

Zawodowa astma niealergiczna: Zespół Reaktywnej Dysfunkcji Dróg Oddechowych,

astma wywołana przez czynniki drażniące

Prof. dr hab. n. med.
Cezary Pałczyński,

Dr n. med.
Patrycja Krawczyk-
Szulc.

Klinika Chorób Zawodowych i
Toksykologii, Ośrodek Alergii
Zawodowej i Zdrowia
Środowiskowego Instytutu
Medycyny Pracy im. Prof. J.
Nofera w Łodzi

Kierownik Kliniki i Ośrodka: Prof.
dr hab. n. med. Cezary
Pałczyński

D I A G N O S T Y K A – C H O R O B Y Z A W O D O W E

Nonallergic Occupational Asthma: Reactive Airways Dysfunction Syndrome, Irritant-Induced Asthma

S U M M A R Y

Reactive airways dysfunction syndrome — RADS is a term describe chronic asthma-like symptoms developing after a single exposure to high levels (over threshold limits) of an irritating factors. Symptoms like cough, dyspnoe and airway obstruction revealed in lung tests develop within 24 hours after the exposure cessation.

Longterm airway damage depends on the amount of exposure. Irritants damage the bronchial epithelium leading to neurogenic inflammation. The more severe damage of the epithelium the less likely is complete recovery of the patient. Finalny RADS may lead to airway remodeling. Also non-specific bronchial hyperresponsiveness may persist for many years.

Zawodowa astma niealergiczna syn. Zespół Reaktywnej Dysfunkcji Dróg Oddechowych (ang. reactive airways dysfunction syndrome — RADS) to przewlekły zespół obturacyjny oskrzeli wywołany ekspozycją inhalacyjną na czynniki drażniące występujące w stężeniach wielokrotnie przekraczającym normatywy higieniczne dla środowiska pracy, rozwijający się do 24 godzin po ustaniu narażenia. Objawy RADS to przede wszystkim kaszel, duszność i osłuchowe oraz spirometryczne cechy obturacji oskrzeli. Za wystąpienie objawów odpowiada czynnik toksyczny o działaniu drażniącym, który uszkadza nabłonek dróg oddechowych i toruje drogę zapaleniu neurogennemu. Im większe i rozleglejsze uszkodzenie nabłonka, tym mniejsze szanse na całkowitą odbudowę zniszczonych struktur i powrót ich czynności do stanu sprzed ekspozycji, a tym samym na wyleczenie. Drogi oddechowe ulegają przebudowie. Rozległym uszkodzeniom towarzyszy przetrwanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli nawet przez kilka lat.

Pałczyński C.: Zawodowa astma niealergiczna: Zespół Reaktywnej Dysfunkcji Dróg Oddechowych, astma wywołana przez czynniki

Zespół Reaktywnej Dysfunkcji Dróg Oddechowych (ang. reactive airways dysfunction syndrome — RADS) został pierwotnie zdefiniowany jako przewlekły zespół obturacyjny oskrzeli wywołany krótkotrwałą, jednorazową ekspozycją inhalacyjną na czynniki drażniące występujące w wysokim tj. wielokrotnie przekraczającym normatywy higieniczne dla środowiska pracy stężeniu, rozwijający się do 24 godzin po ustaniu narażenia (1). Niektórzy autorzy postulują także możliwość występowania tzw. zespołu dysfunkcji dróg oddechowych spowodowanego przewlekłą ekspozycją na czynniki drażniące występujące w niskich stężeniach (ang. low-intensity chronic exposure dysfunction syndrome — LICEDS), niemniej obecnie nie ma precyzyjnych i powszechnie akceptowanych kryteriów diagnostycznych tego schorzenia. Czynnikiem mogących powodować RADS jest wiele, a koniecznym kryterium rozpoznania jest utrzymywanie się objawów choroby przez co najmniej 3 miesiące (wg niektórych autorów przez 6 miesięcy). Jeżeli zespół objawów astmatycznych utrzymuje się krócej, należy rozpoznać chemiczne zapalenie oskrzeli.

Oznacza to, że zawsze pierwotnym poprawnym rozpoznaniem jest chemiczne zapalenie oskrzeli, a następnie po upływie odpowiedniego okresu czasu rozpoznajemy RADS.

Określenie 'astma' używane w stosunku do RADS wynika z obrazu klinicznego tej choroby, tożsamego z astmą oskrzelową. Występuje tu zapalenie w drogach oddechowych, obturacja i nadreaktywność oskrzeli. W odróżnieniu od astmy alergicznej ponowna ekspozycja na czynnik etiologiczny występujący w stężeniu poniżej przyjętych normatywów higienicznych nie prowokuje skurczu oskrzeli czy też wzrostu nadreaktywności oskrzelowej, co wyklucza alergiczny patomechanizm choroby (2,3). Niemniej w okresie czynnym tj. obecności nadreaktywności oskrzelowej, nawet niewielkiego stopnia ekspozycja na czynnik drażniący może wywołać skurcz oskrzeli. Określając RADS mianem zawodowej astmy niealergicznej (syn. astma zawodowa bez okresu latencji), należy mieć na uwadze różnicowanie ze szczególnymi rodzajami astmy zawodowej i zespołami astmopodobnymi o przypuszczalnym podłożu niealergicznym, związanych ze środowiskiem pracy, takimi jak astma pakowaczy mięsa (ang. meat wrappers asthma) czy też astma wytapiaczy aluminium (ang. potroom asthma), oraz schorzeniem o odmiennej patogenezie jakim jest zarostowe zapalenie oskrzeli spowodowane inhalacją substancji chemicznych.

Patogeneza RADS

Zmiany patologiczne w drogach oddechowych

W związku ze stosunkowo rzadkim występowaniem RADS mechanizmy prowadzące do powstawania zmian w drogach oddechowych pozostają nie do końca poznane, a wiedza o nich w większości przypadków oparta jest na wynikach badań małych grup chorych lub pojedynczych przypadków.

Dane dotyczące patogenezy RADS pochodzą z badań histopatologicznych oskrzeli osób chorych pobranych w kilka miesięcy i kilka lat po ekspozycji na czynniki drażniące (4).

Stwierdzono w nich zmiany typowe dla astmy, takie jak utrata nabłonka oskrzeli, przewlekłe zapalenie błony podśluzowej

Tabela 1 Niektóre czynniki etiologiczne RADS

- amoniak,
- chlor, podchloryn,
- chloropikryna,
- dimetylaminoetanol,
- ditlenek siarki,
- dymy spawalnicze,
- epichlorhydrina,
- formalina,
- fosgen,
- freony,
- fumiganty,
- diizocyjaniany,
- kwasy, np. kwas octowy,
- perchloroetylen,
- siarkowodór,
- spaliny z silników Diesla,

i proliferacja włókien kolagenowych pod błoną podstawną. Ujawniono obecność rozrostu kolagenu i pogrubienie tkanki łącznej dróg oddechowych. Włókna kolagenowe (kolagen I, III, IV i VII),

- **środki czyszczące,**
- **środki wybielające, np. do tkanin,**
- **tlenek etylenu,**
- **tlenek wapnia.**

fibronektyna, desmina i laminina pojawiają się poniżej błony podstawnej, w obrębie błony mięśniowej. Dochodzi do remodelingu dróg oddechowych (5). W badaniach składu komórkowego nacieku zapalnego stwierdza się obecność limfocytów T (zarówno CD8+, jak i CD4+), komórek plazmatycznych i granulocytów obojętnochłonnych, mastocytów i makrofagów, a co jest istotnym elementem różnicującym z klasyczną postacią astmy, bez wyraźnego napływu eozynofili (5).

Zjawiska obserwowane w obrębie dróg oddechowych ulegają ewolucji zależnie od czasu, jaki upłynął od momentu wystąpienia ekspozycji na czynnik drażniący u pacjentów narażonych na wysokie stężenia chloru i diizocyjanianów (6). W 60 godzin po ekspozycji na chlor (w stężeniach toksycznych) w warstwach powierzchniowych oskrzeli stwierdzono wybroczyny krwawe w miejscach oddzielenia się nabłonka i uszkodzenie tkanki łącznej. Po 15 dniach nadal obserwowano powierzchniowe wybroczyny i oddzielenie się nabłonka dróg oddechowych oraz proliferację kolagenu. Po 45 dniach stwierdzono obrzęk tkanek pod nabłonkiem i naciek zapalny. Dopiero po 60 dniach zaobserwowano cechy odbudowy komórek podstawnych i przypodstawnych nabłonka. Dochodziło do odkładania kolagenu w błonie podstawnej, obecne były skupienia limfocytów i nieliczne komórki wielojądrowe. U badanego chorego z RADS dopiero po 150 dniach od narażenia doszło do całkowitej regeneracji zniszczonego nabłonka dróg oddechowych. Całkowite ustąpienie zmian i regenerację nabłonka obserwowano zwykle po kilkumiesięcznej terapii glikokortykosteroidami, jednakże nie u wszystkich chorych.

Wyniki badań chorych z RADS wskazują na większe prawdopodobieństwo odbudowy zniszczonego nabłonka oraz ograniczenia rozwoju zapalenia u tych chorych, u których wdrożono terapię glikokortykosteroidami we wczesnym stadium choroby (7,8).

Cennych informacji o zmianach patologicznych w drogach oddechowych rozwijających się w krótkim czasie po narażeniu dostarczyły badania na modelach zwierzęcych (9). Szczury eksponowano na chlor w stężeniu 1500 ppm przez 5 minut. Badaniem histologicznym tkanek dolnych dróg oddechowych stwierdzono ścięczenie nabłonka oskrzeli, ogniska martwicy oraz cechy miejscowej regeneracji nabłonka. Z kolei w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych wykazano neutrofilię. Największe nasilenie zmian w drogach oddechowych, wystąpiło między 1. a 3. dniem po ekspozycji i korelowało ze stopniem obturacji i nasileniem nadreaktywności oskrzelowej. Zmiany te utrzymywały się różnie długo i przeważnie ustępowały, dając obraz zupełnego wyleczenia. W niektórych przypadkach funkcja nabłonka dróg oddechowych pozostawała jednak zaburzona. Potwierdzono korzystny wpływ glikokortykosteroidów stosowanych od początku choroby .

Patomechanizm RADS

Mechanizmy patogenetyczne RADS nie są do końca poznane i nadal pozostają przedmiotem badań. Generalnie przyjmuje się, że za wystąpienie wszystkich objawów odpowiada czynnik toksyczny o działaniu drażniącym, który uszkadza nabłonek dróg oddechowych i toruje drogę zapaleniu neurogennemu (10). Po początkowych uszkodzeniu i zniszczeniu nabłonka dróg oddechowych dochodzi do bezpośredniego nieadrenergicznego, niecholinergicznego pobudzenia neuronów poprzez odruch aksonalny i zapoczątkowania zapalenia neurogennego (ryc. 1). Przypuszczalnie przyczyną astmy wywołanej przez czynniki drażniące może być także częste narażenie wziewne na małe dawki czynnika o działaniu drażniącym. Niespecyficzna aktywacja makrofagów i degranulacja komórek tucznych prowadzi do uwolnienia chemotaktycznych mediatorów zapalenia. Napływ neutrofilów i limfocytów wywołuje zapalenie głębiej

położonych struktur, tj. pod nabłonkiem (11). Pierwotnym elementem inicjującym jest więc uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych. Uszkodzenie nabłonka powoduje brak czynności rzęsek, zmniejszenie aktywności obojętnej endopeptydazy, redukcję dostępności czynników rozkurczających pochodzenia nabłonkowego,

a także uwolnienie mediatorów zapalnych (neurokinin A i B, substancji P itd.), zmiany przepuszczalności naczyń mikrokrążenia i zwiększonego wydzielania śluzu w drogach oddechowych (12).

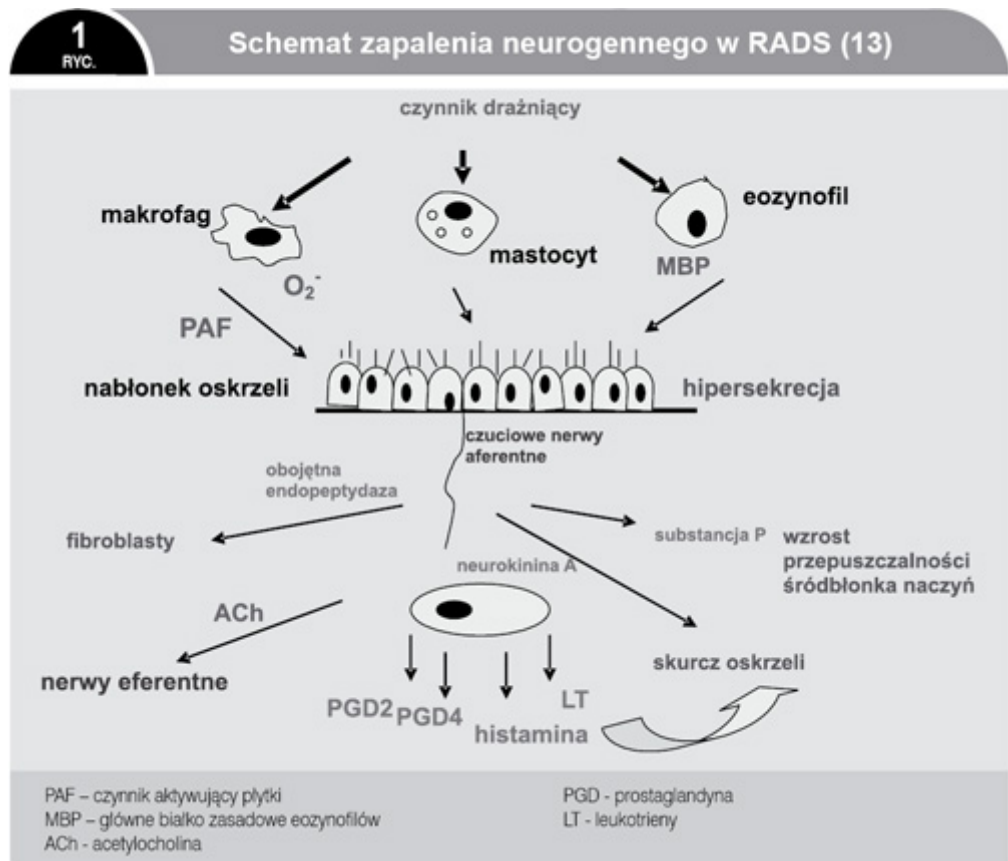
Stwierdzone objawy przewlekłego procesu zapalnego w ścianach oskrzeli to prawdopodobnie efekt działania czynników wydzielanych przez makrofagi pęcherzykowe, komórki tuczne a także eozynofile. Niektóre z uwalnianych mediatorów wywierają bezpośrednie działanie toksyczne, inne wywołują rekrutację limfocytów i następnie uwalniają kaskadę prozapalnych cytokin, prowadząc do przewlekłego zapalenia i długotrwałej nadreaktywności oskrzeli. Z czasem nadreaktywność oskrzeli może wygasnąć samoistnie lub po zastosowaniu leczenia glikokortykosteroidami. Zapalenie ustępuje, dochodzi do odbudowy komórek nabłonka, zahamowania aktywności nerwowej i zmniejszenia przepuszczalności naczyń.

Im jednak większe i rozleglejsze uszkodzenie nabłonka, tym mniejsze szanse na całkowitą odbudowę zniszczonych struktur i powrót ich czynności do stanu sprzed ekspozycji, a tym samym na wyleczenie. Pojawiają się nieodwracalne zmiany w drogach oddechowych: odkładanie się kolagenu typu III pod błoną podstawną i remodeling dróg oddechowych. Masywnym uszkodzeniom najczęściej towarzyszy przetrwanie nadwrażliwości oskrzeli nawet przez kilka lat (1,13).

Rozpoznanie

Kliniczne kryteria rozpoznania RADS:

1. Jednorazowe narażenie inhalacyjne na czynnik/czynniki o działaniu drażniącym lub wielokrotne narażenia na mniejsze, jednak przekraczające wartości NDS stężenia takich substancji.
2. Objawy pojawiają się w ciągu 24 godzin po ekspozycji.
3. Brak obturacyjnych chorób układu oddechowego w okresie poprzedzającym zachorowanie.
4. Brak okresu latencji między narażeniem na czynnik drażniący a wystąpieniem objawów.



5. W większości przypadków nie ma tendencji do ustępowania objawów poza pracą, po zaprzestaniu ekspozycji.
6. Stwierdzenie obturacji oskrzeli w badaniach spirometrycznych.
7. Obecność nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (ujawnionej dodatnim wynikiem wziewnej próby prowokacyjnej z histaminą lub metacholiną), przez okres dłuższy niż 3 miesiące.

W przypadku rozpoznawania RADS wywiad chorobowy jest niezwykle istotnym elementem procesu diagnostycznego. W odróżnieniu od innych postaci astmy zawodowej, gdzie trudno dokładnie wskazać początek choroby, w RADS jest on wyraźny i można go precyzyjnie określić. Pacjent potrafi podać datę i porę dnia wystąpienia pierwszych objawów, co często pokrywa się z ekspozycją na wysokie stężenie czynnika drażniącego drogi oddechowe. Należy zwrócić uwagę, że w kryteriach rozpoznania RADS jako możliwą przyczynę choroby przyjmuje się wielokrotne narażenia na niższe dawki gazów drażniących, mimo że obowiązująca obecnie definicja choroby tego nie uwzględnia (1,13).

Objawy RADS

Objawy przedmiotowe są tożsame z objawami „typowej” astmy. Mogą wystąpić kaszel, duszność i świsty z „grą w piersiach”. Kaszel może być oporny na leczenie, a nawet utrudniać przeprowadzanie wywiadu lekarskiego oraz prawidłowe wykonanie badań spirometrycznych. Porównanie obu jednostek chorobowych przedstawia tabela 2 (13). Objawy nie ustępują po odsunięciu pracownika od pracy w kontakcie z czynnikiem drażniącym. Stan chorych nie ulega poprawie np. w dni wolne od pracy, a objawy utrzymują się zwykle przez wiele miesięcy. Ze względu na utrzymującą się nadreaktywność oskrzeli chorzy są bardziej podatni na działanie nawet niskich stężeń czynnika drażniącego obecnego na stanowisku pracy, dlatego niektórzy mimo wszystko mogą się czuć lepiej poza środowiskiem pracy.

Istotną cechą różnicującą RADS i alergiczną astmę zawodową jest brak okresu latencji między ekspozycją a początkiem rozwoju choroby.

Z tego też powodu konieczna jest analiza występowania ewentualnych czynników etiologicznych, momentu i czasu narażenia oraz objawów, które wystąpiły po narażeniu. Trudności diagnostyczne mogą się jednak pojawić w przypadku masywnego narażenia na czynnik, który może być potencjalnym alergenem, np. diizocyjanian toluenu (TDI) (10). Nasilenie zmian w drogach oddechowych, upośledzenie przepływu powietrza i odwracalność obturacji u chorych z RADS jest różne. Nieprawidłowości stwierdza się przede wszystkim krótko po narażeniu. Długotrwałe ograniczenie przepływu w drogach oddechowych zależy od rodzaju czynnika drażniącego oraz długości ekspozycji inicjującej rozwój choroby, co jednocześnie koresponduje z rozległością zniszczeń w nabłonku dróg oddechowych i reakcji zapalnej. Skuteczna terapia przyspiesza ustępowanie zmian w drogach oddechowych i parametry spirometryczne wracają do prawidłowych wartości. Badanie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli u chorych z RADS jest podstawowym badaniem służącym monitorowaniu ciężkości choroby. Podczas gdy objawy obturacji mogą całkowicie ustąpić w przeciągu kilku miesięcy, utrzymywanie się nadreaktywności oskrzeli pozostaje jedynym obiektywnym potwierdzeniem przebytego RADS, zwłaszcza że może się ono utrzymywać przez kilka, a nawet kilkanaście lat po ekspozycji na czynnik drażniący inicjującej chorobę. Zmniejszenie nadreaktywności lub jej całkowite ustąpienie jest dobrym wskaźnikiem rzeczywistego zdrowienia (14).

Leczenie

W przypadku natychmiastowego wystąpienia objawów RADS pacjenta należy natychmiast wyprowadzić z miejsca narażenia i — jeśli jest taka możliwość — podać tlen

do oddychania. W przypadku wystąpienia objawów obturacji oskrzeli podaje się choremu leki rozszerzające oskrzela — β_2 -mimetyki, aminofilinę i glikokortykosteroidy. Dalsze leczenie RADS obejmuje stosowanie glikokortykosteroidów wziewnie, a jeśli to konieczne także układowe (15).

Alsan i wsp. u 44 z RADS spowodowanym ekspozycją na pary chloru zastosowali nebulizację z NaHCO_3 , uzyskując u nich istotną poprawę parametrów spirometrycznych i subiektywnej oceny jakości życia (16).

Rokowanie

Utrzymywanie się nadreaktywności oskrzeli u osób z RADS jest objawem trwającego zapalenia w drogach oddechowych. Jej wygaśnięcie świadczy o wyzdrowieniu i nie ma wtedy przeciwwskazań do pracy w kontakcie z niskimi, bezpiecznymi stężeniami substancji drażniących. Osoby po przebytych RADS z reguły zgłaszają jednak objawy nadreaktywności oskrzeli przez kilka lat po zachorowaniu. Utrzymujące się objawy są analogiczne do tych stwierdzanych w astmie przewlekłej spowodowanej narażeniem na diizocyjaniany (np. TDI) czy też pył drewna czerwonego cedru po zaprzestaniu pracy w kontakcie z tymi czynnikami (10,17).

Ocenia się, że w zawodowej astmie alergicznej rokowanie jest lepsze u chorych z krótkim wywiadem chorobowym, natomiast w RADS nie jest jeszcze możliwe prognozowanie przebiegu choroby i długości trwania objawów.

Obok utrzymywania się nieswoistej nadreaktywności oskrzeli znaczenie ma również obturacja oskrzeli, która może się utrzymywać nawet przez kilka lat. Brooks i wsp. (1) obserwowali zmniejszone wartości FEV1 i FVC od 4 miesięcy do 11 lat u osób ekspozowanych na wysokie stężenia substancji drażniących.

Do prognozowania i oceny postępu zmian obturacyjnych w oskrzelach mogą być przydatne wielokrotnie powtarzane pomiary PEF (1). U chorych z RADS oprócz obturacji mogą także występować zaburzenia wentylacji o typie restrykcji (5).

Jeśli nie stwierdza się zaburzeń wentylacji o typie obturacji w badaniach spirometrycznych oraz nieswoistej nadreaktywności oskrzeli, pacjent może wrócić do pracy na dotychczasowym stanowisku. Czynniki, który spowodował RADS, nie stanowi wtedy ryzyka wystąpienia uszkodzenia dróg oddechowych, jeśli występuje w niskich, bezpiecznych stężeniach w środowisku pracy. Takie postępowanie nie jest możliwe w astmie alergicznej. (13)

Inne rodzaje astmy zawodowej z podrażnienia

Astma pakowaczy mięsa

W 1973 roku Sokol i wsp. opisali zmiany w układzie oddechowym u pracowników zakładów mięsnych, u których wystąpiła duszność podczas narażenia na dym uwalniany się podczas cięcia folii z PCV rozgrzanym metalowym prętem (18). Następne doniesienia dotyczyły osób zajmujących się termicznym metkowaniem opakowań. Pracownicy zgłaszali przede wszystkim wodniste wycieki z nosa, kaszel, uczucie

Tabela 2 Podobieństwa i różnice między alergiczną astmą zawodową a RADS

	Astma	RADS
Okres latencji	występuje	nie występuje
Diagnostyka	monitorowanie PEF, swoiste próby prowokacyjne	wywiad, badania czynnościowe
Obraz histopatologiczny	typowa dla astmy	bezpośrednio po narażeniu — wybroczyny krwawe w nabłonku oskrzeli, później - większe złogi kolagenu pod błoną podstawną, znacznie rzadziej

ciasnoty w klatce piersiowej, świszczący oddech, drapanie w gardle i upośledzenie tolerancji wysiłku. Jako przyczynę ustalono aktywowane ciepłem czynniki wchodzące w skład opakowań z tworzyw

		obecne nacieki eozynofilowe
Badania czynnościowe	dobra odwracalność po β 2-mimetykach	słaba odwracalność po β 2-mimetykach
Leczenie	glikokortykosteroidy	glikokortykosteroidy

sztucznych (PCV). Najprawdopodobniej jest to di-2-cykloheksyl i nadtlenek chloru, które są związkami o działaniu drażniącym. W etykietach przyklejanych „na gorąco” do opakowań najistotniejszym składnikiem substancji klejącej jest ftalan dicykloheksylu, a produktami uwalnianymi pod wpływem ogrzewania są eter dicykloheksylu i benzoesan cykloheksylu. Oba te związki wykazują właściwości drażniące (19).

Astma wytapiaczy aluminium

Ten rodzaj astmy, a właściwie zespołu astmopodobnego (u większości chorych nie udaje się rozpoznać astmy oskrzelowej wg obecnie przyjętych kryteriów), zaobserwowano u wytapiaczy aluminium i wiązano go z narażeniem na glin. Etiologia jest nieznaną i najprawdopodobniej niezwiązaną z ekspozycją na glin. Postulowane czynniki sprawcze to fluor, fluorowódor, fluorek glinu, ditlenek siarki, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Zespół ten występuje u 15% długotrwale ekspozowanych na wymienione czynniki (20).

Piśmiennictwo: 1. Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L.: Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). J. Occup. Med. 1985;27:473–476 2. Schachter E.N., Zuskin E., Saric M.: Occupational airway diseases. Rev. Environ. Health 2001;16(2):87–95 3. Pałczyński C., Jakubowski J., Górski P.: Reactive airways dysfunction syndrome. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 1994;7:113–117 4. Lemiere C., Malo J.L., Boutet M.: Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. Eur. Respir. J. 1997;10(1):241–244 5. Lemiere C., Malo J.L., Garbe-Galanti R.: Bronchial irritation syndrome following inhalation of urea. Histologic and immunohistochemical evaluation Rev MalRespir 1996;13(6):595–597 6. Lemiere C., Malo J., Gautrin D.: Nonsensitizing causes of occupational asthma. Med. Clin. North. Am. 1996;80(4):749–774 7. Hoshino M.: Impact of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists on airway remodeling. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2004;27(1):59–64 8. Saleh J.A.: Combination therapy in asthma: a review. Niger J Med 2008;17(3):238–243 9. Demnati R., Fraser R., Martin J.G., Plaa G., Malo J.L.: Effects of dexamethasone on functional and pathological changes in rat bronchi caused by high acute exposure to chlorine. Toxicol. Sci. 1998;45(2):242–246 10. Pałczyński C., Górski P., Jakubowski J.: The case of TDI-induced reactive airway dysfunction syndrome with the presence of specific IgE antibodies. Allergol. Immunopathol. 1994;22:80–82 11. Nowak D.: Chemosensory irritation and the lung. Int. Arch. Occup. Environ. Health 2002;75(5):326–31 12. Bleecker E.R.: Cholinergic and neurogenic mechanisms in obstructive airways disease. Am. J. Med. 1986;14;81(5A):93–102 13. Gautrin D., Bernstein L., Brooks S.M., Henneberger P.: Reactive airways dysfunction syndrome and irritant-induced asthma. W: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D. [red.]. Asthma in the workplace. Wyd. 3. Taylor&Francis, New York London 2006, ss. 581–629 14. Hewitt D.J.: Interpretation of the “positive” methacholine challenge. Am. J. Ind. Med. 2008;51(10):769–781 15. Fiel S.B., Vincken W.: Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J. Asthma 2006;43(5):321–331 16. Aslan S., Kandış H., Akgun M., Cakir Z., Inandi T., Görgüner M.: The effect of nebulized NaHCO3 treatment on “RADS” due to chlorine gas inhalation. Inhal. Toxicol. 2006;18(11):895–900 17. Chan-Yeung M., Desjardins A.: Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (Thuja plicata). Serial observations before and after development of symptoms. Am. Rev. Respir. Dis. 1992;142:1606–1609 18. Sokol W.N., Aelony Y., Beal GN.: Meat wrapper’s asthma — a new syndrome. JAMA 1973;226–639 19. Vandrvort R., Brooks SM.: Investigation of polyvinyl chloride film thermal decomposition products as an occupational illness of meat wrappers. Environmental exposures and toxicology. J. Occup. Med. 1979;19(3):188–191 20. Sjaheim T., Halstensen T.S., Lund M.B., Bjortuft O., Drablos P.A., Malterud D., Kongerud J.: Airway inflammation in aluminium potroom asthma Occup. Environ. Med. 2004;61:779–785

Zamknij

Drukuj