EUR/ICP/PCS 035
04205
ОРИГИНАЛ: АНГЛИЙСКИЙ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМ МЕРАМ В СВЯЗИ С ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Отчет о Консультативном совещании ВОЗ

Билтховен, Нидерланды
14-17 декабря 1992 г.

1995 г.

Задача 25 ЗДВ/ЕРБ ВОЗ

РЕЗЮМЕ

Аллергическая повышенная чувствительность, вызываемая воздействием химических веществ, приводит к таким заболеваниям, как контактный дерматит и астма. Учитывая увеличение числа химических веществ и распространенности аллергических состояний, ВОЗ, Международная программа по химической безопасности и Комиссия европейских сообществ провели консультативное совещание, посвященное рассмотрению данной проблемы. Участники совещания обсудили аллергические состояния в целом, а также аллергии кожи и респираторных и других систем. Они сделали выводы и вынесли рекомендации относительно данной проблемы и путей и способов ее предупреждения. В частности, участники призвали к созданию информационных программ для специалистов и широких масс населения, к проведению контрольно-выборочного надзора, эпидемиологических и токсикологических исследований, составлению стратегий контроля воздействия известных аллергенов, и эпиднадзору для оценки уровней распространенности аллергий в странах, а также проведению исследований по прогностическому тестированию.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Введение

Воздействие множества химических веществ приводит к повышенной аллергической чувствительности, которая вызывает такие состояния, как контактный дерматит и астма. Признавая все большую важность и значимость данной проблемы, в 1982 г. Европейское региональное бюро ВОЗ и Комиссия европейских сообществ (КЕС), при поддержке со стороны правительства Федеративной Республики Германии, совместно организовали рабочее совещание, на котором был проведен анализ механизмов, с помощью которых химические вещества вызывают аллергии и смежные с ними состояния, сходных проблем при клиническом наблюдении и эпидемиологических исследованиях, а также возможных профилактических мер. Участники вынесли конкретные рекомендации относительно приоритетов научных исследований, распространения информации и мер профилактики.

Аллергический контактный дерматит, возникающий в результате воздействия химических веществ, является обычной проблемой профессиональной гигиены. Все более пробивает себе дорогу признание того, что химические вещества могут также вызывать аллергическую сенсибилизацию в дыхательных путях. Необходимость анализа данной проблемы и разработки мер профилактики стала очевидной с увеличением количества химических веществ, воздействующих на значительные количества населения.

За последние 10 лет в сферу рыночного обращения поступило примерно 10 000 новых веществ в Европейском регионе и повысилась распространенность и степень тяжести повышенной респираторной чувствительности. Повысилась также, во всемирном масштабе, смертность от астмы. В 11 из 14 стран уровень смертности от астмы в 80-е годы превысил соответствующий уровень, наблюдавшийся в 70-е годы. В шести странах увеличение смертности от астмы составило более 20%, хотя фактические количества были небольшими (от 0,13 до 3,63 на 100 000 населения).

Многие вещества могут вызывать аллергическую контактную сенсибилизацию, но лишь примерно 100 химических веществ становятся часто причиной аллергического

дерматита. Диагностические пробы показывают, что примерно 15-20% населения в определенных промышленно развитых странах имеют контактную чувствительность к химическим веществам, хотя сама болезнь распространена значительно меньше.

Признавая значительную распространенность данной проблемы, Региональное бюро, Международная программа по химической безопасности (МПХБ) и КЕС организовали консультативное совещание для рекомендации профилактических мер в отношении повышенной чувствительности, вызываемой химическими веществами. Совещание было организовано при содействии Федеративного министерства по окружающей среде, охране природы и ядерной безопасности Германии и проходило с 14 по 17 декабря 1992 г. в отделении Европейского центра ВОЗ по гигиене окружающей среды в Билтховене, Нидерланды. В совещании приняли участие эксперты из девяти стран, представители КЕС, Международного института биологических наук (ИЛСИ) и сотрудники ВОЗ. Председателем совещания был избран проф. Joseph G. Vos и Составителем отчета - д-р Meryl H. Karol. Рабочие документы и список участников приводятся в Приложениях 1 и 2, соответственно.

Участники совещания должны были рассмотреть положение дел и сдвиги в научных знаниях степени распространенности и частоты клинических нарушений, связанных с повышенной аллергической чувствительностью, ее возбудителей и механизмы их воздействия, рассмотреть диагностические и прогностические методы исследований, а также другие меры профилактического характера. Хотя участники сосредоточили свое внимание, главным образом, на повышенной аллергической чувствительности, они рассмотрели также нарушения и отклонения, не имеющие иммунологического обоснования, но вызывающие значительную озабоченность у населения. Они сделали особый упор на оценке роли экологических, химических веществ антропогенного происхождения в развитии повышенной аллергической чувствительности, а также на рассмотрении модулирования этой реакции загрязняющими веществами. И, наконец, был составлен краткий глоссарий, долженствующий отразить последние новшества в области аллергий и чтобы избежать

любых возможных неправильных толкований данных. Основные справочно-информационные документы, подготовленные для консультативного совещания (Приложение 1), будут опубликованы.

Обсуждение

Подход к проблеме аллергических реакций

Объектом обсуждений стали подходы к пониманию базовых защитных систем организма человека: физических или химических реакций, нехарактерной сопротивляемости и специфического иммунитета, с локализацией в коже, дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте и в других системах организма. Аллергические реакции группируются в зависимости от их механизмов, которые могут быть подытожены с точки зрения вызывающих их первоначальных факторов, регулирования и вызываемой ими патологии в местах, где могут произойти реакции. Очень часто описания механизмов давались подробным образом в отношении белков животных. Внимание сосредоточивается теперь на реакциях у людей. а также на реакциях, вызываемых воздействием соединений с низким молекулярным весом. В ходе обсуждения акцентировались, главным образом, механизмы аллергий дыхательных путей и кожи, хотя желудочно-кишечному тракту и почкам также было уделено особое внимание.

Роль загрязнения окружающей среды в появлении повышенной аллергической чувствительности является предметом особой озабоченности в Европейском регионе. Хотя данные и свидетельствуют о стойком повышении распространенности аллергий, их причинная ассоциация с загрязнением окружающей среды все еще остается объектом споров и обсуждений. Поэтому особое внимание в ходе дискуссий было уделено путям и способам обоснования необходимой эпидемиологической информации, связанной с населением в целом и с людьми, подвергающимися воздействию загрязняющих веществ на работе. В дальнейших исследованиях надлежит отвести высокий приоритет рассмотрению

вопроса о том, могут ли загрязняющие вещества изменить аллергические воспалительные реакции.

Кроме того, участники совещания рассмотрели вопрос о том, могут ли загрязняющие вещества модулировать сенсибилизацию и как они могут повлиять на эффекторные клетки в случаях повышенной аллергической чувствительности у сенсибилизированных и несенсибилизированных индивидов.

Респираторная аллергия

Механизмы

Химическая респираторная аллергия представляет собой иммунологически опосредованную реакцию в дыхательных путях, характеризующуюся множеством симптомов, включая ринит и астму. Считается, что сенсибилизация происходит путем вдыхания, однако теоретически она может являться результатом воздействия через другие пути, в частности через кожный контакт.

Респираторные реакции у сенсибилизированного ранее лица выявляются после воздействия аллергенов путем вдыхания. По аналогии с респираторными аллергическими реакциями, вызванными белками, аллергические реакции на химические вещества в дыхательных путях считаются связанными с конкретным антителом класса IgE. Однако и другие иммунологические эффекторные механизмы могут играть такую же или даже еще более важную роль.

Участники совещания сосредоточили свое внимание на патологии повышенной аллергической чувствительности применительно к дыхательной системе. Предметом особого внимания стали, наряду с общими аспектами, такие заболевания, как ринит, астма и пневмонийная аллергия. Особое внимание было уделено взаимосвязям "структура - деятельность".

Клинические и эпидемиологические аспекты

Кроме того, участники совещания рассмотрели клинические и эпидемиологические аспекты аллергических и характеризующихся повышенной чувствительностью реакций дыхательных путей на химические вещества. Было дано

описание ринита, астмы и аллергического пневмонита/аллергического альвеолита (АП/АА). Довольно подробно было обсуждено воздействие на дыхательные пути загрязняющих веществ внутри помещений и вне их, включая воздействие таких веществ, как озон (O_3), двуокись серы (SO_2), двуокись азота (NO_2), полностью взвешенные частицы (ПВЧ), дым сигарет и формальдегид. Не действуя непосредственно как химические аллергены, эти вещества могут оказать глубокое воздействие на сенсибилизацию и аллергические реакции дыхательных путей на воздействие химических веществ. Кроме того, участники совещания рассмотрели респираторные эффекты воздействия на производстве таких веществ, как изоциановый эфир, эпоксидные смолы/полимеры, канифоль, органическая и неорганическая пыль, платина и другие соли металлов.

Участники совещания попытались оценить масштабы и распространенность различных респираторных аллергических реакций, используя имеющиеся опубликованные исследования и данные медицинской статистики. И, наконец, была рассмотрена также спорная и дебатируемая проблема множественной химической чувствительности. Участники пришли к заключению о нехватке научных данных, которые бы позволяли провести связь между появлением повышенной чувствительности и конкретными воздействующими веществами.

Диагноз и лечение

Участники рассмотрели стандартные методы оценки степени тяжести ринита, астмы и АП/АА, а также соответствующей медицинской терапии для освобождения от симптомов и предупреждения долгосрочного ущерба для органов дыхания. Они обсудили также роль и место метода провокационных проб и других, носящих более инвазивный характер, экспериментальных методов оценки воспаления легких и ущерба, с обеспечением понимания их значимости в исследованиях. Предупреждение воздействия и использование противовоспалительных видов лечения имеют решающее значение как против астмы, так и против АП/АА. Противовоспалительная терапия полезна при обоих заболеваниях, хотя ущерб, причиненный при синдроме АП/АА, полностью

ликвидировать удается редко. Особую диагностическую и исследовательскую ценность имеет контрольно-выборочный надзор.

Воздействие и взаимосвязи "доза - реакция"

Есть два аспекта во взаимосвязях между воздействием и реакцией "доза - реакция". Во-первых, взаимосвязи "доза - реакция" между сенсибилизацией и вызыванием респираторных реакций у сенсибилизированных людей могут обнаруживать широкий диапазон различий. Более того, может варьировать и концентрация, необходимая для эффективной сенсибилизации по различным каналам. Во-вторых, вызывание и появление повышенной респираторной чувствительности и концентраций требуемых химических аллергенов могут значительно различаться вследствие ряда факторов, включая присутствие в окружающей среде загрязнителей (раздражающие газы) или других изменяющих характер реакций агентов (таких как вирусы или курение).

Прогностическое тестирование и профилактические меры

Респираторные аллергены и химические вещества вызывают значительную озабоченность в промышленности, так как воздействию могут подвергнуться значительные количества работающих. Примечательно, что число химических веществ, о которых известно, что они могут вызывать проблемы и сложности, является ограниченным. Тем не менее прогностическое тестирование имеет существенное значение для обеспечения надлежащей системы защиты и гигиены окружающей среды. К числу использовавшихся методов и подходов относятся: исследования структурных аспектов и деятельности, а также оценка связывания *in vitro* химически активных веществ с белками и воздействие *in vivo* с измерением серологических конечных моментов, патологической гистологии и приступов астмы (включая измерения повышенной восприимчивости и реактивности дыхательных путей). В некоторых методах исходят из предположения, что знания механизмов реагирования сосредоточены в конечных точках (как, например, в случае связывания белка и измерения титра антител). Оценка *in vitro* может дать

ценную информацию, с уменьшением использования животных при ее применении. При всех методах, однако, требуется их утверждение с использованием положительного и отрицательного контроля.

Любое химическое вещество требует в обращении с ним уделения должного внимания потенциальному аллергенному воздействию. Участники обсудили приоритетные задачи профилактики астмы профессионального происхождения. Они разделили профилактические меры на первичные, вторичные и третичные. При первичной профилактике главный упор делается на борьбу с воздействием, могущим вызвать астму. Вторичная профилактика означает выявление на достаточно ранней стадии с целью сведения к минимуму причиняемого ущерба и инвалидности. При третичной профилактике во главу угла ставится обеспечение надлежащего медицинского лечения больных, страдающих астмой, во избежание осложнений. Важным средством, дающим ориентацию на принятие надлежащих профилактических мер, являются программа эпиднадзора, а также другие виды эпидемиологических исследований.

Кожная аллергия

Механизмы

Проведенные в последнее время экстенсивные исследования привели к выявлению основных иммунологических механизмов повышенной аллергической контактной чувствительности. При этом были выявлены основные связанные с аллергическими проявлениями виды клеток и медиаторы. Началось понимание того, каким образом Т-лимфоциты узнают различные аллергены и как эти, а также другие воспалительные клетки взаимодействуют, вызывая воспаление. Этот быстрый прогресс находится в резком противоречии с медленностью сдвигов в деле выявления механизмов, регулирующих клеточный иммунитет, включая повышенную аллергическую контактную чувствительность (ПАКЧ). Все еще спорными остаются действия регуляторных Т-лимфоцитов (клеток-подавителей), и до настоящего времени не определен общий метод постоянной десенсибилизации.

Молекулы, способные взаимодействовать с иммунокомпетентными клетками, а также медиаторами, становятся весьма обнадеживающими "мишенями" для противовоспалительных лекарственных препаратов, некоторые из которых уже применяются при клинических испытаниях.

Клинические и эпидемиологические аспекты

Кожа - это орган, участвующий во множестве реакций, связанных с повышенной чувствительностью, и не все патологические механизмы ее установлены с достаточной четкостью и ясностью. К числу наиболее распространенных кожных заболеваний, при которых играют свою роль аллергические или возможные аллергические реакции, относятся: аллергический контактный дерматит, включая фотоаллергические реакции, ангионевротический отек и анафилаксию, атопический дерматит (эндогенная экзема) и определенные поражения стенок кровеносных сосудов (аллергический васкулит, прогрессирующая пигментная пурпура).

Аллергический контактный дерматит представляет собой серьезную проблему здравоохранения во многих промышленно развитых странах. Эпидемиологические исследования населения в целом, проводившиеся в некоторых европейских странах, свидетельствуют о распространенности, составляющей примерно 10% экземы или дерматита. При этом на контактную сенсибилизацию приходится 15 или 20%, так как не все сенсибилизированные индивиды страдают дерматитом. Считается, что в любой период времени 2-4% населения могут страдать активным аллергическим контактным дерматитом. На контактный дерматит приходится примерно треть всех случаев профессиональных заболеваний. Аллергический контактный дерматит может иметь весьма тяжелые последствия. Аллергические заболевания зачастую начинаются в ранний период жизни и становятся хроническими, в результате чего период нездоровья может растянуться на годы.

Болезнь вызывается Т-клеточной аллергией на широкий диапазон веществ (таких как металлы, резиносодержащие химические вещества, профессионально-производственные вещества и материалы, косметические средства и т.д.) и проявляется по-разному. В некоторых случаях заболевание

может быть вызвано пероральным попаданием соответствующего контактного аллергена (системный контактный дерматит).

Существует подгруппа контактного дерматита, вызываемая повышенной чувствительностью к действию света, при которой комбинированное воздействие химического вещества и ультрафиолетового (УФ) излучения (УФИ) вызывает сенсибилизацию и заболевания. К аллергическим реакциям немедленного типа относятся: крапивница, ангионевротический отек (гигантская крапивница или отек Квинке) и анафилаксия. Эти реакции являются в большинстве своем IgE-опосредованными, но некоторые из них зависят от неиммунологических механизмов (псевдоаллергические реакции). Наиболее распространенными сенсибилизирующими агентами являются лекарственные препараты и пищевые добавки. По данным эпидемиологических исследований, в целом среди населения на псевдоаллергические реакции приходится 1-3%.

Атопическая экзема представляет собой кожное заболевание, ассоциируемое со значительным производством IgE. Эта IgE-опосредованная повышенная чувствительность обнаружена у многих пациентов с аллергическими реакциями, например на воздушные или пищевые аллергены. Значительное обострение заболеваний, связанных с экзематозными поражениями кожи, наблюдалось иногда после перорального провоцирования с использованием пищевых добавок. Во многих странах распространенность атопической экземы повысилась, по-видимому, до 10-15% за последние десятилетия. Причины этого неясны, и в настоящее время исследуется вопрос возможного влияния таких загрязняющих окружающую среду факторов, как табачный дым.

Диагноз и лечение

В ходе обсуждения было подтверждено, что диагностика аллергических заболеваний подразделяется на: анамнез, кожные пробы, пробы *in vitro* и провокационные пробы. Некоторые диагностические процедуры нуждаются в усовершенствовании. Лечебная стратегия включает в себя меры по предупреждению воздействий аллергенов, по противовоспалительной терапии (при которой вещества и

агенты воздействуют на различных стадиях "каскада" аллергической реакции) и оптимальное лечение и уход за кожей.

Лекарственные препараты, эффективность которых доказана применительно к борьбе с клеточно-опосредованными (Т-лимфоциты) состояниями, как, например, отторжение трансплантата жизненно важного органа, должны пройти очень тщательную проверку, прежде чем они могут быть использованы в случаях аллергической контактной гиперчувствительности. В настоящее время меры, направленные на предупреждение повышенной контактной аллергической чувствительности, включая принятие правовых мер, запрет использования определенных материалов или предупреждение контактов с аллергенными материалами, считаются более предпочтительными, чем чисто лечебные меры. Тем временем, однако, в случаях, когда речь идет об аллергенах, которых трудно избежать, требуются, по-видимому, дальнейшие исследования потенциальной значимости и важности обеспечения переносимости до возможной сенсибилизации.

Прогностическое тестирование

Участники совещания рассмотрели прогностическое тестирование *in vivo* в отношении контактных и светоконтактных аллергенов.

Что касается контактных аллергических проб, то в отношении их нормативы Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) включают прогностические методы. Основные изменения в варианте инструкций, принятом в 1992 г., сводятся к следующему: рекомендация лишь двух протоколов (максимизация и проба Бюлера), детальная характеристика методов и договоренность о том, что положительный результат в скрининговой пробе с мышью (LLNA или MEST) может быть окончательным подтверждением аллергенности, сокращая тем самым любую потребность в дополнительных исследованиях на животных.

На вызывание сенсибилизации могут влиять некоторые внешние факторы, такие как животноводство, отбор индукционных концентраций и оценка реакции. Был обсуж-

ден также вопрос применимости к людям результатов, полученных в ходе опытов с морскими свинками.

Прогностические пробы с людьми показали принципиальное соответствие этих исследований с результатами опытов на животных. Лаборанты должны иметь очень высокую профессиональную квалификацию для такого проведения проб, при котором исключалась бы возможность неправильного толкования. Даже самые лучшие прогностические пробы могут не указать аллергическую контактную сенсибилизацию в масштабах небольшого контингента, хотя при рассмотрении достаточно крупного контингента это стало бы очевидным.

До настоящего времени не разработаны светоконтактные аллергические пробы.

Воздействие и взаимосвязи "доза - реакция"

В настоящее время человечеству известны многие миллионы химических веществ и естественного, и антропогенного происхождения. От 1000 до 2000 новых химических веществ синтезируются и вводятся в обращение ежегодно. Химические вещества могут поражать кожу либо путем прямого контакта, либо путем воздействия через взвешенные в воздухе частицы. Воздействие может происходить в профессиональных (на производстве) или в иных условиях. Такая дифференциация имеет весьма важные правовые последствия, однако одни и те же аллергены зачастую встречаются как в домашних условиях, так и в условиях производства. Многие вещества были охарактеризованы как способные вызывать аллергическую контактную сенсибилизацию, однако лишь примерно 100 химических веществ или встречающихся в естественных условиях веществ вызывают, как правило, аллергический контактный дерматит.

Воздействие аллергенов зависит от возраста и может быть подразделено на пять различных видов воздействия: в производственных условиях, при работе на дому, в ходе отдыха, досуга и занятия любимым делом, медикаментозное воздействие, а также в плане воздействия косметических изделий и предметов личного ухода и туалета.

Особенности воздействия различаются в различных географических районах, в зависимости от степени инду-

стриализации, использования и наличия медикаментов и веществ естественного происхождения.

Выявление источников аллергических реакций имеет исключительно важное значение как для первичной, так и вторичной профилактики аллергической контактной сенсибилизации.

Проявление сенсибилизации в результате воздействия химического вещества зависит от многих факторов, важнейшим из которых является концентрированное воздействие химического вещества. Таблицы концентраций, индуцирующих и выявляющих гаптен-концентрации, были составлены для большинства важнейших аллергенов. В целом концентрация для индуцирования сенсибилизации намного превышает минимальную концентрацию, необходимую для выявления сенсибилизации. Генетические факторы являются важными для определения того, развивается ли у того или иного лица аллергическая контактная сенсибилизация после соответствующего воздействия. Другие факторы могут влиять на степень индуцирования и вызывания сенсибилизации, включая область воздействия, повторение его, кожные болезни, возраст, расовые и половые признаки.

Профилактические меры

Профилактика аллергической контактной сенсибилизации важна, потому что она представляет собой общую проблему, вызывающую часто длительный контактный дерматит, и, следовательно, проблемы в профессиональной и социальной жизни. Общее число сенсибилизированных лиц среди населения зависит от степени частоты и интенсивности воздействия. Низким является потенциал воздействия в целом в среде обитания химических веществ, которые могут вызывать аллергическую контактную сенсибилизацию. Опыт показывает, что аллергическую контактную сенсибилизацию можно предупредить, если избегать контактов с известными аллергенами, путем регулирования концентраций воздействия или путем принятия профилактических мер охраны здоровья людей.

Исследования в области дерматологии направлены на предупреждение аллергической контактной сенсибилизации основными аллергенами типа никеля, хроматов, резинооб-

разных химических веществ, презервативов, ароматических веществ и акрилатов. Для составления программ профилактики аллергической контактной сенсибилизации требуются:

а) информация о воздействии химических веществ;

б) прогностическое испытание;

в) проведение диагностических проб и просветительных мер;

г) эпидемиологические исследования и мониторинг для установления приоритетов и оценки результатов мер вмешательства;

д) выявление источников воздействия, вызывающих сенсибилизацию;

е) выявление сенсибилизирующих и выявляющих концентрации аллергенов; и, наконец,

ж) исследования по вопросам вызывания переносимости или десенсибилизации.

Аллергические состояния, влияющие на другие системы органов

Желудочно-кишечная аллергия

Химические вещества с низким молекулярным весом редко вызывают, а то и вообще не вызывают, настоящую аллергическую реакцию в желудочно-кишечном тракте, так как они редко вызывают, а то и вообще не вызывают первичную сенсибилизацию в этом тракте или через него. Большая часть аллергических реакций на вещества с высоким молекулярным весом (включая такие белки, как молоко, яйца и рыба), вызываемых через кишки, происходит в детстве. Сенсибилизация к пыльце через дыхательные пути (сенная лихорадка) может привести к "перекрестной" чувствительности к орехам, фруктам и овощам. Контактные сенсибилизаторы с низким молекулярным весом могут вызывать воспалительные реакции кожи у сенсибилизированных лиц после попадания внутрь организма.

Неаллергические реакции на продукты питания существуют. Для некоторых из них характерны известные меха-

низмы, такие как нехватка фермента, обеспечивающего переваривание лактозы. Причины непереносимости пищевых добавок пока еще не изучены. Реакции непереносимости отмечались после попадания в организм пищевых добавок, таких как определенные краски, консервирующие средства и противоокислители. Хотя механизмы таких реакций пока еще не известны, считается, что они не являются иммунологическими. Чаще всего симптомы на коже или в дыхательных путях вызываются при атопических по своему характеру реакциях. Распространенность непереносимости пищевых добавок была обнаружена у 1-2% обследованной группы детей в Дании. В Соединенном Королевстве намного более низкий показатель распространенности был обнаружен у группы взрослых и детей при различной их идентификации.

Почки

Поскольку химическая чувствительность может быть связана с почками, были обсуждены некоторые причины и механизмы возникающих у людей нефропатий, обусловленных воздействием химических веществ. С этими нефропатиями связано небольшое число промышленных химических веществ и экологических загрязнителей, однако проблема эта все еще изучена очень слабо. Знания по вопросам, касающимся почек, могли бы способствовать пониманию механизмов иммуноопосредованного поражения других систем организма.

Выводы

1. Люди подвергаются воздействию множества химических веществ на работе, дома и через внешнюю среду обитания. Повышенная чувствительность дыхательных путей вызывается лишь ограниченным числом химических веществ, однако они представляют собой серьезную индустриальную проблему. Степень распространенности и сложности этой проблемы все усиливается. Так, например, общая частота смертности от астмы в мире постоянно возрастала. Если смертность от астмы, вызываемой химическими веществами, и не

относится к числу наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения, то химическая респираторная аллергия, ведущая к заболеваемости, потере работы и экономическим потерям, может считаться глобальной тенденцией. Сенсибилизация к химическим веществам может быть следствием воздействия через самые различные пути и каналы.

2. Многие химические вещества вызывают аллергическую контактную сенсибилизацию, но лишь около 100 хи-мических веществ или веществ, встречающихся в природе, вызывают обычно аллергический контактный дерматит. В промышленно развитых странах для 15-20% населения характерна положительная реакция на химические вещества с низким молекулярным весом при диагностических пробах. К числу важнейших кожных сенсибилизаторов относятся металлы (никель, кобальт и хроматы), консервирующие средства (формальдегид и высвобождающие формальдегид вещества), изотиазолиноны, наполнители для изготовления резин, душистые материалы, растительные аллергены, а также производные акрилатов и эпоксинов. Немедленные кожные реакции вызываются чаще всего лекарственными препаратами и пищевыми добавками.

3. Химические вещества с низким молекулярным весом не вызывают аллергической сенсибилизации через желудочно-кишечный тракт. Контактные сенсибилизаторы могут вызвать воспалительные кожные реакции после попадания в организм. Некоторые пищевые добавки могут вызвать псевдоаллергические реакции, главным образом на коже и в дыхательных путях. Механизм этих реакций пока еще не известен.

4. Частота сенсибилизации представляет собой проблему, связанную с воздействием, так как концентрации, вызывающие аллергическую дыхательную или контактную повышенную чувствительность, в 10-100 раз больше минимальной выявляющей концентрации.

5. Концентрации аллергенов, при которых вызывается и выявляется как респираторная, так и кожная аллергия, обнаруживают значительные различия между собой в результате воздействия ряда факторов, которые могут варьировать реакцию, в зависимости, например, от области воздействия, повторения воздействия и наличия загрязнителей в окружающей среде.

6. Программы надзора могут дать информацию о частоте и тенденциях в области аллергических заболеваний. Это полезно при установлении приоритетов для контроля, оценки и профессионального обучения.

7. В прошлом десятилетии было усовершенствовано прогностическое изучение животных на предмет аллергической оценки. Проверка *in vivo* указывает лишь на способности химического вещества вызвать аллергию. О том же, как влияют на сенсибилизацию генетические и другие эндогенные факторы, такие как возраст, полного понимания пока нет. Хотя такие факторы и важны, без всякого сомнения, для вызывания сенсибилизации у людей, частота сенсибилизации является проблемой, связанной с особенностями воздействия. Поэтому фактическая частота аллергической сенсибилизации зависит от распространения химических веществ и особенностей воздействия на уязвимых людей.

8. В последние десять лет значительно усилилось понимание некоторых аспектов химической аллергии. Тем не менее многие неопределенности сохраняются и многое еще предстоит узнать. Дальнейшего уточнения требуют клеточные и молекулярные механизмы, через которые химические вещества вызывают аллергические реакции. Исследования в этой области могут окупиться, обеспечив возможность для разработки и использования усовершенствованных методов клинической диагностики химической аллергии, а также для прогностического выявления и характеристики материалов, могущих вызвать сенсибилизацию. Новые прогностические методы исследования, с упором на испы-

тания *in vitro*, могут свести до минимума необходимость использования животных и число травматических явлений, которыми может сопровождаться такое использование. Необходимо изучение генетических и экологических факторов, влияющих на химическую аллергию.

РЕКОМЕНДАЦИИ[a]

1. Программы, рассчитанные как на специалистов здравоохранения, так и на широкие массы населения, должны обеспечивать информацию о воздействии химических веществ и аллергенов. Такие программы должны обеспечить наличие составленных с учетом самых последних и свежих данных перечней соединений аллергенов, соответствующее этикетирование продукции для указания наличия аллергенных химических веществ и проведение диагностических проб.

2. Программы контрольно-выборочного наблюдения должны использоваться для того, чтобы заострять внимание клиницистов на возможных проблемах и для содействия срочному проведению диагностики, лечения и мер вмешательства.

3. Путем эпидемиологических и токсикологических исследований следует изучать влияние модулирующих факторов (таких как загрязняющие вещества) на концентрации химических веществ, могущих вызвать и выявить респираторную и/или контактную аллергию.

4. Как часть эффективной профилактической работы, следует разработать стратегию и технологию борьбы с профессиональными и непрофессиональными видами воздействия известных аллергенов и их эффективности.

---

[a] По мнению участников, наиболее приоритетными являются рекомендации 1-6.

5. С помощью программ эпиднадзора, включая эпидемиологические обследования, следует проводить оценку частоты заболеваний и тенденций в отношении аллергических заболеваний в различных странах и среди различных контингентов и групп населения, для содействия выявлению факторов риска и для определения приоритетов действий в области общественного здравоохранения.

6. Необходимо проводить исследования для разработки и оценки прогностических проб, отражающих механизмы повышенной дыхательной и кожной аллергической чувствительности (включая светоаллергию). Необходимо уделять большое внимание проведению точной оценки взаимосвязей "доза - реакция" в экспериментальных моделях. Сравнения с данными, касающимися людей, должны способствовать дальнейшему утверждению нынешних прогностических методов, когда используются экспериментальные животные.

7. В порядке вторичной профилактики необходимо провести стандартизацию диагностических реагентов и проб и обеспечить дальнейшее усовершенствование объективных неинвазивных методов оценки состояния пациентов, у которых предполагается наличие аллергии на содержащиеся в окружающей среде химические вещества.

8. Не следует проводить обследования предполагаемых сотрудников и групп, подвергающихся профессиональному сенсибилизирующему воздействию химических веществ на месте работы, так как это не позволит предупредить сенсибилизацию.

9. Характер иммунологических механизмов, приводящих к вызыванию и регулированию химической аллергии (путем сенсибилизации или толерантности), должны характеризоваться более детальным образом. Особую важность при этом имеет исследование того, как химические аллергены представляются иммунной системе,

как она реагирует на них и каким образом различные маршруты воздействия влияют на развитие сенсибилизации.

10. Необходим анализ того, во что обходится (в плане воздействия на людей и финансовых затрат в связи с заболеваниями) воздействие химических аллергенов окружающей среды.

11. Необходимо свести до минимума применение животных при опытах и пробах и особо выделить и акцентировать разработку процедур проб *in vitro*.

12. Необходимо строгое научное рассмотрение новых проблем, связываемых с повышенной чувствительностью, для подтверждения наличия и характера таких синдромов, как множественная химическая чувствительность и псевдоаллергические реакции. Исследования должны также способствовать раннему выявлению новых и неизвестных аллергенов и химических веществ в окружающей среде и в рационе питания.

Приложение 1

РАБОЧИЕ ДОКУМЕНТЫ[a]

Рабочие документы

ICP/PCS 035/6	Hypersensitivity reactions: definitions, basic mechanisms and localizations (Реакции повышенной чувствительности: определения, основные механизмы и локализация), by J. Garssen, R.J. Vandebriel and H. van Loveren
ICP/PCS 035/7	Mechanisms of skin hypersensitivity to chemicals (Механизмы повышенной чувствительности кожи к химическим веществам), by R.J. Scheper and B.M.E. von Blomberg
ICP/PCS 035/8	Predictive testing (Прогностическое обследование), by T. Maurer
ICP/PCS 035/9	Exposures and dose-response relationships (Воздействия и взаимосвязи "доза - реакция"), by M.-A. Flyvholm and T. Menné
ICP/PCS 035/10	Prevention of allergic contact sensitization to chemicals (Предупреждение аллергической контактной повышенной чувствительности к химическим веществам), by T. Menné, M.-A. Flyvholm and H. Maibach
ICP/PCS 035/11	Gastrointestinal allergy (Желудочно-кишечная аллергия), by C. Madsen
ICP/PCS 035/12	Kidney and allergy (Почка и аллергия), by L. Pelletier, B. Bellon and P. Druet
ICP/PCS 035/13	Predictive testing (Прогностическое исследование), by M.H. Karol
ICP/PCS 035/14	Mechanisms of chemical respiratory allergy (Механизмы химической респираторной аллергии), by I. Kimber

[a] Экземпляры документов можно получить в Отделении токсикологии и безопасности пищевых продуктов Европейского регионального бюро ВОЗ по адресу: 8 Scherfigsvej, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark.

ICP/PCS 035/15	Respiratory allergy: clinical and epidemiological aspects (Респираторная аллергия: клинические и эпидемиологические аспекты), by L. Rossenwasser
ICP/PCS 035/16	Respiratory allergy: diagnosis and treatment (Респираторная аллергия: диагноз и лечение), by L. Rossenwasser
ICP/PCS 035/17	Skin allergy: clinical and epidemiological aspects (Кожная аллергия: клинические и эпидемиологические аспекты), by J. Ring
ICP/PCS 035/18	Skin allergy: diagnosis and treatment (Кожная аллергия: диагноз и лечение), by J. Ring
ICP/PCS 035/19	Preventing occupational asthma (Профилактика профессиональной астмы), by K. Venables.

Приложение 2

СПИСОК УЧАСТНИКОВ

Временные консультанты

Professor Vladimir Bencko
Head, Institute of Hygiene, the First Medical Faculty, Charles University, Prague, Czechoslovakia

Professor Heidrun Behrendt
Medical Institute of Environmental Hygiene, Düsseldorf, Federal Republic of Germany

Professor A.D. Dayan
D.H. Department of Toxicology, St. Bartholomew's Hospital Medical College, St. Bartholomew's Centre for Research. London, United Kingdom

Professor Leonardo Fabbri
Pulmonary Diseases, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Dr Mari-Ann Flyvholm
Danish National Institute of Occupational Health, Copenhagen, Denmark

Dr J. Gergely
Department of Immunology, University of L. Eötvös, Göd, Hungary

Professor Meryl H. Karol
Department of Environmental and Occupational Health, University of Pittsburgh, PA, USA

Dr Ian Kimber[a]
Section Head, Cell and Molecular Biology, ICI Central Toxicology Laboratory, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom

Dr H. van Loveren
National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, Netherlands

---

[a] Он представлял также Европейский центр химической промышленности, экологии и токсикологии (ECETOC).

Dr Charlotte Madsen
Institute of Toxicology, National Food Agency, Søborg, Denmark

Dr T. Maurer
Ciba-Geigy Ltd., Preclinical Safety, Basel, Switzerland

Professor Torkil Menné
Department of Dermatology, Gentofte Hospital, Hellerup, Denmark

Dr Lucette Pelletier
INSERM U 28, Hôpital Broussais, Paris, France

Professor Dr J. Ring
Universität Hamburg, Universitдts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg, Federal Republic of Germany

Dr R.J. Scheper
VU/University Hospital, Pathological Institute, Amsterdam, Netherlands

Dr Katherine Venables
Senior Lecturer and Honorary Consultant Physician, National Heart and Lung Institute, Department of Occupational and Environmental Medicine, London, United Kingdom

Dr J.G. Vos
Basic Health Research Division, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), Bilthoven, Netherlands

Представители других организаций

Комиссия европейских сообществ (КЕС)

Dr G. Aresini
Health and Safety Directorate, Commission of the European Communities, Luxembourg

Международный биологический институт (ILSI)

Dr Lanny Rosenwasser
National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, Denver, CO, USA

Всемирная организация здравоохранения

Европейское региональное бюро

Г-жа Yvonne Hoogland
Секретарь, Европейский центр по гигиене окружающей среды и здоровью, Билтховенское отделение, Нидерланды

Д-р Dinko Kello
Региональный советник, Токсикология и безопасность продуктов питания

Г-жа Lena Klos
Секретарь, Токсикология и безопасность продуктов питания

Д-р Maged Younes
Токсиколог, Европейский центр по гигиене окружающей среды и здоровью, Билтховенское отделение, Нидерланды

Штаб-квартира ВОЗ

Д-р E. Smith
Медицинский специалист, Международная программа по химической безопасности