



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2018 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Бронхиална астма с рядко срещана професионална етиология – клиничен случай

Светлан Дерменджиев¹, Стефания Кръстева²,
Богомил Пенчев¹, Ангел Джембов³, Тихомир Дерменджиев⁴

¹ Секция по Професионални заболявания и токсикология,
Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински
факултет, Медицински университет – Пловдив;

² Медицински университет – Пловдив;

³ Катедра по Хигиена и екомедицина, Факултет по Обществено
здраве, Медицински университет – Пловдив;

⁴ Катедра по Микробиология и имунология, Фармацевтичен
факултет, Медицински университет – Пловдив

Резюме

Бронхиалната астма е сред най-често срещаните алергични болести. Причините за заболяването, както и патогенетичните механизми са разнообразни. Нерядко се наблюдават и случаи с професионална етиология. Спектърът от фактори на работната среда, които могат да отключат и поддържат алергичното белодробно възпаление, също се отличават с изключително разнообразие. Някои професионални алергени се срещат много рядко, а ролята на други все още не е докрай проучена. Поради тази причина случаят, който представяме, е уникален за клиничната практика.

Ключови думи: бронхиална астма, професионална експозиция, професионална етиология

Bronchial asthma with rarely encountered professional etiology – clinical case

Svetlan Dermendzhiev¹, Stefaniya Krasteva², Bogomil Penchev¹,
Angel Dzhambov³, Tihomir Dermendzhiev⁴

¹Unit of Occupational Diseases and Toxicology, Second Department of
Internal diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv;

²Medical University of Plovdiv;

³Department of Hygiene and Ecomedicine, Faculty of Public Health,
Medical University of Plovdiv;

⁴Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Plovdiv

Abstract

One of the most common allergic diseases is bronchial asthma. The disease has diverse causes and pathogenetic mechanisms. Cases with work etiology are not uncommon. In addition, there is an impressive diversity of work environment factors that can trigger and sustain allergic lung inflammation. Certain work allergens are rarely present, while the role of others is not yet fully studied.

This is why case we present is unique to the clinical practice.

Keywords: bronchial asthma, professional exposure, work etiology

Кореспонденция:

доц. г-р Светлан Дерменджиев, гм
e-mail: svetlan_d@yahoo.com

Correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Svetlan Dermendjiev, MD, PhD
e-mail: svetlan_d@yahoo.com

Въведение

В предговора на „Алергични болести“ (2002 г.) В. Димитров и колектив отбелязват, че за последните 20 години алергичните болести са се увеличили 3 пъти, като в България алергичният ринит е достигнал 20% (над 1 млн. болни), а бронхиалната астма – 9% (около 700 хил. болни) [1].

Ролята на професионалните алергени е обсъждана в множество проучвания и публикации [2-7]. В някои от тях е засъден и проблемът с коморбидитета, като акцентът се поставя върху съчетанието на астмата с други алергични болести като ринит, уртикария/дерматит, ангиоедем, конюнктивит и други [7-13].

Подобни комбинации, включително регистрирани у един и същ пациент са съобщавани и от нас [4]. В регионални и национални проучвания също се изтъква ролята на коморбидитета при алергичните болести [3, 14-17].

В редица международни и национални консенсуси професионалната бронхиална астма е възприета и характеризирана като особен и специфичен фенотип на заболяването [2-3, 18-19].

Vardana E. в своя обзор от 2008 г. за професионалната астма в САЩ в Journal of Allergy and Clinical Immunology посочва, че през 2003 г. 14 милиона възрастни американци имат астма. При 9-15% от случаите заболяването е с професионален характер. Друго проучване на същия автор от 2003 г. калкулира случаите на професионална астма в Европа като 5-10% от общата популация с астма. Vardana E. отбелязва, че рискът от професионална астма нараства значително при специфични професии като лабораторни работници с животни (30%), работещи с изоцианати (10%), хлебопекари (9%) и други.

Систематичен обзор на Toren K. и Blanc P. D. в BMC Pulmon Med от 2009 г. определя, че близо 18% от случаите на астма се дължат на професионални фактори [6].

В обзор на професионалните алергични заболявания от 2010 г. в Journal of Allergy and Clinical Immunology Peden D. и Reed C. E. посочват, че професионалната астма е най-разпространеното професионално респираторно заболяване в развитите страни – 5-15% от възрастните случаи на астма. Случаите на астма при професионално експонирани на растителни и животински алергени от селското стопанство и хранително-вкусовата промишленост не са рядкост. За някои от тях, обаче, все още не са правени съобщения. Такъв е представеният от нас случай.

Материал и методи

Източник на информация е медицинската документация на пациентката, съдържаща епикризи, резултати от стационарно и амбулаторно осъществени параклинични изследвания, тестове, проби, консултации от специалисти.

Епикутанното тестване е извършено със серия от алергени по утвърдена от European Environmental and Contact Dermatitis Research Group методика, към която са добавени материали, с които пациентът е в пряк професионален контакт [20].

Кожно-алергичните проби са извършени с панел от растителни и животински алергени предоставен от фирмата Stallergens. Тестванията с алергени са извършени на „чист фон“ и в отсъствие на известните за изследването противопоказания.

Представяне на случая

Жена на 53 години, диагностицирана и лекувана амбулаторно. Хоспитализирана в отделение по професионални болести с дейност по клинична алергология на университетска болница „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив през месец октомври 2017 година.

Професионална анамнеза и анамнеза за рискови фактори от работната среда

Общият трудов стаж на пациентката е над 25 години. През последните 10 години работи като технолог във ферма за отглеждане на животни и производство на млечни продукти. В ежедневен професионален контакт с мляко и млечни продукти, фуражи, продукти от пшеница, царевича, ечемик, овес, ръж, люцерна и други.

Експозицията на рисковите фактори (алергени) от работната среда се осъществява по няколко механизма – инхалаторен, орален, чрез пряк и непряк контакт с кожата и лигавиците. Няма данни лицето да е използвало изискуемите в съответствие със стандартите за упражняваната професия лични предпазни средства.

История на заболяването

Началото на заболяването е постепенно. Оплакванията на пациентката датират от няколко години. Първоначално получава краткотрайни епизоди от недостиг на въздух и „свиркане“, които отзвучавали спонтанно. От една-две години пристъпите зачестяват като брой и се удължават по времетраене. Острият експираторен задух и свиркането се отключват в началото на работния ден, при контакт с материали и продукти от работната среда – мляко и млечни продукти, фуражи, пшенично и царевично брашно, семена от ечемик и люцерна. В началото пристъпите постепенно отзвучавали след края на работното време, а през почивните дни била асимптомна. С напредване на трудовия стаж, обаче, задухът и свиркането станали постоянни. До началото на настоящата работа при пациентката не са регистрирани алергични болести. Не страда от зависимости. Не е активен пушач. Няма регистрирани съпътстващи заболявания. Алергологично обременена фамилен анамнеза – бащата на пациентката е с диагностицирана бронхиална астма.

Таблица 1. Хематологични и биохимични изследвания

Hematology	Reference value	Differential blood count (%)	Reference value	Biochemistry	Reference value
HGB - 139 g/l	120-160	Neut. – 56.6	50-67	gluc-4.8 mmol/l	2.8-6.1
RBC – 4.28 T/l	4.0-5.4	Lymph. – 32.7	22-45	t.prot – 70.0 g/l	60-83
HCT – 0.412	0.370-0.440	Eos. – 3.3	0-6	alb – 44.0 g/l	35-55
MCH – 29.8 pg	28-33	Mono. – 4.7	2-14	urea-4.1 mmol/l	2.6-7.2
MCV – 90.4 fl	82-98	Baso. – 0.4	0-2	crea-72 mkmol/l	44-96
MCHC – 330g/l	300-360			AST-20 U/l	0-36
WBC- 6.00 G/l	3.5-10.5			ALT-18 U/l	0-33
PLT – 288 G/l	140-400			ALP-99 U/l	98-279
ESR – 8 mm/h	2-25			GGT-28 U/l	0-50

Таблица 2. Кожно-алергични проби с панел от растителни и животински алергени

1. Тревѝ	20 мин.	4. Микрокърлежи	20 мин.
688 (5 треви)	(-)	314 (D. farinae)	(-)
687 (4 житни)	(-)	315 (D. pteronissimus)	(-)
2. Дървета		5. Алергени от животински произход	
696 (Букови)	(-)	507 (Котка)	(-)
702 (Брезови)		509 (Куче)	(-)
701 (Върбови)	(-)	506 (Пух и пера)	(-)
3. Плевели		6. Контроли	
604 (Амброзия)	(-)	Позитивна контрола (хистамин)	8/5
605 (Обикновен пелин)	(-)		
665 (Живовлек)	(-)	Отрицателна контрола	(-)
714 (Лобогови)	(-)		

По повод персистиращите респираторни симптоми са предприети амбулаторно клинични и параклинични изследвания. Установени са кръвна еозинофилия и завишени нива на общи IgE. На основание данните от анамнезата, клиничната картина и резултатите от осъществените параклинични изследвания е поставена диагноза Бронхиална астма с преобладаващ алергичен компонент. По повод екзацербации на астмата лицето е хоспитализирано и лекувано в клинична болнична структура с алергологичен и профпатологичен профил. Освен облекчаващият инхалатор, ползван от пациентката за купиране на пристъпите, е назначено контролиращо лечение с комбиниран препарат (ICS + LABA) в адекватна на клиничната картина и тежестта на заболяването доза. Препоръчан е динамичен клиничен и функционален белодробен контрол, проследяване на пациентката от алерголог и ползване на изискуемите за упражняваната професия лични предпазни средства. Уточнена е терапевтичната схема.

Извършена е трудово-експертна оценка на астмата. Нейната професионална етиология е приета от специализиран лекарски колегиум по професионални болести на основание

произтичащите от нормативната уредба по администриране на професионалните болести в България критерии.

Осъществените амбулаторно и в болнични условия диагностични процедури са представени на таблици 1-4.

Таблица 3. Prick-test със стандартизирани алергени, на които пациентката е професионално експонирана

№	Алерген	20-мин.
1	Семе от ечемик	22/10
2	Ръж	14/7
3	Пшеничено брашно	25/12
4	Царевично брашно	17/8
5	Семе от люцерна	16/9
7	Овес	18/8
8	Краве мляко	20/12
9	Отрицателна контрола	-
10	Позитивна контрола (хистамин)	10/5

Таблица 4. Епикутанен тест с Европейска стандартна серия за епикутанно тестване

№	Алерген	48-ми час +/+ +/+ +/+ +/+ +/+ +/+
1	Potassium dichromate	—
2	4-phenylenediamine base (PPD)	—
3	Thiuram mix	—
4	Neomycin sulfate	—
5	Cobalt () chloride hexahydrate	—
6	Benzocaine	—
7	Nickelsulfate hexahydrate	—
8	Clioquinol	—
9	Colophony	—
10	Paraben mix	—
11	N-Isopropyl-N-phenyl-3-phenylenediamine (IPPD)	—
12	Lanolin Alcohol	—
13	Mercapto mix	—
14	Epoxy resin	—
15	Balsam Peru	—
16	4-tert-Butylphenolformaldehyde resin	—
17	2-Mercaptobenzothiazole (MBT)	—
18	Formaldehyde	—
19	Fragrance mix I	—
20	Sesquiterpene lactone mix	—
21	Quaternium 15	—
22	2-methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone (Primin)	—
23	5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (Kathon CG)	—
24	Budesonide	—
25	Tixocortol-21-pivalate	—
26	Methyldibromoglutaronitrile	—
27	Fragrance mix II	—
28	Lyril (alfa-hexyl cinnamal)	—
29	Пшенично брашно	—
30	Контрола	—

Обсъждане

Спектърът на алергените в селското стопанство, животновъдството и хранително-вкусовата промишленост е изключително разнообразен [1-3, 18, 21]. Ангажираните в тези отрасли работници са професионално експонирани на голям брой продукти обладаващи сенсibiliзирани свойства – растителни и животински протеини, ензимни препарати,

Таблица 5. Критерии за професионална етиология на астмата

Критерии
1. Негативна анамнеза за общи и алергични болести преди началото на работата
2. Положителен елиминационен тест
3. Положителен експозиционен тест
4. Положителни кожно-алергични проби към алергени от работната среда
5. Трудово-хигиенен критерий, обективизиращ наличие на рискови за сенсibiliзация фактори от работната среда

контактни алергени и дргуи [1-2]. При тях честотата на алергичните болести с професионална етиология е средна високите, особено за бронхиалната астма и алергичния ринит [2-3, 18, 21]. Етиологичните фактори и патогенетични механизми, по които се отключва и развива астмата в тези случаи е изключително разнообразен [2-3, 6, 13, 22]. Те могат да бъдат както IgE зависими, така и не-IgE обусловени [2, 18, 21, 19].

Освен атопията, за която при пациентката свидетелства алергологично обременената анамнеза и установените завишени нива на общи IgE, в условията на работната среда могат да действат и дргуи фактори, които правят патогенезата на бронхообструктивния синдром сложна и комплексна -контактни, токсико-алергични, фармакодинамични, неврорефлекторни и дргуи.

Някои механизми, по които се отключват и развиват алергичните заболявания при тези професии са свързани със съдържащите се в растителните видове протеини. Те притежават характеристика на пълни антигени, могат да сенсibiliзират лицата, намиращи се в професионален контакт с тях и да индуцират отключването на алергични реакции от бърз тип. При дргуи белодробни болести с професионална етиология бронхиалната обструкция е фармакодинамично обусловена. Предиизвиква се от действието на бронхоконстрикторни медиатори, чието освобождаване е по неимуниен механизъм [2]. Известни са и случаи на астма от смесен тип, в основата на която е действието на алергични и иритативни патогенетични механизми [2, 3].

В заключение считаме, че причините за уникалността на представения от нас случай са:

- рядкостта на срещаната в клиничната практика сенсibiliзация към множество алергени от работната среда;
- комбинирането на IgE и не-IgE зависими механизми, обуславящи развитието на астмата -контактни, токсикоиритативни и дргуи
- водещата роля на професионалната етиология в трудово-експертната оценка на заболяването

Изводи:

1. Работещите в селското стопанство, животновъдството и предприятията от хранително-вкусовата промишленост са професионално експонирани на редица алергени от растителен и животински произход.

2. Сенсibiliзацията към тях може да се осъществи по различни механизми.

3. Факторите от работната среда следва да се имат предвид при определяне етиологията на бронхиалната астма и нейната трудово-експертна оценка.

Библиография

1. Mileva J, Popov T, Staneva M, et al. Prevalence and character of allergic disorders in Bulgaria. *Allergy & Asthma* 2000;1:3-17. (in Bulgarian)
2. Kostova V, Petkova V. Occupational diseases. – second edition, Sofia: Ral Colober; 2007:232-43.
3. Дерменджиев С. Алергозите с общ и професионален характер. Пловдив: изд. Студио Гриф; 2013:4-35. (ISBN 978-954-91025-9-8)
4. Dermendjiev S, Deleva P, Stoyneva Z, Dermendjiev T. Allergological problems of people in occupational contact with agricultural materials. Proceedings from International Conference of Young Scientists, 13 - 15 June 2013, Plovdiv. Scientific Research of the Union of Scientists in Bulgaria - Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine 2013; vol. XIV: 178-83.
5. Torén K, Zock JP, Kogevinas M, et al. An international prospective general population-based study of respiratory work disability. *Thorax* 2009 Apr;64(4):339-44.
6. Torén K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009 Jan 29;9:7.
7. Navarro A, Valero A, Juliá B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4): 233-8.
8. Yuksel H, Dinc G, Sakar A, et al. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(1):31-5.
9. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006 Oct 24;175(9):1065-70. (doi: 10.1503/cmaj.060535)
10. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V and Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *Journal of Asthma* 2006;43(1):1-7. (doi:10.1080/02770900500446823)
11. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma & Immunology* 1999;82(3):233-48; quiz 248-5.
12. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of Asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet* 1998 Apr 25; 351 (9111): 1225-32. (doi:10.1016/S0140-6736(97)07302-9)
13. Jeebhay MF, Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialised world: a review. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2007;11(2):122-33.
14. Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D. Occurrence and causes of occupational Asthma in South Africa—results from SORDSA's Occupational Asthma Registry, 1997-1999. *S Afr Med J* 2001;91:509-13.
15. Latza U, Baur X. Occupational obstructive airway diseases in Germany: frequency and causes in an international comparison. *Am J Ind Med* 2005;48:144-52.
16. Ameille J, Pauli G, Galastreng-Crinquand A, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Env Med* 2003;60:136-41.
17. McDonald J C, Chen Y, Zekveld C, Cherry NM. Incidence by occupation and industry of acute work-related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occup Env Med* 2005;62:836-42.
18. Dimitrov V. Allergic diseases. Sofia: Medical publisher "ARSO"; 2000: 38-71.
19. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 (suppl 86):8-160.
20. Chemotechnique diagnostics. Patch test products & reference manual 2015, European Baseline Series S-1000, p. 28-31.
21. Dimitrov V. Clinical allergology for general practitioners, first edition. Sofia: Medical publisher "ARSO"; 2002:4-48.
22. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Mar;123(3):545-50.