bardzo

\* Praca wykonana w ramach realizacji projektu zleconego przez Urząd Miasta Łodzi nr G-2/2003–2004 pt. „Opracowanie kryteriów oceny stopnia zanieczyszczenia pomieszczeń grzybami strzępkowymi z wykorzystaniem nowoczesnych metod pomiarowych”. Kierownik projektu: dr B. Gutarowska.

często nadmiernie zanieczyszczone zarodnikami pleśni (4). Ekspozycja na te grzyby może być przyczyną alergii, najczęściej występującej pod postacią nieżyty błony śluzowej nosa i astmy oskrzelowej, a także alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP). U osób z obniżoną odpornością grzyby wywołują ciężkie infekcje oportunistyczne. Ponadto, niektóre grzyby, w tym także pleśniowe, produkują mikotoksyny, mające właściwości kancerogenne, teratogenne i neurotoksyczne.

## CHARAKTERYSTYKA PLEŚNI

Najważniejsi przedstawiciele grzybów niedoskonałych, z punktu widzenia alergologii, należą do rodzajów: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium* i *Penicillium* (5). Są to mikroskopijne grzyby – saprofity: rozwijające się na martwej materii organicznej lub pasożytujące na roślinach. Optymalne warunki wzrostu tych mikroorganizmów, to wysoka wilgotność powietrza i podłoża, chociaż wiele gatunków charakteryzuje się zdolnością do przeżycia w bardzo suchych warunkach – są to gatunki kserofilne z rodzaju *Aspergillus* i *Penicillium*, ponadto zarodniki i konidia pleśni są odporne na brak wody – potrafią w stanie suszy przetrwać nawet latami. Pleśnie to wybitne tlenowce i dlatego rosną zwykle na powierzchni. Źródłem węgla dla tych organizmów mogą być różne związki, czasem zupełnie niedostępne dla innych organizmów, ich bogaty aparat enzymatyczny pozwala na wykorzystanie środowisk bardzo ubogich w substancje odżywcze np. tworzyw sztucznych. Zakres temperatury, w których są zdolne do wzrostu to 18–32°C, zakres przeżycia jest znacznie szerszy 6–60°C (6). Ich ciało, zwane grzybnią, zbudowane jest z nitkowatych tworów – strzępek. Pleśnie wytwarzają ogromną ilość zarodników, które w środowisku zewnętrznym mogą być przenoszone na odległość tysięcy kilometrów. Ich obecność stwierdzono nawet w stratosferze. Bardzo małe rozmiary (3–10 µm) powodują, że zarodniki pleśni mogą głęboko penetrować drzewo oskrzelowe, co sprzyja uczuleniu dolnych dróg oddechowych (7).

Alergolodzy wyróżniają grzyby pleśniowe zewnętrz- i wewnątrzdomowe. Należy pamiętać jednak, że poszczególne gatunki mogą występować w obu tych środowiskach. Najczęściej uczulające gatunki to: *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Aspergillus* i *Fusarium*.

W powietrzu atmosferycznym stężenie zarodników tych grzybów rośnie wraz z temperaturą w maju, następnie osiąga maksimum w sierpniu, wrześniu i październiku, a w listopadzie gwałtownie spada; stężenie spor może przekraczać 100 000/m<sup>3</sup> powietrza. Obserwacje z terenu Polski pokrywają się z wynikami badań z terenów Stanów Zjednoczonych (5,8,9). Pleśnie wewnątrzdomowe pochodzą ze środowiska zewnętrznego, a także rozwijają się wewnątrz budynków. Poziom spor grzybów niekiedy przekracza 1000/m<sup>3</sup> w powietrzu pomieszczeń mieszkalnych (4,10). Rodzaje najczęściej spotykane w tych warunkach to: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Aureobasidium* i *Cladosporium*. Produkują

one zarodniki przez cały rok, a ich wzrost jest zależny przede wszystkim od wilgotności względnej powietrza, która zależy głównie od wentylacji, obecności klimatyzacji oraz izolacji termicznej budynku (11). Szacuje się, że 25% wszystkich polskich mieszkań jest skażonych mikotoksynami i alergenami wydzielanymi przez grzyby pleśniowe, zasiedlające materiały budowlane i wykończeniowe (3). W Wielkiej Brytanii oraz krajach skandynawskich wzrost pleśni występuje w 10% mieszkań. Rezerwuarem pleśni są często podlewane rośliny, zwierzęta domowe, tapety, zakurzone materace, pluszowe zabawki, a także co warto podkreślić, zanieczyszczone urządzenia wentylacyjne i klimatyzacyjne (7). W domach, w których znajdują się dywany na podłogach, wykrywano 2-3 krotnie wyższe stężenia rodzajów *Aspergillus* i *Penicillium*, niż w domach bez dywanów (12). Szczególnie obecność kota w domu powoduje znaczne zwiększenie ilości pleśni w pomieszczeniach (5). Istnieje związek pomiędzy stężeniem grzybów w środowisku wewnątrzdomowym a pogodą – przeważnie najwyższe jest przy wietrznej i wilgotnej, a najniższe w suche słoneczne dni – nie dotyczy to jednak wszystkich gatunków. Uwalnianie zarodników zależne jest od rodzaju grzyba i warunków pogodowych. Niektóre zarodniki tzw. „suche” uwalniane są, gdy powietrze jest suche, a ich stężenie w powietrzu zwiększa się wraz ze zwiększonym podmuchem wiatru i zmniejszoną wilgotnością, najobficiej występują w czasie dużego nasłonecznienia, należą tu zarodniki rodzajów: *Alternaria*, *Cladosporium*, *Helminthosporium*. Zarodniki „wilgotne” wytwarzane głównie przez grzyby z klasy *Ascomycetes* uwalniane są do atmosfery w czasie opadów deszczu, często w nocy. Stężenie zarodników w środowisku domowym zwiększa się wraz ze wzrostem ich ilości w środowisku zewnętrznym (13). Z grzybami pleśniowymi stykamy się nie tylko w pomieszczeniach mieszkalnych. Niektóre grupy zawodowe są narażone na wysokie stężenia zarodników i mikotoksyn w miejscu pracy. Grupą szczególnie narażoną są rolnicy. Charakteryzując ich środowisko pracy i narażenie na pleśnie możemy wyróżnić tzw. grzyby polowe – rozwijające się na roślinach w środowisku oraz „grzyby przechowalniane”, które rozwijają się na składowanych w pomieszczeniach surowcach roślinnych i zwierzęcych w warunkach podwyższonej temperatury i wilgotności, np. grzyby pleśniowe w paszach (14–17).

## Zasady oceny ekspozycji

Aby oszacować ilość i rodzaj grzybów lub ich metabolitów w powietrzu i w materiałach otoczenia człowieka (materiały techniczne, budowlane, ściany, itp.) stosuje się następujące metody:

■ Zbieranie zarodników w powietrzu za pomocą specjalnych urządzeń – tzw. próbników, działających głównie na zasadzie filtracji lub metodą zderzeniową, a następnie hodowla pobranych zarodników na pożywkach, przy czym ilość wyrosłych kolonii odpowiada ilości jednostek zdolnych do wzrostu – zarodników, fragmentów strzępek, form przetrwalnych i jest podawana w jednostkach CFU (jednostki

tworzące kolonie ang. Colony Forming Units). Po uzyskaniu dojrzałości płciowej kolonii pleśni określa się przynależność gatunkową metodą mikroskopową na podstawie kluczy do identyfikacji (18,19).

■ Oznaczanie chemicznych związków budujących komórki grzybów: ergosterolu i  $\beta(1\rightarrow3)$ -glukanu – składników błon komórkowych i ściany komórkowej większości grzybów, na podstawie których szacuje się całkowitą biomasa grzybów obecną w środowisku (5). Oznaczanie tych związków po ich ekstrakcji odbywa się metodami spektrofotometrycznymi oraz chromatograficznymi (20).

■ Oznaczanie metabolitów grzybów: mikotoksyn lub lotnych związków organicznych (VOC) metodami chromatograficznymi (1).

■ Oznaczanie stężenia wielocukrów grzyba wydzielonych do otoczenia (ang. extracellular polysaccharides EPS) metodami enzymatycznymi (2).

■ Metoda reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) do wykrywania obecności DNA grzybów – w chwili obecnej dostępna jest możliwość identyfikacji zaledwie kilku rodzajów m.in. *Aspergillus* i *Penicillium*.

## SKUTKI ZDROWOTNE SPOWODOWANE NARAŻENIEM NA PLEŚNIE

### Działanie alergizujące grzybów pleśniowych

#### Alergeny pleśni

Niektóre z alergenów pleśni zostały stosunkowo dobrze scharakteryzowane. Głównym alergenem *Alternaria alternata* jest glikoproteina Alt a I o m.c. 30 kDa, wykrywana w cytoplazmie zarodników i grzybnii. Zidentyfikowano także alergeny *Cladosporium*: Cla h I, który jest niejednorodnym białkiem o masie cząsteczkowej 13 kDa, Cla h II – glikoproteina o masie cząsteczkowej 23 kDa oraz pozostałe 34 związki głównie o budowie białkowej, warunkujące wewnętrzną funkcję i strukturę komórki. Liczne alergeny wyizolowane z zarodników i grzybnii *Aspergillus fumigatus* to głównie białka wydzielnicze o m.c. od 11 do 90 kDa (21,22). Uważa się, że Asp f2 (37 kDa) i Asp f4 (30 kDa) są przede wszystkim odpowiedzialne za wystąpienie alergicznej aspergilozy oskrzelowo – płucnej (ang. allergic bronchopulmonary aspergillosis – ABPA), zespołu chorobowego, występującego u chorych z astmą atopową, łączącego cechy astmy i AZPP. Natomiast nadwrażliwość na białko Asp f3 (18 kDa) i Asp f5 (42 kDa) leży u podłoża astmy alergicznej (5). Działanie alergizujące wywierają także fitaza (ang. phytase) – fosfataza produkowana przez *Aspergillus niger* i  $\beta$ -glukaza wytwarzana przez grzyby rodzaju *Aspergillus*, dodawane do paszy zwierząt dla poprawienia jej wartości odżywczych. Znanym alergenem zawodowym jest  $\alpha$ -amylaza, enzym rozkładający skrobię, wytwarzany m.in. przez *Aspergillus oryzae*, stosowana w procesie pieczenia chleba jako ulepszacz (23). Ocenia się, że 20–30% piekarzy z dolegliwościami ze strony układu oddechowego w miejscu pracy, jest uczulonych na  $\alpha$ -amylazę. Istotną rolę  $\alpha$ -amylazy, jako alergenu zawodowego, potwier-

dzają badania Smith i wsp., które wykazały częstsze występowanie u piekarzy dodatnich punktowych testów skórnych z  $\alpha$ -amylazą (16%) niż z mąką pszenną (6%) (24).

### Choroby alergiczne wywołane przez grzyby pleśniowe

Antygeny grzybów mogą wywoływać wszystkie cztery typy odpowiedzi immunologicznej, będące wynikiem interakcji antygeny z przeciwciałem lub uczulonym limfocytom T (25). Najczęściej uczulają spory, znacznie rzadziej grzybnia.

### Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa

Po ekspozycji na alergeny grzybów pleśniowych, u osób nadwrażliwych pojawia się wodnista wydzielina, kichanie i świąd. Zwiększone stężenie grzybów w powietrzu powoduje nasilenie objawów zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. Cakmak i wsp. stwierdzili dodatnią korelację między zwiększoną liczbą porad w oddziałach pomocy doraźnej z powodu nieżyty nosa i zapalenia spojówek a wysokim poziomem alergenów pleśni w powietrzu atmosferycznym (26).

### Astma oskrzelowa

Grzyby pleśniowe należą do czynników, które mogą zapoczątkować proces chorobowy u osób predysponowanych, a także powodują zaostrzenia i utrzymywanie się objawów klinicznych u osób uczulonych (27). Indukcja procesu chorobowego może być spowodowana różnymi mechanizmami. Po ekspozycji na wysokie stężenie zarodników może wystąpić typowa nadwrażliwość alergiczna IgE-zależna i eozynofilowe zapalenie błony śluzowej oskrzeli, może także dochodzić do kolonizacji powierzchni nabłonka przez grzyby, produkujące proteazy. Zwiększa to odpowiedź immunologiczną organizmu poprzez produkcję przeciwciał, skierowanych przeciwko mikroorganizmom, oraz nasila infiltrację dróg oddechowych przez eozynofile (28). Grzyby z rodzaju *Alternaria* są najczęstszym astmogenem wśród pleśni, zwiększają także stopień ciężkości choroby i śmiertelność z jej powodu (5,10). Uczulenie zwłaszcza na *Alternaria alternata* jest czynnikiem ryzyka astmy ciężkiej, przebiegającej z częstymi zaostrzeniami i epizodami niewydolności oddechowej (29). Bruce i współpracownicy wykazali, iż u około 50% badanych przez nich pacjentów z objawami astmy występują odczyny skórne z *Alternaria* (30). Zaobserwowano też wzrost częstości porad w oddziałach pomocy doraźnej z powodu zaostrzeń astmy, w okresie wysokiego stężenia zarodników *Alternaria* w powietrzu (5).

Nadwrażliwość na *Aspergillus fumigatus* może być przyczyną **alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej**. W niektórych przypadkach przewlekłej astmy, zainhalowane zarodniki nie są eliminowane z dróg oddechowych i tworzą kolonie rozwijające się w świetle oskrzeli. Masywna odpowiedź zapalna wywołana przez proteazy grzybów oraz białka kationowe i cytokiny uwolnione z eozynofilów powodują niszczenie komórek nabłonka i tkanki płucnej (28). Doprowadza to do przewlekłego zapalenia oskrzeli i tkanek okołoskrzelowych, destrukcji i rozstrzeni oskrzeli oraz zwłóknienia płuc (31).

Według Beckera i wsp. choroba rozwija się u 1–20% chorych na astmę, a także u 0,5–10% chorych na zwiłknienie torbielowate (32). U pacjentów z ABPA, w surowicy stwierdza się bardzo wysokie stężenia całkowitej IgE oraz przeciwciał swoistych klasy IgE i IgG przeciwko antygenom *Aspergillus fumigatus*. Testy skórne punktowe z antygenem *Aspergillus* dają odczyn dwufazowy, reakcję natychmiastową i późną. W przebiegu ABPA spadek pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla jest wprost proporcjonalny do stopnia zaawansowania choroby i w związku z tym stanowi najlepszy wskaźnik jej ciężkości (31).

Ekspozycja na alergeny pleśni może również wywoływać **zmiany skórne**. Tuft i wsp. (cyt. wg Kowalskiego i wsp. – 33), wykazali, że u części chorych z atopowym zapaleniem skóry (AZS) zmiany skórne rozwijają się po wziewnej prowokacji zarodnikami grzybów z rodzaju *Alternaria* (33). Ocenia się, że 40–60% chorych z ciężką postacią AZS ma swoiste IgE przeciwko antygenom grzybów z rodzaju *Candida*, *Alternaria* i *Aspergillus*. U wielu chorych z AZS, po zastosowaniu leczenia przeciwgrzybiczego obserwowano znaczną poprawę kliniczną (34).

Pleśnie rozwijające się na pokarmach mogą być przyczyną nie tylko alergii oddechowej, ale także **alergii pokarmowej**. Najczęściej przyczyną są takie rodzaje, jak: *Penicillium*, *Aspergillus* i *Fusarium* oraz znacznie rzadziej *Mucor* (7). Opisano objawy alergii pokarmowej po zjedzeniu chleba upieczonego z dodatkiem  $\alpha$ -amylazy u osoby z zawodową alergią układu oddechowego na mąkę i  $\alpha$ -amylazę (35), a także pokrzywkę spowodowaną przez *Penicillium nalgiovense* po zjedzeniu wędlin zawierających te grzyby (36).

Wyniki wielu badań wskazują istotny związek pomiędzy podwyższonym stężeniem zarodników i antygenów grzybów a występowaniem objawów alergii (5,7,12,26). Pomimo, iż zarodniki grzybów pleśniowych są częstym alergenem wziewnym, rzadko obserwuje się izolowaną alergię na grzyby, a na pojedynczy ich gatunek jedynie sporadycznie. Znacznie częściej współlistnieje ona z uczuleniem na roztocze i pyłki (2). U około 10% populacji generalnej stwierdza się przeciwciała IgE swoiste dla antygenów grzybów, a u połowy z tych osób pojawiają się objawy kliniczne (37). Badania przeprowadzone w Austrii, wśród 4962 pacjentów z alergią i objawami ze strony układu oddechowego wykazały, że 19% pacjentów ma dodatnie wyniki punktowych testów skórnych (PTS, ang. skin prick tests) z przynajmniej jednym gatunkiem pleśni, najczęściej z rodzajów *Alternaria* i *Candida* (38). Według Bush i Portnoy w Stanach Zjednoczonych, aż 80% pacjentów z rozpoznaną astmą prezentuje dodatnie wyniki testów skórnych z pleśniami (5). Natomiast Beaumont i wsp., określili, że częstość dodatnich wyników punktowych testów skórnych z grzybami u pacjentów z dolegliwościami astmatycznymi jest mniejsza niż 5% (39). Autorzy nie stwierdzili także związku pomiędzy ilością spor w powietrzu a występowaniem u pacjentów dodatnich wyników PTS (39). Pleśnie zewnątrzdomowe są częstszym alergenem układu oddechowego niż pleśnie wewnątrzdomowe. Często podkreślana jest

silna zależność pomiędzy ekspozycją na widoczne pleśnie w pomieszczeniach a astmą oskrzelową, szczególnie u osób z atopią (40). Zaobserwowano również, że dzieci są bardziej podatne na uczulenie przez pleśnie niż dorośli (41,42). Wrażliwość na grzyby spada gwałtownie z wiekiem, co najprawdopodobniej spowodowane jest wzrostem pamięci immunologicznej, większą produkcją sekrecyjnej IgA przeciwko antygenom grzyba, a w konsekwencji skuteczniejszym usuwaniem spor z dróg oddechowych, co wygasza odpowiedź immunologiczną (28).

### **Choroby alergiczne o etiologii zawodowej wywołane przez grzyby pleśniowe**

Alergia zawodowa na grzyby pleśniowe jest stosunkowo słabo poznana i poświęca się jej niewiele uwagi. Ponieważ w ostatnich latach zastosowanie pleśni w różnych gałęziach przemysłu znacznie wzrosło, należy bacznie obserwować, czy pleśnie występujące w miejscu pracy nie wywierają negatywnego skutku na zdrowie pracowników. Dotychczas wyróżniono 74 grupy i gatunki grzybów, w tym także wiele pleśni, które zaliczamy do biologicznych czynników szkodliwych dla zdrowia, występujących w środowisku pracy (43). Zawodowa ekspozycja na grzyby pleśniowe ma miejsce m.in. przy produkcji chleba, serów, piwa i win, a także, jak już wspomniano, w rolnictwie (17,44,45). Wszystkie zajęcia związane z pracą w ziemi, takie jak: koszenie, orka, pielenie, żniwa, ogrodnictwo, grabienie opadłych liści oraz np. czyszczenie zbiorników wodnych, kompostowanie czy grzybobranie itp. wiążą się z narażeniem na alergeny grzybów, gdyż rozwijają się one dobrze w glebie. Pleśnie wchodzą także w skład pyłu zbożowego. Osoby narażone na ten pył to rolnicy, piekarze, pracownicy elewatorów zbożowych, młynów, piekarni oraz osoby przeladowujące ziarna zbóż. W gospodarstwach rolnych w trakcie niektórych prac, np. podczas młócenia, stężenie spor grzybów w powietrzu może przekraczać 100 000 CFU/m<sup>3</sup>, a gatunkiem dominującym jest *Alternaria alternata*. Stanowi to istotne ryzyko zdrowotne dla osób pracujących w rolnictwie (44,45). Doekes i wsp. opisali przypadki występowania dolegliwości ze strony dróg oddechowych, m.in. świstów, wśród pracowników fabryk produkujących pożywienie dla zwierząt z dodatkiem fytazy. Wykazano, że może ona wywoływać IgE-zależną odpowiedź wśród narażonych pracowników (46). Opisano także przypadek rzeźnika, u którego wystąpiły objawy alergii zawodowej, spowodowanej przez *Penicillium nalgiovense* – szczep grzybów stosowany do ulepszenia wędlin w przemyśle mięsnym (36).

### **Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP)**

Inhalacja dużej ilości antygenów grzyba w pyłe pochodzenia organicznego może spowodować rozwój alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych syn. zapalenie płuc z nadwrażliwości (ang. extrinsic allergic alveolitis, hypersensitivity pneumonitis) (tab. 1) (15–17,45,47). Jest to śródmiąższowa, ziarniniakowa choroba płuc, która może być spowodowana m.in. inhalacją pleśni. W ostrej postaci choroby w 4–8 godzin

**Tabela 1.** Charakterystyka różnicowa astmy atopowej, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i aspergilozy oskrzelowo-płucnej

Parametr	Astma	AZPP	ABPA
Predyspozycje osobnicze	atopia	brak atopii	atopia
Badanie przedmiotowe	świsty	trzeszczenia lub brak zmian osłuchowych	świsty
Punktowe testy skórne	„+”	„+” lub „-”	odpowiedź dwufazowa
RTG	niecharakterystyczne rozdęcie płuc	zagęszczenia siateczkowo-guzkowe	nacieki w tkankach płuc
Powikłania	stan astmatyczny, rozedma płuc, nadciśnienie płucne z sercem płucnym	zwłóknienie płuc	niedodma, rozstrzenie oskrzelowe
Krew	ewentualnie eozynofilia	norma lub leukocytoza	eozynofilia
Plwocina	norma lub eozynofilia	norma	eozynofilia, strzępki grzyba
Poziom IgE	podwyższony	norma	znacznie podwyższony
Badania czynnościowe płuc	zaburzenia wentylacji o typie obturacji	zaburzenia wentylacji o typie restrykcji	zaburzenia wentylacji o typie obturacji, w fazie końcowej restrykcji
Przeciwciała	swoiste przeciwciała typu IgE	przeciwciała precypitujące typu IgG	przeciwciała precypitujące typu IgG oraz swoiste IgE
Typ odpowiedzi immunologicznej	odczyn natychmiastowy typ I	odczyn immunologiczny typu Arthusa typ III i odczyn opóźniony IV	odczyn natychmiastowy i typu Arthusa typ III

**Tabela 2.** Grzyby będące najczęstszą przyczyną alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, źródła narażenia i zwyczajowe nazwy jednostki chorobowej

Czynniki etiologiczne	Źródło narażenia	Nazwa choroby
<i>Aspergillus fumigatus</i>	spleśniałe ziarna jęczmienia	płuco pracowników browarów i słodowni
<i>Aspergillus sp.</i>	liście tytoniu	płuco hodowców tytoniu
<i>Alternaria sp.</i>	dąb, cedr, sosna, świerk, mahoń	płuco stolarzy i pracowników papierni
<i>Mucor stolonifer</i>	spleśniałe strączki papryki	płuco szatkujących paprykę
<i>Botrytis cinerea</i>	pleśnie na winogronach	płuco winiarzy
<i>Aureobasidium pullulans</i>	trociny sekwojowe	sekwojoza
<i>Aerobasidium sp.</i>	zanieczyszczona woda w saunach	płuco bywalców sauny
<i>Aerobasidium sp.</i>	skażona woda nawilżaczy	płuco narażonych na nawilżanie biur, fabryk i in.
<i>Penicillium sp.</i>	drewno i torf opałowy	AZPP indukowane materiałami opałowymi
<i>Aspergillus sp.</i>	kompost	płuco kompostowników
<i>Cladosporium sp.</i>	opary gorącej kąpieli	Płuco biorących gorące kąpiele
<i>Penicillium glabrum</i>	gnijąca kora	korkowica, suberoza
<i>Penicillium casei</i>	pleśnie serowe	płuco serowarów
<i>Cryptostroma corticale</i>	spleśniała kora klonu	płuco okorowujących klony
<i>Rhizopus sp., Mucor sp.</i>	zanieczyszczone skrawki drewna	
<i>Penicillium sp.</i>	dąb i klon	choroba leśników
<i>Trichosporon cutaneum</i>	zanieczyszczone stare domy	letnie zapalenie płuc
<i>Merulius lacrymans*</i>	suchy murz	płuco suchego murszu

\* Podstawczak – nie należy do pleśni.

po kontakcie z antygenem pojawia się gorączka, dreszcze, kaszel i duszność. Podczas osłuchiwania mogą być słyszalne trzeszczenia. W przypadku unikania antygeny objawy zwykle mijają po kilku godzinach. Powtarzająca się ekspozycja może skutkować zwłóknieniem płuc. Choroba może także przebiegać w sposób podostry, gdy objawy rozpoczynają się po kilku dniach lub tygodniach, lub mieć charakter przewlekły z postępującą dusznością i kaszlem trwającym miesiące i lata (48). Większość przypadków AZPP to choroby pochodzenia zawodowego. Płuco farmera (ang. farmer's lung disease-FLD) jest m. in. spowodowane wdychaniem pyłów pochodzących ze spleśniałego siana lub pasz, zawierającego dużą ilość zarodników *Aspergillus* (16). Płuco serowarów powodują pleśnie serowe m.in. *Penicillium casei*. Korkowica (suberoza) jest wywoływana m.in. przez *Penicillium frequentans* (syn. *P. glabrum*) rozwijające się na gnijącej korze dębu korkowego. Gorączka słodowa, to płuco pracowników browarów i słodowni, spowodowane przez pleśnie *Aspergillus clavatus* i *A. fumigatus*, pochodzące ze spleśniałych ziaren jęczmienia. Grzyby z rodzaju *Penicillium*, *Rhizopus* i *Aspergillus* mogą powodować płuco hodowców tytoniu (ang. tobacco grower's lung), natomiast *Graphium* i *Mucor* chorobę szatkujących paprykę (ang. paprika slicer's lung) (2). Badania przeprowadzone wśród pracowników tartaków w Wielkiej Brytanii wykazały, że AZPP było u nich spowodowane przede wszystkim inhalacją spor grzybów, a wdychanie pyłu drewna działa synergistycznie i nasila odpowiedź zapalną (tab. 2) (49).

**Grzybice skóry.** W wyniku narażenia zawodowego na grzyby może dochodzić do rozwoju grzybic skórnych. Mogą to być choroby odzwierzęce lub wywołane przez grzyby drożdżoidalne, a także grzybice będące wynikiem narażenia na specyficzny mikroklimat w miejscu pracy, taki jak mikroklimat kopalni, roszarni lnu, piekarni lub zakładów gastronomicznych (14,16).

**Zespół lateks – pleśnie.** Wskazuje się także na zależność pomiędzy ekspozycją na pleśnie a występowaniem alergii na lateks gumy naturalnej. Odczyn krzyżowe alergenów lateksu gumy naturalnej (LGN) i owoców są odpowiedzialne za wiele przypadków alergii. Zaobserwowano odczyn krzyżowy pomiędzy alergenami LGN – Hev b 9 i Hev b 10 a homologicznymi proteinami z *Cladosporium herbarum* i *Aspergillus fumigatus*. Wykazano, że alergia na pleśnie może być przyczyną rozwinięcia się alergii na LGN - zaproponowano tu nazwę zespół lateks – pleśnie (ang. latex-mould syndrome) analogicznie do zespołu lateks – owoce (ang. latex – fruit syndrome) (50).

#### **Inne skutki zdrowotne narażenia na pleśnie**

Grzyby, w tym także pleśnie mogą powodować **zakażenia grzybicze**. Nabywane są one drogą oddechową, pokarmową lub na skutek penetracji przez uszkodzoną skórę. Grzybice układowe najczęściej ograniczają się do płuc, ale mogą również dotyczyć wielu innych narządów. Grzyby, które wywołują zakażenia układowe, to albo typowe patogeny lub wywo-

lujące zakażenia oportunistyczne. Grupą ryzyka dla zakażeń grzybiczych są osoby z obniżoną odpornością, np. chorzy poddawani chemioterapii, otrzymujący leki immunosupresyjne, pacjenci z AIDS lub niekontrolowaną cukrzycą.

Wiele gatunków pleśni wytwarza toksyczne produkty przemiany materii, zwane **mikotoksynami**, które wywierają negatywny wpływ na ludzi, zwierzęta i plony, wywołując rozmaite choroby i wymierne straty ekonomiczne. Niektóre pleśnie produkują kilka toksyn, a niektóre toksyny są produkowane przez więcej niż jeden gatunek grzyba (tab. 3) (51). Najważniejsze toksyny grzybów pleśniowych, to aflatoksyny (AF), ochratoksyna A (OT), zearalenon (ZEN), trichoteceny oraz fumonizyny (F) (52). Toksyny grzybów mogą powodować zaburzenia o charakterze ostrym lub przewlekłym. Aflatoksyny pochodzące z *Aspergillus flavus* i *A. parasiticus* są znanymi kancerogenami. W tkance płuc osób, które zmarły wskutek raka dróg oddechowych, a wcześniej pracowały w środowisku skażonym mikotoksyną, wykryto m.in. aflatoksynę AFB1. Aflatoksyna B1 może wywoływać pierwotnego raka wątroby. Aflatoksyny prowadzą także do uszkodzenia wątroby, aż do zwłóknienia oraz są przypuszczalnie jedną z przyczyn ostrej encefalopatii pod postacią zespołu Reye'a. Ochratoksyna uszkadza przede wszystkim nerki, powodując nefropatie mikotoksyczne. U osób przewlekle narażonych na ochratoksynę A stwierdzono nowotwory, wywodzące się z nabłonka górnych odcinków dróg moczowych (ze względu na endemiczne występowanie tej choroby określono ją mianem bałkańskiej epidemicznej nefropatii) (53). Także trichoteceny mają działanie kancerogenne i mogą powodować toksyczną aleukię żywnościową, charakteryzującą się występowaniem uszkodzeń martwiczych jamy ustnej, przełyku i żołądka, leukopenią i wysokim wskaźnikiem śmiertelności. Do trichotecenów zaliczamy m.in. toksynę T-2, dwuacetoksy-scyrpenol, dezoksynivalenol (DON lub vomitoksyna), nivale-nol i stachybotriotoksynę. Stachybotriotoksyna wytwarzana przez grzyb *Stachybotrys atra* jest silną toksyną mogącą wywoływać zatrucia płucne przy wdychaniu zanieczyszczonego nią pyłu zbożowego (16). Fumonizyny produkowane przez *Fusarium moniliforme* prawdopodobnie wywołują raka przełyku i wątroby. Opisane wyżej działanie obserwuje się po wniknięciu mikotoksyn drogą pokarmową, sądzi się jednak że mogą one działać podobnie po dostaniu się do organizmu drogą powietrzno-pyłową (45,52). Opisano zależność pomiędzy przebywaniem w skażonym pleśniami toksynotwórczymi powietrzu a zachorowalnością na raka płuca i białaczkę (21). Szacuje się, że 25% światowych plonów zbóż może być zanieczyszczona mikotoksynami, a ich spożywanie lub wdychanie z pyłem zbożowym może być szkodliwe dla zdrowia. Aflatoksyny zostały zaliczone w 1993 r. przez WHO-IARC do pierwszej grupy czynników rakotwórczych (51).

Narażenie na pył organiczny może być przyczyną **zespołu toksycznego wywołanego pyłem organicznym** (ang. organic dust toxic syndrome – ODOTS), wcześniej określanego mianem mikotoksykozy, atypowym lub seronegatywnym płucem farmera, zespołem wyładowywacza silosu lub gorączką inha-

**Tabela 3.** Przykłady gatunków grzybów i produkowanych przez nie mikotoksyn

Gatunki grzybów	Mikotoksyny
<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> ,	Aflatoksyny
<i>A. ochraceus</i> (syn. <i>A. alutaceus</i> ), <i>Penicillium viridicatum</i> , <i>P. cyclopium</i>	Ochratoksyna
<i>Fusarium culmorum</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. sporotrichioides</i>	Deoksynivalenol
<i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. poae</i>	Toksyna T-2
<i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. poae</i>	Diacetoksyscirpenol
<i>F. culmorum</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. sporotrichioides</i>	Zaralenon
<i>F. proliferatum</i> , <i>F. verticillioides</i> (syn. <i>F. moniliforme</i> )	Fumonizyny

lacyjną. Zespół ten jest wywołany m.in. przez grzyby, ich zarodniki i toksyny, a objawy pojawiają się w wyniku inhalacji wysokich stężeń pyłu, np. podczas zdejmowania pokrytego pleśnią przykrycia silosu (ang. silo unloader's syndrome), u pracowników chlewni i kurników oraz u ludzi narażonych na wdychanie pyłu zbożowego lub drzewnego (15,54,55). Podczas podawania zwierzętom spleśniałej paszy w małym i źle wentylowanym budynku lub podczas czyszczenia pojemników po spleśniałej paszy w 1 m<sup>3</sup> powietrza może być od miliona do miliarda spor grzybów (14). Zespół toksyczny wywołany pyłem organicznym często przebiega subklinicznie, skąpoobjawowo i jest trudny do różnicowania z ostrą postacią AZPP.

Inne zaburzenia zdrowia związane z narażeniem na grzyby pleśniowe to **zespół szczelnego budynku** (ang. tight building syndrome) synonim **zespół chorego budynku** (ang. sick building syndrome-SBS) a także **zespół przewlekłego zmęczenia** (ang. chronic fatigue syndrom) (52,56). Zespołem chorego budynku określamy zespół subiektywnych dolegliwości zgłaszanych przez pracowników zatrudnionych w nowoczesnych budynkach biurowych. Do podstawowych objawów SBS należą zmęczenie, nudności, bóle i zawroty głowy, drażliwość, obniżenie koncentracji uwagi. Obserwuje się także podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa, gardła, a także zaczerwienienie skóry. Jedną z przyczyn mogącą wywołać te dolegliwości są toksyczne metabolity lotne, często określane mianem „lotnych związków organicznych” (ang. Volatile Organic Compounds, VOCs), wytwarzane przez grzyby pleśniowe. Nadają one specyficzną woń pomieszczeniom wykazującym nadmierny rozwój pleśni (5,52).

Antygeny niektórych grzybów mogą być odpowiedzialne za rozsiane grudkowe zmiany skórne typu **mikidów** oraz za wyprysk dyshidrotyczny dłoni i stóp. Są to alergiczne zmiany skórne, które powstają w innych okolicach ciała niż te, gdzie rozwija się zakażenie grzybicze (57).

## DIAGNOSTYKA I ORZECZNICTWO

Diagnostyka alergii na grzyby pleśniowe jest prowadzona podobnie, jak w przypadku innych alergenów. Pierwszym i podstawowym etapem jest prawidłowo zebrany wywiad. W celu identyfikacji czynnika alergizującego należy wykonać punktowe testy skórne. Komercyjnie dostępne PTS po-

zwalają na identyfikację nadwrażliwości na wiele gatunków pleśni, np.: *Alternaria tenuis*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium herbarum*, *Curvularia lunata*, *Fusarium moniliforme* i *Helminthosporium*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor mucedo*, *Penicillium notatum* i *Rhizopus nigricans*. Testy możemy wykonać z mieszaniną alergenów różnych gatunków lub pojedynczymi gatunkami pleśni. Istnieje także możliwość oznaczenia alergenowo-swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy pacjenta. W przypadku podejrzenia uczulenia zawodowego, po szczegółowej analizie narażenia zawodowego i wytypowaniu potencjalnych czynników alergizujących wykonuje się testy prowokacyjne z alergenami, monitorowane spirometrycznie na tle placebo. Wyniki prób prowokacyjnych mogą być obiektywizowane badaniem cytologicznego i biochemicznego składu popłuczyn nosowych, oskrzelowo-pęcherzykowych lub płwociny uzyskanej drogą indukcji (58). W przypadku podejrzenia AZPP można ocenić także obecność precypityn w surowicy, występujących głównie w klasie IgG, rzadziej IgA i IgM, skierowanych przeciwko antygenom grzybów pleśniowych. Należy pamiętać, że precypityny mogą występować także w surowicy osób zdrowych, narażonych na działanie pyłów organicznych, a także być nieobecne u osób chorych. Ich obecność nie stanowi więc podstawy do rozpoznania choroby (59). W przypadku AZPP, udowodnienie związku choroby z pracą zawodową jest wystarczające do przyjęcia zawodowej etiologii AZPP. Odmienne sytuacja przedstawia się w przypadku astmy oskrzelowej. Pleśnie są pospolitym alergenem środowiska i dlatego też z reguły przypadki astmy oskrzelowej wywołanej przez pleśnie są uważane za choroby niezwiązane z pracą zawodową. Tylko w wyjątkowych przypadkach stwierdzenie narażenia na rzadkie gatunki pleśni, specyficzne dla miejsca pracy, i wykazanie ich związku przyczynowego z chorobą, pozwalają rozpoznać astmę zawodową, wywołaną przez grzyby pleśniowe.

## DZIAŁANIE PROFILAKTYCZNE I LECZNICZE

Aby zmniejszyć stężenie pleśni w środowisku wewnętrznym eliminuje się czynniki pobudzające rozwój grzybów lub stosuje się środki grzybobójcze – fungicydy. Do podstawowych zasad profilaktycznych należą:

- Zapobieganie przedostawaniu się spor ze środowiska zewnętrznego przez uszczelnianie drzwi, okien pod warun-

kiem zapewnienia sprawnej, niezanieczyszczonej pleśniami instalacji wentylacyjno-klimatyzacyjnej.

- Kontrolowanie wilgotności w pomieszczeniach (utrzymywanie niskiej wilgotności).
- Zapewnienie prawidłowej wentylacji pomieszczeń ze źródłami wody (łazienka, kuchnia).
- Częste odkurzanie.
- Używanie środków ochrony osobistej np. maseczek w kontakcie ze spleśniałym materiałem.
- Eliminacja zwierząt (szczególnie kotów) ze środowisk domowych.

Skuteczność przytoczonych powyżej metod nie została w większości przypadków potwierdzona naukowo, jednak wydaje się, że zmniejszają ekspozycję na zarodniki w pomieszczeniach (5,10).

### Rolnictwo i przemysł rolny

Grupą zawodową szczególnie narażoną na wdychanie dużej ilości drobnoustrojów w tym wielu gatunków pleśni są rolnicy. Zwykle podczas pracy stężenie drobnoustrojów znacznie przekracza wartości bezpieczne i może wynosić od 100 tys. do 10 mln w 1 m<sup>3</sup> powietrza. Instytut Medycyny Wsi w Lublinie zaproponował przyjęcie normatywu higienicznego (Najwyższe Dopuszczalne Stężenie, NDS) dla grzybów 50 • 10<sup>3</sup> CFU/m<sup>3</sup> jako wartość graniczną (52). Działania profilaktyczne, które mogą uchronić przed rozwojem chorób w tej grupie zawodowej polegają na:

- zapobieganiu rozwojowi drobnoustrojów w składowanych surowcach poprzez szybki zbiór zbóż i siana z pól, suszenie pasz za pomocą wentylatorów lub suszarni oraz przechowywaniu surowców roślinnych w warunkach niskiej temperatury i wilgotności;
- doskonaleniu systemów wentylacyjnych;
- zapewnieniu prawidłowej wentylacji w kabinach ciągników i kombajnów;
- stosowaniu indywidualnych środków ochronnych (ochron osobistych) np. maski z pochłaniaczami, szczelne okulary ochronne (gogle), szczelne kombinezony lub zasłane baterijnie respiratory nowej generacji z wymuszonym przepływem powietrza;
- stosowaniu mikostatyków dodawanych systemem areozolowym (np. Fylax Dry i Liquid, Moldgard, Mycobond, Inoculant 1155, Luprosil) (15).

### Terapia swoista alergii

Metodą, która znajduje miejsce w terapii osób uczulonych na pleśń jest immunoterapia swoista. Odczulanie wykonuje się głównie u chorych uczulonych na antygeny grzybów z gatunku *Alternaria alternata* i *Cladosporium herbarum*. Opublikowane dane, dotyczące immunoterapii z użyciem *Alternaria*, wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych u leczonych pacjentów, a reakcje niepożądane były nieliczne i o łagodnym przebiegu (60). Tabor i wsp. obserwowali łagodne objawy uboczne u 39,5% chorych odczulanych na antygeny *Alternaria*. Częściej występowały one na początku

immunoterapii, u dzieci, u osób chorych na astmę oskrzelową i pacjentów z wyższymi wartościami całkowitej IgE i alergenowo – swoistych przeciwciał (61).

### PODSUMOWANIE

Grzyby pleśniowe stanowią istotne zagrożenie zdrowia. Rzeczywistą rolę tych mikroorganizmów i wytwarzanych przez nie mikotoksyn poznano prawdopodobnie tylko częściowo, a wiele mechanizmów patogenyzy pozostaje nieznanych. Istotny niedobór danych epidemiologicznych dotyczących chorób, które mogą być spowodowane ekspozycją na grzyby pleśniowe, ale także różnorodność schorzeń i ich symptomatologii klinicznej powoduje, że o tej grupie patogenów powinien pamiętać nie tylko alergolog, pulmonolog i dermatolog, ale także toksykolog i specjalista medycyny pracy.

### PIŚMIENNICTWO

1. Libudzisz Z., Kowal K.: Mikrobiologia techniczna. Politechnika Łódzka, Łódź 2000.
2. Bogacka E.: Grzyby jako alergeny. W: Baran E. [red.] Zarys mikologii lekarskiej. Volumed, Wrocław 1999.
3. Zyska B.: Zagrożenia biologiczne w budynku. Arkady, Warszawa 1999.
4. Piotrowska M., Żakowska Z., Gliścińska A., Bogusławska-Kozłowska J.: Rola mikroflory powietrza zewnętrznego w kształtowaniu bioaerozolu grzybowego pomieszczeń zamkniętych. II konferencja naukowa „Rozkład i korozja mikrobiologiczna materiałów technicznych”, 30-31 maja 2001, Łódź. Politechnika Łódzka, Łódź 2001, ss. 113-118.
5. Bush R., Portnoy J.: The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 430-440.
6. Żakowska Z., Stobińska H.: Mikrobiologia i higiena w przemyśle spożywczym. Wydawnictwo Politechniki Łódzkiej, Łódź, 2000.
7. Bousquet J., Cauwenberge P.: Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 162-167.
8. Zawisza E., Lipiec A.: Grzyby. *Alerg. Astma Immun., Supl.* 2003; 8: 64-68.
9. Mędręła-Kuder E.: Stężenie zarodników grzybów należących do rodzaju *Cladosporium* w powietrzu otwartej przestrzeni. III konferencja naukowa „Rozkład i korozja mikrobiologiczna materiałów technicznych”; 9-10 września 2003; Łódź. Politechnika Łódzka 2003, ss. 277-280.
10. Eggleston P., Bush K.: Environmental allergen avoidance: An overview. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 403-405.
11. Etzel R., Rylander R.: Indoor mold and children's health. *Environ. Health Perspect.* 1999; 3: 463.
12. Douwes J., Sluis B., Doekes G., Leusden F., Wijnands L., Strien R. i wsp.: Fungal extracellular polysaccharides in house dust as a marker for exposure to fungi: relations with culturable fungi, reported home dampness, and respiratory symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 494-500.
13. Platts-Mills T.A., Hayden M.L., Chapman M.D., Wilkins S.R.: Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 781-791.
14. Dutkiewicz J.: Co rolnik powinien wiedzieć o zagrożeniach biologicznych w środowisku pracy i wywołanych przez nie chorobach. Instytut Medycyny Wsi, Lublin 1999.



15. Skórka Cz.: Jak ustrzec się przed chorobami wywołanymi przez pyły organiczne? Instytut Medycyny Wsi, Lublin 2000.
16. Dutkiewicz J., Jabłoński L.: Biologiczne szkodliwości zawodowe. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1989.
17. Dutkiewicz J., Skórka Cz., Mackiewicz B., Cholewa G.: Zapobieganie chorobom wywołanym przez pyły organiczne w rolnictwie i przemyśle rolnym. Instytut Medycyny Wsi, Lublin 2000.
18. Gutarowska B.: Metody oceny zanieczyszczenia mikrobiologicznego powietrza – zalety i wady. LAB 2002; 2: 6–10.
19. Żakowska Z., Piotrowska M.: Praktyczna identyfikacja grzybów pleśniowych występujących w budynkach. III Warsztaty Mykologiczno-Budowlane PSMB; 5–7 września 2002; Wrocław – Huta Szklana. Polskie Stowarzyszenie Mykologów Budownictwa, Wrocław 2002, ss. 51–58 [materiały konferencyjne].
20. Gutarowska B., Żakowska B.: Elaboration and application of mathematical model for estimation of mould contamination of some building materials based on ergosterol content determination. Int. Biodeterioration Biodegradation 2002; 49: 299–305.
21. Walusiak J., Pałczyński C.: Choroby dróg oddechowych W: Pałczyński C., Kieć-Świerczyńska M. [red.]. Alergologia i toksykologia kliniczna w środowisku wiejskim. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2000.
22. Breitenbach M., Cramer R., Lehrer S.B.: Fungal allergy and pathogenesis. Chem. Immunol. Basel, Karger 2002, s. 81.
23. Pałczyński C., Walusiak J., Wittczak T., Krakowiak A., Górski P.: Astma zawodowa – zalecenia do badań profilaktycznych osób zawodowo narażonych na alergeny o dużej masie cząsteczkowej. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2001.
24. Smith T.A., Lumley K.P.S., Hui E.H.: Allergy to flour and fungal amylase in bakery workers. Occup. Med. 1997; 47: 21–24.
25. Mackiewicz U.: Nadwrażliwość. W: Mackiewicz S. [red.]. Immunologia. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1991.
26. Cakmak S., Dales R.E., Burnett R.T., Judek S., Coates F., Brook J.R.: Effect of airborne allergens on emergency visits by children for conjunctivitis and rhinitis. Lancet 2002; i: 947–948.
27. Raport NHLBI/WHO: Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Med. Prakt. 2002; 6 [wydanie specjalne].
28. Kauffman H., Tomee J., Werf T., Monchy J., Koëter G.: Review of fungus – induced asthmatic reactions. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 2109–2116.
29. Neukirch C., Henry C., Leynaert B.: Is sensitisation to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma. J. Allerg. Clin. Immunol. 1999; 103: 709–711.
30. Bruce C., Norman P., Rosenthal P.: The role of ragweed pollen in autumnal asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 59: 449–459.
31. Pałczyński C., Kosiński S.: Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna – kazuistyka czy problem? Pneum. Pol. 1985; 11–12: 559–563.
32. Becker J.W., Burke W., McDonald G., Greenberger P.A., Henderson W.R.: Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in adult patients with cystic fibrosis. Chest 1996; 109: 1536–1540.
33. Kowalski M., Kuna P., Milanowski J.: Choroby alergiczne. W: Kowalski M., Kuna P., Milanowski J., Białasiewicz P., Bienkiewicz B., Bodalski J. i wsp. [red.]. Immunologia kliniczna. Medition Oficyna Wydawnicza, Łódź 2000.
34. Bavbek S., Woosfolk J., Scalabrini D., Platts-Mills T.: Fungal allergen specific IgE Ab in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 99: 478.
35. Baur X., Czuppon A.B.: Allergic reaction after eating -amylase (Asp o2) – containing bread. Allergy 1995; 50: 85–87.
36. Feo F., Mur P., Galindo P.A., Gomez E., Borja J., Alonso A., i wsp.: Occupational asthma and contact urticaria caused by *Penicillium nigroviride*. Allergy 2003; 58: 28 [streszczenie].
37. Horner W.E., Helbling A., Salvaggio I.E., Lehrer S.B.: Fungal allergens. Clin. Microbiol. Rev. 1995; 8: 161–179.
38. Mari A., Schneider P., Wally V., Breitenbach M., Simon-Nobbe B.: Skin tests and IgE reactivity to fungal extracts: epidemiology and comparative studies. Allergy 2003; 58: 36 [streszczenie].
39. Beaumont F., Kauffman H.F., Monchy J.G., Sluiter H.J., Vries K.: Volumetric aerobiological survey of conidial fungi in the North-East Netherlands. II. Comparison of aerobiological data and skin tests with mould extracts in an asthmatic population. Allergy 1985; 40 (3): 181–186.
40. Kilpeläinen M., Terho E.O., Helenius H., Koskenvuo M.: Home dampness, current allergic diseases, and respiratory infections among adults. Thorax 2001; 56: 462–467.
41. Tariq S.M., Matthews S.M., Stevens M., Hakim E.A.: Sensitisation to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years. Clin. Exp. Allergy 1996; 26: 794–798.
42. Niemeijer N.R., Monchy J.G.: Age – dependency of sensitization to aero-allergens in asthmatics. Allergy 1992; 47: 431–435.
43. Dutkiewicz J., Śpiewak R., Jabłoński L.: Klasyfikacja szkodliwych czynników biologicznych występujących w środowisku pracy oraz narażonych na nie grup zawodowych. Ad punctum, Lublin 2002.
44. Krysińska-Traczyk E.: Mikroflora rolniczego środowiska pracy czynnikiem narażenia zawodowego. Med. Pr. 2000; 51: 351–355.
45. Krysińska-Traczyk E., Perkowski J., Kostecki M., Dutkiewicz J., Kleciana I.: Grzyby pleśniowe i mikotoksyny jako potencjalne czynniki zagrożenia zawodowego rolników sprzątających zboże kombajnami. Med. Pr. 2003; 54: 133–138.
46. Doekes G., Kamminga N., Helweggen L., Heederik D.: Occupational IgE sensitisation to phytase, a phosphatase derived from *Aspergillus niger*. Occup. Environ. Med. 1999; 56: 454–459.
47. Milanowski J.: Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. Pneumonol. Alergol. Pol. 1992; 60: 7–8, 63–71.
48. Berkow R., Fletcher A.J., Chir B., Bondy P.K., Dilts P.V., Douglas R.G., i wsp.: Choroby płuc spowodowane reakcjami nadwrażliwości. MSD Manual Urban & Partner, Wrocław 1995.
49. Halpin D.M., Graneek B.J., Turner-Warwick M., Newman Taylor A.J.: Extrinsic allergic alveolitis and asthma in a sawmill worker: case report and review of the literature. Occup. Environ. Med. 1994; 51: 160–164.
50. Wagner S., Wagner B., Niggemann B., Scheiner O., Breiteneder H.: Sensitisation of mould allergic patients to latex allergens indicate a latex-mould syndrome. Allergy 2003; 58: 36 [streszczenie].
51. Hussein H.S., Brasel J.M.: Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. Toxicology 2001; 167: 101–134.
52. Dutkiewicz J., Górny R.L.: Biologiczne czynniki szkodliwe dla zdrowia – klasyfikacja i kryteria oceny narażenia. Med. Pr. 2002; 53 (1): 29–39.
53. WHO: Kryteria zdrowotne środowiska. Tom 11. Mikotoksyny. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1984.
54. Walusiak J., Pałczyński C.: Zespół toksyczności pyłu organicznego. W: Pałczyński C., Kieć-Świerczyńska M. [red.]. Alergologia i toksykologia kliniczna w środowisku wiejskim. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2000.
55. Milanowski J.: Zespół toksyczny wywołany pyłem organicznym. Pneumonol. Alergol. Pol. 1994; 62: 1–2, 5–11.

56. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECA-CI 95. *Allergy* 1995; 50 (26 Supl.): 1-450.
57. Nowicki R.: Zjawiska alergiczne w przebiegu dermatomikoz. *Pol. Merk. Lek.* 2003; 84: 532-534.
58. Walusiak J., Pałczyński C.: Choroby układu oddechowego u osób narażonych na pył mąki i ziaren zbóż. *Astma piekarzy*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2002.
59. Krakowiak A., Tarkowski M., Pałczyński C.: Egzogenne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. W: Pałczyński C., Kieć-Świerczyńska M. [red.]. *Alergologia i toksykologia kliniczna w środowisku wiejskim*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2000.
60. Lizaso T.M, Tabar A.I., Gómez B., Echechipia S., Aldunate M.T., Lasa E., i wsp.: A double-blind, placebo-controlled, *Alternaria* immunotherapy study: clinical efficacy and safety. *Allergy* 2003; 58: 219 [streszczenie].
61. Tabar A., Lizaso M.T., Garcia B.E., Echechipia S., Olaguibel J.M., Rodriguez M.J.: Tolerance of immunotherapy with standardised extract of *Alternaria tenuis* in patient with rhinitis and bronchial asthma. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2000; 10: 327-333.