

Ewa Nowakowska-Świrta
Marta Wiszniewska
Jolanta Walusiak-Skorupa

OCENA NADREAKTYWNOŚCI OSKRZELI I JEJ ZASTOSOWANIE W DIAGNOSTYCE ASTMY ZWIĄZANEJ Z PRACĄ

THE USEFULNESS OF BRONCHIAL CHALLENGE TESTS
IN THE DIAGNOSIS OF OCCUPATIONAL ASTHMA

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego / Department of Occupational Diseases and Environmental Health

STRESZCZENIE

Nadreaktywność oskrzeli (bronchial hyperresponsiveness – BHR) to osobnicza zdolność do ich reakcji skurczowej na różne bodźce swoiste i nieswoiste, które u zdrowej osoby nie wywołują takiej odpowiedzi. Nadreaktywność oskrzeli jest jedną z cech charakterystycznych astmy. Stopień nadreaktywności oskrzeli jest różny u osób z tą chorobą i koreluje z jej ciężkością (im cięższy przebieg astmy, tym większa nadreaktywność oskrzeli). Do wykrywania i pomiaru BHR służą wziewne testy prowokacyjne, w których wykorzystuje się czynniki fizyczne i chemiczne. Testy te podzielono – w zależności od ich mechanizmu działania – na bezpośrednie i pośrednie. Testy bezpośrednie są niezwykle czułe i mają zastosowanie głównie w diagnostyce wykluczającej astmę. Prowokacje z czynnikami pośrednimi są natomiast mniej precyzyjne, ale bardziej swoiste w porównaniu z testami bezpośrednimi. Wykorzystuje się je przede wszystkim do potwierdzenia rozpoznania astmy i lepszego wnioskowania o zmianach zapalnych u chorego. Testy nadreaktywności oskrzeli odgrywają ważną rolę w medycynie pracy. W określonych przypadkach powinny być wykonywane podczas badań wstępnych pracowników przed ich zatrudnieniem, w trakcie badań okresowych, w diagnostyce i monitorowaniu astmy zawodowej oraz astmy nasilającej się w pracy. W artykule opisano wybrane oskrzelowe testy prowokacyjne oraz ich zastosowanie w diagnostyce astmy związanej z pracą. Med. Pr. 2018;69(4):457–471

Słowa kluczowe: astma, nadreaktywność oskrzeli, oskrzelowe testy prowokacyjne, zapalenie w drogach oddechowych, alergia zawodowa, medycyna pracy

ABSTRACT

Bronchial hyperresponsiveness (BHR) is the individual ability to respond with bronchoconstriction to a variety of specific and nonspecific stimuli which do not cause these symptoms among healthy subjects. Bronchial hyperresponsiveness is one of the hallmark features of asthma. The degree of bronchial hyperresponsiveness is variable among individuals with asthma and may correlate to its severity (the more severe asthma the higher bronchial hyperreactivity). Bronchial hyperresponsiveness is evaluated by performing bronchial provocation test (BPT). Provocation tests are classified – according to their mechanisms – into direct and indirect tests. Direct challenge tests are highly sensitive and they are used primarily to rule out asthma. In contrast, provocation tests with indirect stimuli are less sensitive but more specific to the direct tests; they are used generally to confirm the diagnosis of asthma and they allow for more accurate conclusions about inflammatory lesions in the case of a patient. Bronchial provocation tests play a significant role in occupational medicine. They are particularly relevant to be performed prior to employment, during periodic examinations, and to diagnose and monitor both occupational asthma and work-related asthma. This article presents selected bronchial provocation tests and their usefulness in the diagnosis of occupational asthma. Med Pr 2018;69(4):457–471

Key words: asthma, bronchial hyperreactivity, bronchial challenge test, airway inflammation, occupational allergy, occupational medicine

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Ewa Nowakowska-Świrta, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź,
e-mail: Ewa.Nowakowska-Swirta@imp.lodz.pl.
Nadesłano: 28 listopada 2017, zatwierdzono: 20 lutego 2018

WSTĘP

Nadreaktywność oskrzeli (bronchial hyperresponsiveness – BHR) jest to osobnicze występowanie ich nadmiernego skurczu pod wpływem różnych bodźców, które u osoby zdrowej nie wywołują takiej reakcji [1–3].

W reakcji tej biorą udział mięśnie gładkie oskrzeli, gruczoły wydzielnicze, błona śluzowa z nabłonkiem, komórki uwalniające markery zapalenia i cytokiny oraz naczynia krwionośne. Mechanizm powstawania BHR jest odmienny w różnych stanach chorobowych. Nadreaktywność oskrzeli jest związana z procesami zarówno

zapalnymi – toczącymi się w drogach oddechowych, jak i naprawczymi, które są częściowo odwracalne pod wpływem leczenia [1,3].

Do wykrywania i pomiaru BHR służą wziewne testy prowokacyjne, w których są wykorzystywane czynniki fizyczne i chemiczne. Oskrzelowe testy prowokacyjne oceniające BHR znalazły zastosowanie w diagnostyce chorób układu oddechowego związanych z pracą, przede wszystkim w badaniu astmy oskrzelowej, monitorowaniu jej przebiegu, i w orzecznictwie [4].

Celem pracy była ocena przydatności wybranych testów w badaniu nadreaktywności oskrzeli, które znajdują zastosowanie w diagnostyce astmy związanej z pracą.

METODY PRZEGLĄDU

W niniejszej pracy dokonano przeglądu literatury medycznej dotyczącej wykorzystania testów oceniających BHR w diagnostyce chorób układu oddechowego ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki zawodowej astmy oskrzelowej. Opisano wskazania i przeciwwskazania do przeprowadzania tych badań. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: astma (asthma), nadreaktywność oskrzeli (bronchial hyperreactivity), oskrzelowe testy prowokacyjne (bronchial challenge test), zapalenie w drogach oddechowych (airway inflammation), alergia zawodowa (occupational allergy) i medycyna pracy (occupational medicine). Przeglądu piśmiennictwa dokonano z wykorzystaniem baz danych: Ebsco, Pub-Med, OvidSP i Elsevier za okres 1992–2017.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Termin „nadreaktywność oskrzeli” oznacza zwiększoną skłonność dróg oddechowych do skurczu pod wpływem działania różnych czynników immunologicznych i nieimmunologicznych. Jeśli BHR jest wywołana czynnikami pierwszymi z wymienionych (alergenami), to określa się ją jako nadreaktywność swoistą. Występuje ona u osób uczulonych na dany alergen. Nadreaktywność nieswoista ujawnia się pod wpływem działania czynników fizycznych, chemicznych i farmakologicznych [3].

Nadreaktywność oskrzeli występuje głównie u chorych na astmę oskrzelową, jej obecność wykazano u wszystkich pacjentów z aktywną postacią tej choroby [3]. Wynik dodatni testu oceniającego BHR potwierdza rozpoznanie astmy oskrzelowej, zwłaszcza u osób, u których występują jej objawy kliniczne, mimo ujemnego testu odwracalności skurczu oskrzeli i prawidłowych wskaźników wentylacji płuc w badaniu spirometrycznym. Dodatkowo

stopień BHR koreluje z ciężkością przebiegu astmy – im mniejsza kontrola schorzenia, tym jest on większy [1].

Nadreaktywność oskrzeli uważana jest za jeden z czynników ryzyka rozwoju chorób o podłożu zarówno alergicznym, jak i niealergicznym. Sama w sobie nie jest uznawana za jednostkę chorobową, a jedynie za stan organizmu, który towarzyszy innym schorzeniom [5]. Według Cockcrofta i wsp. BHR występuje u ok. 4–5% populacji ogólnej bez objawów klinicznych astmy oskrzelowej [5]. Poza obecnością w astmie oskrzelowej BHR stwierdza się również w przebiegu zapalenia zatok obocznych nosa, alergicznego nieżyty nosa, sarkoidozy, mukowiscydozy, infekcji bakteryjnych i wirusowych układu oddechowego, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych oraz rozstrzenia oskrzeli. Obserwuje się ją także w chorobie refluksowej przełyku, niewydolności krążenia, zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności i AIDS [6]. Na rozwój BHR wpływają wiek, płeć, palenie tytoniu i czynność wentylacyjna płuc. Częstość występowania BHR wzrasta z wiekiem osób z populacji ogólnej. Spowodowane jest to fizjologicznymi zmianami układu oddechowego (pogorszenie czynności płuc), współistniejącymi chorobami wieku podeszłego, długotrwałym narażeniem na dym tytoniowy i udokumentowanym występowaniem atopii. Większe prawdopodobieństwo rozwoju BHR stwierdza się u kobiet, co jest związane z mniejszą pojemnością płuc i gospodarką hormonalną [7].

Nadreaktywność oskrzeli może się zmieniać pod wpływem różnych czynników. Według danych literaturowych po ekspozycji na alergeny i w wyniku wirusowych chorób układu oddechowego często obserwuje się dość znaczny wzrost BHR. Nadreaktywność oskrzeli wywołana ekspozycją na alergen zwykle ustępuje w ciągu kilku dni do 2 tygodni, spowodowana infekcją układu oddechowego może utrzymywać się do 6–8 tygodni, natomiast w alergii zawodowej może być obecna przez nawet wiele miesięcy po zakończeniu ekspozycji. Istnieją badania, w których zaobserwowano wzrost BHR po 10 dniach od zakażenia rynowirusem i pojawienia się pierwszych objawów choroby, przy czym sytuacja ta występowała głównie u pacjentów z udokumentowaną atopią [9].

Stopień BHR ocenia się, wykonując próby prowokacyjne bezpośrednio i pośrednio [2,9–11]. Pierwsze doniesienia na temat oceny nadreaktywności oskrzelowej pochodzą z 1947 r. Curry [12] opisał wtedy wzrost BHR po inhalacji histaminy i acetylocholiny u chorych na astmę oskrzelową. Odpowiedź ze strony

dróg oddechowych oceniano za pomocą wskaźnika pojemności życiowej (vital capacity – VC). W tym samym czasie Tiffeneau i Pinelli [13] zaobserwowali zmiany, jakie zachodzą w drogach oddechowych pod wpływem działania histaminy i metacholiny, oraz zmierzili objętość wydychanego powietrza w czasie 1. s natężonego wydechu (forced expiratory volume in 1 s – FEV₁). Ponadto określili wartość PC₂₀, tj. stężenia czynnika prowokującego powodującego spadek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) o 20% w stosunku do wartości wyjściowej [13].

Obecnie najczęściej stosowanymi środkami farmakologicznymi w testach prowokacji nieswoistej są metacholina i histamina [3]. Metacholina jest syntetyczną pochodną acetylocholino, która bezpośrednio pobudza receptory muskarynowe M₃ mięśni gładkich oskrzeli, powodując ich skurcz i zwiększone wydzielanie śluzu. Czas działania metacholiny w organizmie ludzkim wynosi około 45 min. Określona wartość PC₂₀ jest obliczonym stężeniem metacholiny obniżającym wartości wskaźnika FEV₁ o 20%, natomiast PD₂₀ to dawka metacholiny obniżająca FEV₁ o 20%. O wielkości BHR świadczy stężenie metacholiny PC₂₀ lub dawka prowokacyjna metacholiny PD₂₀ (tab. 1) [1,6].

Wybrane testy nadreaktywności oskrzeli stosowane w diagnostyce chorób układu oddechowego

Ogólna zasada testu prowokacyjnego oceniającego BHR polega na ekspozycji na czynnik prowokujący i badaniu odpowiedzi ze strony oskrzeli. W testach swoistych obturacja jest wynikiem bezpośredniego pobudzenia receptorów znajdujących się we włóknach mięśni gład-

kich oskrzeli, podczas gdy w testach prowokacyjnych pośrednich działanie bodźców polega na uruchomieniu wielu mechanizmów komórkowych lub nerwowych, które pośrednio prowadzą do skurczu oskrzeli [6]. Testy prowokacyjne wskazują zarówno na stopień BHR, jak również na rodzaj odpowiedzi (wczesna czy późna). W tabeli 2. przedstawiono podział czynników prowokujących stosowanych do oceny BHR.

Testy BHR, w których wykorzystywane są bodźce bezpośrednie, to niezwykle czułe badania służące głównie wykluczeniu astmy. Z kolei prowokacje z czynnikami pośrednimi, mniej czułe, ale bardziej swoiste w porównaniu z testami bezpośrednimi, są wykorzystywane przede wszystkim do potwierdzenia rozpoznania astmy oskrzelowej [9,14,15]. Dane literaturowe wskazują, że wynik dodatni testu pośredniego oceniającego BHR silnie koreluje z aktywnym stanem zapalnym tocącym się w drogach oddechowych, liczbą eozynofików w płwocinie indukowanej oraz stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) [16,17].

Dotychczas opisano kilkanaście różnych testów prowokacyjnych pośrednich i bezpośrednich, w zależności od rodzaju czynnika prowokującego. Z powodu różnorodności procedur i bodźców prowokujących do dobrze udokumentowanych, najczęściej stosowanych, wystandaryzowanych oraz zaaprobowanych i zalecanych w diagnostyce astmy oskrzelowej przez Europejskie Towarzystwo Oddechowe (European Respiratory Society – ERS), Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (American Thoracic Society – ATS) i Światową Inicjatywę na Rzecz Astmy (Global Initiative for Asthma – GINA) należą próba prowokacyjna

Tabela 1. Nasilenie reaktywności oskrzeli w zależności od stężenia (PC₂₀ mg/ml) lub dawki (PD₂₀ μmol (μg)) metacholiny powodujących spadek wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (forced expiratory volume in 1 s – FEV₁) o 20% oraz dawki (PD₁₅ mg) mannitolu powodującej spadek wartości FEV₁ o 15%

Table 1. Severity of bronchial hyperresponsiveness depending on the concentration (PC₂₀ mg/ml) or the dose (PD₂₀ μmol (μg)) of methacholine which causes 20% decrease in forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) and the dose (PD₁₅ mg) of mannitol which causes 15% decrease in FEV₁

Nadreaktywność oskrzeli Bronchial hyperresponsiveness	Metacholina Methacholine	Mannitol	
	PC ₂₀ [mg/ml]	PD ₂₀ [μmol (μg)]	PD ₁₅ [mg]
Znaczna (ciężka) / Marked (severe)	< 0.25	< 0.03 (< 6)	≤ 35
Umiarkowana / Moderate	0.25–1	0.03–0.13 (6–25)	≤ 155
Łagodna / Mild	1–4	0.13–0.5 (25–100)	≥ 155
Wartość graniczna / Borderline	4–16	0.5–2.0 (100–400)	nie określono / not defined
Wynik ujemny / Normal	> 16	> 2.0 (> 400)	> 635

Na podstawie / Based on: Coates A.L. i wsp. / et al.: ERS technical standard on bronchial challenge testing: General considerations and performance of methacholine challenge tests [1], Crapo R.O. i wsp. / et al.: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. The official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors [6], Anderson S.D.: „Indirect” challenges from science to clinical practice [33].

Tabela 2. Bezpośrednie i pośrednie bodźce prowokujące stosowane w testach prowokacyjnych do oceny nadreaktywności oskrzeli
Table 2. Direct and indirect stimuli used for bronchial challenge test

bepośrednie direct	Bodźce prowokujące Challenged stimuli	pośrednie indirect
Metacholina / Metacholine	Wysiłek fizyczny / Exercise	
Histamina / Histamine	Hipertoniczne roztwory soli NaCl / Hypertonic saline solutions NaCl	
Acetylocholina / Acetylcholine	Hiperwentylacja zimnym i/lub suchym powietrzem / Hyperpnoea of cold and/or dry air	
Karbachol / Carbachol	Mannitol	
Prostaglandyna / Prostaglandin	Bradykininy / Bradykinins	
Leukotrieny / Leukotriens	Adenozyna monofosforanowa (AMP) / Adenosine monophosphate (AMP)	
	Propranolol	
	Tachykininy / Tachykinins	
	Endotoksyna (LPS) / Endotoxin (LPS)	

Na podstawie / Based on: Cockcroft D. i wsp. / et al.: Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma [2], Anderson S.D.: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance [10], Perpiñá Tordera M.: Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma [11], Anderson S.D.: „Indirect” challenges from science to clinical practice [33].

z metacholiną oraz test wysiłkowy [3,6,9]. Do przeprowadzenia tych badań konieczny jest specjalistyczny sprzęt i wystandaryzowane warunki laboratoryjne. Każdorazowo przed wykonaniem procedury należy indywidualnie określić wskazania i przeciwwskazania do wykonywania testów nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (tab. 3).

Testy prowokacyjne bezpośrednie Test prowokacji bezpośredniej z metacholiną (Methacholine challenge test – MCT)

W diagnostyce alergologicznej znajdują zastosowanie 2 wystandaryzowane metody z metacholiną – metoda 2 minut swobodnego oddychania i metoda 5 wdechów przy użyciu dozymetru. Obie zostały zaakceptowane i dokładnie opisane przez ATS w 1999 r. [6].

Istnieją doniesienia, w których oceniono te 2 metody i wykazano różnice w uzyskanych wynikach [18,19]. W metodzie dozymetrycznej 5 wdechów obserwowano większe wartości stężenia metacholiny powodującej spadek FEV_1 o 20% niż przy użyciu metody 2 minut swobodnego oddychania [18,19]. Ponadto różnica ta była większa u osób z łagodną BHR niż u pacjentów z nadreaktywnością od umiarkowanej do ciężkiej. Przyczyną takiego stanu rzeczy może być to, że podczas swobodnego oddychania pacjent aspiruje większe ilości metacholiny niż w metodzie dozymetrycznej 5 wdechów, stąd większa odpowiedź i nadreaktywność oskrzeli. Badacze sformułowali wniosek, że na

podstawie ujemnego wyniku testu z metacholiną metodą 5 wdechów nie można całkowicie wykluczyć astmy oskrzelowej [19,20].

W ostatnich latach wprowadzono do diagnostyki metodę dozymetryczną z systemem APS (Aerosol Provocations System), która polega na wdychaniu odpowiednich stężeń metacholiny dozowanych przez specjalny nebulizator APS [11,21]. Przyjmuje się, że metoda wykorzystująca system APS jest dokładniejsza niż pozostałe, ponieważ pozwala uniknąć błędów związanych ze swobodnym oddychaniem i przygotowywaniem różnych rozcieńczeń metacholiny. Wraz z rozwojem techniki medycznej i wprowadzeniem na rynek nowych aparatów dozymetrycznych, nebulizerów, Europejskie Towarzystwo Oddechowe przy aprobacie ATS w 2017 r. wydało raport, w którym przedstawiono nowe wytyczne dotyczące przeprowadzania testu nadreaktywności oskrzeli z metacholiną i interpretacji uzyskanych wyników. Zdaniem autorów wynik testu z metacholiną należy interpretować na podstawie wyliczonej dawki metacholiny PD_{20} ze względu na różnorodność stosowanych procedur i/lub dozometrów czy nebulizatorów użytych w testach prowokacyjnych [1].

Według danych literaturowych próby prowokacyjne z metacholiną charakteryzują się wysoką czułością, ale mniejszą swoistością [1,5]. Dodatnia wartość predykcyjna jest tym większa, im mniejsza wartość PC_{20} [9]. Wynik ujemny próby wyklucza astmę u chorego, jednak u osób z astmą dobrze leczoną/kontrolowaną, systematycznie

Tabela 3. Wskazania i przeciwwskazania do wykonywania testu nieswoistej nadreaktywności oskrzeli
Table 3. Indications and contraindications for performing the bronchial challenge test

Wskazania Indications	Przeciwwskazania Contraindications
Diagnostyka astmy oskrzelowej (rozpoznawanie/wykluczenie) / Diagnosis of asthma (identify/rule-out)	Zaburzenia wentylacji o typie obturacji [$FEV_1 < 60\%$ (dorośli lub dzieci) lub $< 1,5\text{ l}$ (dorośli)] / Airflow limitation ($FEV_1 < 60\%$ predicted [adults or children] or $< 1.5\text{ L}$ [adults])
Ocena stopnia ciężkości astmy / Assessment of severity of asthma	Zaburzenia wentylacji $FEV_1 < 75\%$ (dorośli lub dzieci) test wysiłkowy lub izokapniczna hiperwentylacja suchym powietrzem / $FEV_1 < 75\%$ predicted (adults or children) for exercise or eucapnic voluntary hyperpnoea challenge
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia astmy / Used for monitoring the therapeutic response and degree of control of treatment	Brak możliwości wykonania akceptowalnych i powtarzalnych spirometrii podczas badania / Inability to perform acceptable and repeatable spirometry manoeuvres throughout the test procedure
Badania epidemiologiczne / Epidemiological studies	Zaburzenia rytmu serca / Cardiac arrhythmias
Badania przed podjęciem pracy / Pre-employment tests	Zawał serca lub udar mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy / Myocardial infarction or stroke in last 3 months
Diagnostyka chorób zawodowych układu oddechowego / The diagnosis of occupational respiratory diseases	Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, skurczowe $> 200\text{ mm Hg}$, rozkurczowe $> 100\text{ mm Hg}$ / Uncontrolled hypertension, systolic BP $> 200\text{ mm Hg}$ or diastolic BP $> 100\text{ mm Hg}$
Badania kliniczne / Clinical trials	Tętniak aorty / Aortic aneurysm Niestabilna padaczka / Unstable epilepsy Operacja okulistyczna w ostatnim czasie lub ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego / Recent eye surgery or intracranial pressure elevation risk Przyjmowanie inhibitorów cholinesterazy / Current use of cholinesterase inhibitor medication Brak współpracy z pacjentem podczas przeprowadzania testu, inhalowania czynnika prowokującego, trudności uniemożliwiające przeprowadzenie badania na bieżni lub rowerze; zwłaszcza u małych dzieci lub osób w wieku podeszłym / Inability to perform any of the testing manoeuvres, such as inhaling the challenge agent consistently or difficulty with exercise on treadmill or bike; most commonly in young children or elderly patients Cięża lub karmienie piersią / Pregnancy or breastfeeding Zaostrzenie astmy wg kryteriów GINA / Exacerbation of asthma according to GINA criteria

Na podstawie / Based on: Coates A.L. i wsp. / et al.: ERS technical standard on bronchial challenge testing: General considerations and performance of methacholine challenge tests [1], Crapo R.O. i wsp. / et al.: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. The official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors [6], Perpiñá Tordera M.: Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma [11].

przyjmujących wziewne glikokortykosteroidy często w trakcie leczenia można uzyskać wynik ujemny testu oceniającego BHR. Z innej strony, wyniki fałszywie dodatnie spotyka się u osób z alergicznym nieżytem nosa, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, rozstrzeni oskrzeli i mukowiscydozą, dlatego nie jest możliwe pewne rozpoznanie astmy oskrzelowej jedynie na podstawie dodatniego testu nadreaktywności oskrzeli. Według danych z piśmiennictwa u chorych z całorocznym nieżytem nosa obserwowano większą BHR niż u chorych na sezonowy nieżyt nosa, u których nadreaktywność oskrzeli ujawniała się tylko podczas sezonu pylenia [22].

Testy prowokacyjne pośrednie

Spośród metod wykorzystujących bodźce pośrednie najczęściej używaną i wystandaryzowaną metodą służącą do oceny obturacji oskrzeli jest test wysiłkowy, który przeprowadza się na ruchomej bieżni lub cykloergometrze w wystandaryzowanych warunkach laboratoryjnych [6]. Ze względu na koszty i dostępność specjalistycznej aparatury zapewniającej właściwe, standardowe warunki podejmowane są jednak próby wykorzystania innych testów diagnostycznych do oceny BHR, takich jak test prowokacji z mannitolem, z adenozynomonofosforanem (AMP), izokapniczna hiperwentylacja

suchym powietrzem (eucapnic voluntary hyperventilation – EVH) i test prowokacyjny z hipertonicznym roztworem NaCl (hypertonic saline bronchial provocation test). Obecnie nie stosuje się ich jednak powszechnie.

Test prowokacyjny wysiłkowy (exercise bronchial provocation test – EBPT)

Test wysiłkowy jest prostą, bezpieczną metodą rozpoznawania skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem (exercise induced bronchoconstriction – EIB). Uważa się, że wysiłek fizyczny jest ważnym czynnikiem wywołującym skurcz oskrzeli u znacznej części chorych na astmę. Może również indukować napady duszności u osób bez tej choroby. W literaturze pojęcia astma indukowana wysiłkiem (exercise-induced asthma – EIA) i skurcz oskrzeli indukowany wysiłkiem (exercise-induced bronchoconstriction – EIB) są często używane zamiennie, choć wskazuje się, że pojęcie EIA powinno się stosować w odniesieniu do osób chorych na astmę oskrzelową z objawami skurczu oskrzeli po wysiłku fizycznym, natomiast pojęcie EIB – do osób bez współistniejącej astmy [23]. Skurcz oskrzeli indukowany wysiłkiem szczególnie często rozpoznaje się u sportowców, zwłaszcza uprawiających sporty zimowe [23,24].

Mechanizm patogenezy skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem jest związany z uwalnianiem licznych mediatorów reakcji alergicznej, które – działając pośrednio – wywołują skurcz oskrzeli. W czasie wysiłku fizycznego dochodzi do hiperwentylacji i ochłodzenia dróg oddechowych, skurczu naczyń krwionośnych oraz pobudzenia receptorów obecnych w drogach oddechowych, czego następstwem jest obturacja oskrzeli [6,24]. Ponadto podczas hiperwentylacji dochodzi do utraty wody, zwiększenia osmolarności, pH i temperatury płynu okołorzęskowego wyściełającego błony śluzowe dróg oddechowych, co powoduje uwalnianie mediatorów zapalnych z pobudzonych mastocytów, wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, obrzęk błony śluzowej, nasilenie stanu zapalnego dróg oddechowych i skurcz oskrzeli [6,11,24].

Test prowokacji oskrzelowej wysiłkiem znajduje zastosowanie w diagnostyce niejasnych przypadków astmy, ocenie stopnia ciężkości astmy, monitorowaniu i ocenie skuteczności leczenia astmy, potwierdzeniu remisji choroby, w diagnostyce kaszlu na tle alergicznym, w przypadku podejrzenia zaburzeń ruchomości krtani, a także w badaniach epidemiologicznych [25]. Holzer i wsp. wykazali, że u niektórych zgłaszających objawy kliniczne sportowców, u których uzyskano ujemny wynik

próby prowokacyjnej z metacholiną, dopiero test prowokacyjny pośredni (test wysiłkowy) potwierdził astmę oskrzelową [26].

Przeciwskazania do wykonywania testów wysiłkowych oceniających BHR są takie same jak w przypadku metod z czynnikami bezpośrednimi (tab. 2) [6]. Badań tych nie stosuje się u osób z niestabilną chorobą wieńcową lub ciężkimi zaburzeniami rytmu serca, a także w aktywnym zapaleniu wsierdza, ostrej zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich, ostrym rozwarstwieniu aorty, niewyrównanej niewydolności serca i niepełnosprawności fizycznej uniemożliwiającej prawidłowe przeprowadzenie testu [6,11].

Za wynik dodatni testu przyjmuje się obniżenie wskaźnika FEV₁ o co najmniej 10% w stosunku do wartości przed próbą [6,27,28]. Jeżeli obniżenie wskaźnika FEV₁ wynosi 10–25% w stosunku do wartości wyjściowej, wskazuje to na łagodny stopień skurczu oskrzeli, 25–50% – na umiarkowany, większe niż 50% – na ciężki [29]. Testy wysiłkowe według wielu autorów charakteryzują się wysoką swoistością i wartością predykcyjną dodatnią, ale niską czułością i wartością predykcyjną ujemną [6,27,28]. Poprzez wprowadzenie dodatkowego bodźca do testu wysiłkowego na ruchomej bieżni (wdychanie suchego, zimnego powietrza o temperaturze –20°C) czułość testu znacznie się zwiększa, przy zachowaniu wysokiej swoistości [27,28,30].

Test prowokacyjny z mannitolem

W ostatnim czasie obserwuje się większe zainteresowanie testem prowokacyjnym z użyciem mannitolu, który ze względu na dużą swoistość, prostą metodykę i stosunkowo krótki czas wykonania badania znajduje zastosowanie w diagnostyce astmy oskrzelowej, również tej o podłożu zawodowym [31]. W wielu krajach są dostępne komercyjne zestawy z mannitolem do oceny BHR, niestety test ten nie jest jeszcze rutynowo wykorzystywany w Polsce [13,32,33].

Mannitol (C₆H₁₄O₆) jako lek diuretyczny jest znany i stosowany w medycynie od dawna. Jego działanie polega na zwiększeniu ciśnienia osmotycznego w płynie zewnątrzkomórkowym i przemieszczaniu wody z wnętrza komórek do płynu śródmiąższowego oraz osocza. Zwiększa on również wydalanie sodu i chlorków. Mannitol znajduje zastosowanie w leczeniu fazy oligurii w ostrej niewydolności nerek, obniżaniu ciśnienia śródczaszkowego i zmniejszaniu obrzęku mózgu, jak również w redukcji ciśnienia śródgałkowego, jeśli inne sposoby jego zmniejszenia są nieskuteczne. Lek ten stosuje się także w tzw. diurezie wymuszonej w zatruciach,

w czasie operacji chirurgicznych mogących wpływać na stan wydolności nerek oraz w leczeniu zaparcí i przygotowaniu do zabiegów diagnostycznych jelita grubego [34,35].

Mechanizm działania mannitolu stosowanego w testach oceny BHR polega na wywołaniu zmian osmotycznych, w których wyniku dochodzi do aktywacji komórek tucznych i uwalniania z nich licznych mediatorów zapalenia, m.in. histaminy, prostaglandyn, cytokin oraz leukotrienów [31]. Test prowokacyjny do oskrzelowy z mannitolem jest testem jakościowym oceniającym BHR, chociaż Anderson i wsp. na podstawie własnych doświadczeń zaproponowali ocenę ilościową stopnia nadreaktywności oskrzeli (tab. 1). O wielkości nadreaktywności świadczyła dawka mannitolu PD₁₅, która powodowała znamienne zmniejszenie wartości FEV₁ o 15%. Według badaczy wartość PD₁₅ dla mannitolu jest właściwym punktem cut-off w klasyfikacji BHR [33,36].

Z danych literaturowych wynika, że test prowokacyjny z mannitolem charakteryzuje się dużą swoistością, lecz mniejszą czułością [37]. Brannan i wsp. określili czułość testu z mannitolem na 60%, a swoistość na 95%, Sverrild i wsp. na, odpowiednio, 59% i 98%, Anderson i wsp. na 56% i 73%, a Kim i wsp. na 48% i 93% [35,38–40]. Stosunkowo niska czułość testu z mannitolem w badaniach Kim i wsp. wynikała z tego, że w badanej grupie znalazły się osoby przyjmujące wziewne kortykosteroidy, co mogło wpływać na odpowiedź ze strony układu oddechowego [40]. Według wytycznych ATS przyjmowanie wziewnych kortykosteroidów nie powinno natomiast rzutować na wynik testu, choć najnowsze opinie są rozbieżne w tej kwestii [9].

Istnieją doniesienia, w których porównywano czułość i swoistość testów prowokacyjnych z metacholiną i mannitolem [14,17,39–43]. Anderson i wsp. w swoich badaniach wykazali, że czułość i swoistość testu z mannitolem w rozpoznawaniu powysiłkowego skurczu oskrzeli (EIB) w zależności od przyjętego kryterium wynosiły, odpowiednio, 56% i 73%, natomiast dla testu z metacholiną czułość i swoistość w rozpoznawaniu EIB były podobne i wynosiły, odpowiednio, 51% i 75% [39]. Do podobnych wniosków doszli Holzer i wsp., którzy w badaniu przeprowadzonym w grupie sportowców wykazali, że test z mannitolem charakteryzował się dużą czułością (96%) i swoistością (92%) w rozpoznawaniu EIB [26]. Kolejne badania przeprowadzone u osób z prawidłowymi wartościami wskaźnika FEV₁ oraz astmą łagodną potwierdziły dużą zgodność wyników testu z mannitolem w porównaniu z testem z metacholiną – czułość i swoistość dla obu tych

testów była porównywalna. W próbie z mannitolem czułość i swoistość w rozpoznawaniu powysiłkowego skurczu oskrzeli wynosiła, odpowiednio, 59% i 65%, a w teście z metacholiną – 56% i 69%.

Według autorów test prowokacyjny z mannitolem wykazuje podobne właściwości diagnostyczne do testu z metacholiną (oba testy podobnie diagnozowały astmę łagodną) oraz może być stosowany jako test alternatywny do badań wysiłkowych [34,39]. Na przykład próby wysiłkowe oraz testy z mannitolem wykonuje się u płetwonurków i sportowców z podejrzeniem powysiłkowej astmy oskrzelowej [30,44]. Price i wsp. wykazali, że u wyczynowych sportowców wzrost nadreaktywności oskrzeli może być spowodowany niekorzystnymi warunkami środowiska w postaci zimnego i suchego powietrza oraz obecnością licznych zanieczyszczeń i alergenów w nim zawartych [44].

Test z mannitolem sprawdza się także w monitorowaniu astmy leczonej wziewnymi kortykosteroidami. Lepiej niż test z metacholiną koreluje z liczbą eozynofiliów w indukowanej plwocinie i ze stężeniem FeNO w powietrzu wydychanym [17].

Wadą testu z mannitolem jest indukowanie u badanych kaszlu, który często obserwuje się w trakcie inhalacji. W pojedynczych przypadkach z powodu nasilonego kaszlu nie ma możliwości kontynuowania badania [34,38].

Główne zalety testu prowokacyjnego z mannitolem to: prosta technika badania (nie jest wymagany specjalistyczny sprzęt), stosunkowo krótki czas wykonywania (około 20 min, podczas gdy czas wykonania testu nadreaktywności oskrzeli z metacholiną to prawie 1 godz.) i bezpieczeństwo pacjenta [2,33]. Anderson oceniła kilka testów prowokacyjnych pośrednich i stwierdziła, że w porównaniu z testem wysiłkowym zmiany FEV₁ w teście z mannitolem są obserwowane dużo wcześniej (badanie spirometryczne wykonuje się po każdej zainhalowanej dawce), a technika badania nie wymaga aż tak dużego wysiłku badanej osoby [34]. Kolejni uczeni potwierdzili, że test z mannitolem silniej koreluje z liczbą eozynofiliów w plwocinie indukowanej i stężeniem FeNO niż test z metacholiną [14,16,37]. Niektórzy naukowcy zalecają, żeby w wątpliwych przypadkach, np. u chorych z nietypowymi objawami astmy, test z metacholiną stosować jako test przesiewowy ze względu na wysoką czułość, natomiast test z mannitolem ze względu na większą swoistość przeprowadzać w celu potwierdzenia aktywnej astmy [40]. Istnieją prace, w których udowodniono, że oba testy wykazują podobną użyteczność diagnostyczną i uzupełniają się [40,43].

Być może w przyszłości badanie to ze względu na dużą swoistość stanie się tzw. złotym standardem i będzie rutynowo stosowane w pracowniach diagnostycznych [32].

W tabeli 4. przedstawiono najważniejsze wady i zalety wybranych testów prowokacyjnych oceniających BHR.

Zastosowanie testów oceny nadreaktywności oskrzeli w medycynie pracy

Opieka profilaktyczna nad pracującymi

W praktyce lekarza medycyny pracy metody oceniające BHR mogą być stosowane podczas badań zarówno wstępnych przed podjęciem pracy zawodowej, jak i okresowych, zwłaszcza u osób wykonujących ciężką pracę fizyczną, pracujących w mikroklimacie zimnym lub gorącym, narażonych na czynniki chemiczne, alergizujące, pyły pochodzenia roślinnego i zwierzęcego oraz gazy na stanowisku pracy [45].

W sytuacjach, gdy zatrudnienie wiąże się z ekspozycją na czynniki uczulające drogi oddechowe, zaleca się przed rozpoczęciem szkolenia zawodowego lub pracy przeprowadzenie podstawowego badania spirometrycznego. W przypadku stwierdzenia zaburzeń wen-

tylacji należy wykonać dodatkowe badania, w tym test nieswoistej nadreaktywności oskrzeli z metacholiną w celu wyjściowej oceny stanu zdrowia u pracowników z grup zwiększonego ryzyka alergii zawodowej lub gdy są zgłaszane objawy ze strony układu oddechowego. Wskazaniem do wykonania testu oceny nadreaktywności oskrzeli w badaniu wstępnym są również sytuacje, kiedy zebrany wywiad dotyczący czynników ryzyka jest niejasny. Dane literaturowe wskazują, że atopia i uczulenie poliwalentne na pospolite alergeny środowiskowe predysponują do rozwoju uczulenia zawodowego i astmy o podłożu zawodowym [45]. Jeżeli w badaniu wyjściowym stwierdza się BHR spowodowaną chorobami układu oddechowego, należy się spodziewać, że może ona się nasilać pod wpływem pracy w narażeniu na czynniki alergizujące i drażniące oraz innych niekorzystnych warunków środowiska pracy.

Jeżeli natomiast BHR zostanie stwierdzona u pracownika w trakcie badań okresowych, a wywiad i badanie przedmiotowe wskazują na astmę oskrzelową, konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia związku astmy z ekspozycją zawodową. Wskazuje się, że w każdym przypadku astmy oskrzelowej, który rozwinął się

Tabela 4. Najważniejsze wady i zalety testów prowokacyjnych oceniających nadreaktywność oskrzeli
Table 4. The most important advantages and disadvantages of bronchoprovocation tests

Cechy charakterystyczne Characteristics	Metacholina Metacholine	Mannitol	Wysiłek fizyczny Exercise
Czułość / Sensitivity	wysoka / high	niska / low	niska / low
Swoistość / Specificity	niska / low	wysoka / high	wysoka / high
Diagnostyka astmy / Diagnosis of asthma			
wynik dodatni potwierdza aktywną astmę z istniejącym stanem zapalnym / positive result confirms activity of asthma with ongoing inflammation	nie / no	tak / yes	tak / yes
wynik ujemny nie wyklucza astmy / negative test should not be used for ruling out asthma	nie / no	tak / yes	tak / yes
diagnostyka astmy powysiłkowej / diagnosis of exercise-induced asthma	nie / no	tak / yes	tak / yes
mniejsza swoistość w wykrywaniu astmy; wyniki dodatnie u osób z uszkodzeniem dróg oddechowych np. przez gazy drażniące, suche powietrze, u osób zdrowych, u osób z ograniczonym przepływem powietrza, remodelingiem dróg oddechowych / less specificity (not specific for asthma); positive test with airway injury e.g. gases, dry air, in healthy subjects, people with airflow limitation, airway remodeling	tak / yes	brak danych / / no data	brak danych / / no data
Standaryzacja metody / Standardized tests	tak / yes	tak / yes	tak / yes
Monitorowanie leczenia astmy / Monitoring asthma treatment	tak / yes	tak / yes	tak / yes
Przeprowadzany w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach, przy użyciu kosztownej aparatury / Performed in specialized centers, using expensive equipment	tak / yes	nie / no	tak / yes
Prostota, wygoda, możliwość wykorzystania w badaniach terenowych / Simple, convenient and portable	nie / no	tak / yes	nie / no
Niekiedy obserwuje się silną i/lub późną odpowiedź / Severe and/or late response is possible	brak danych / / no data	brak danych / / no data	tak / yes

Na podstawie / Modified from: Coates A.L. i wsp. / et al.: ERS technical standard on bronchial challenge testing: General considerations and performance of methacholine challenge tests [1].

u dorosłych aktywnych zawodowo, należy podejrzewać tło zawodowe schorzenia [46].

Z danych literaturowych wynika, że nie zawsze wynik dodatni testu z metacholiną jest przeciwskazaniem do podjęcia szkolenia i praktyki zawodowej w narażeniu na czynniki alergizujące, ponieważ BHR może występować także u osób zdrowych oraz towarzyszyć chorobom niezwiązanym z alergią zawodową [45,47].

Wysokie wymagania zdrowotne stawiane kandydatom do pracy w służbach mundurowych sprawiają, że zarówno badania wstępne kwalifikujące, jak i badania okresowe i kontrolne powinny charakteryzować się wysoką trafnością diagnostyczną. Według niektórych autorów w przypadku podejrzenia astmy oskrzelowej u kandydatów do pracy w służbach mundurowych jako test przesiewowy należy wykonać próbę wysiłkową oddechową na ruchomej bieżni lub cykloergometrze [28]. Inni badacze sugerują, żeby u osób podlegających obowiązkowi odbycia służby wojskowej zamiast testu wysiłkowego stosować test z mannitolem ze względu na jego dużą swoistość (93%), niskie koszty badania i łatwość wykonania. Test ten należałoby wykonać zwłaszcza u osób, które chcą uniknąć służby wojskowej, w celu weryfikacji zgłaszanych objawów astmy lub u osób, które umyślnie zatajają chorobę uniemożliwiającą podjęcie pracy w służbach mundurowych [39,41]. Inni badacze proponują, żeby przed podjęciem aktywnej służby w straży pożarnej powszechnie wykonywać testy prowokacyjne z metacholiną lub mannitolem, dzięki którym można rozpoznać astmę i właściwie wybrać kandydatów do tego zawodu [48].

Diagnostyka astmy zawodowej

Szacuje się, że częstość występowania zawodowej astmy oskrzelowej (occupational asthma – OA) wynosi ok. 15% wśród dorosłych chorych na astmę oskrzelową [49,50]. W przypadku podejrzenia zawodowej astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym ważne jest wykazanie swoistej nadwrażliwości na alergeny z miejsca pracy. W diagnostyce OA według zaleceń Vandenplasa i wsp. należy przeprowadzić próbę prowokacyjną z metacholiną pod koniec dnia pracy, po przepracowaniu przez badanego co najmniej 2 tygodni, bez stosowania w tym czasie leków przeciwastmatycznych [46]. Niewystępowanie BHR w ciągu co najmniej dwutygodniowej ekspozycji zawodowej pracownika praktycznie wyklucza OA, ale nie przesądza o nieobecności zespołu astmopodobnego, którego BHR nie jest nieodłącznym elementem [47].

W przypadku przeprowadzania swoistych prób prowokacyjnych wskazuje się, że stopień nasilenia BHR po prowokacji z alergenem zawodowym oraz czas jej utrzymywania się nie jest procesem stabilnym i trwałym. Nasilenie reaktywności oskrzeli może wygasnąć już po tygodniu od zaprzestania ekspozycji zawodowej lub utrzymywać się dłużej, do kilku miesięcy czy nawet lat [37]. Obecność BHR mimo zaprzestania pracy w narażeniu jest zależna od rodzaju alergenu, który tę nadreaktywność wywołał. Klusáčková i wsp. dowiedli, że po 6 latach od zakończenia ekspozycji na alergen zawodowy o dużej masie cząsteczkowej u 86,5% osób nadal utrzymywały się objawy OA, u 47% zaobserwowano zwiększony odsetek eozynofików w indukowanej płwocinie, a u 61% wykazano stale utrzymującą się BHR potwierdzoną dodatnim testem z metacholiną [51]. Autorzy zauważyli, że dodatni test nadreaktywności oskrzeli i zwiększona liczba eozynofików w indukowanej płwocinie częściej występowały u osób, które były narażone na wielkocząsteczkowe alergeny zawodowe w miejscu pracy niż na alergeny o małej masie cząsteczkowej. Inni badacze udowodnili, że u pracowników narażonych na sole platyny z rozpoznaną OA po 2 latach od zaprzestania ekspozycji nadal występowała BHR [52].

Pralong i wsp. ocenili natomiast czułość, swoistość i wartość predykcyjną testu z metacholiną wykonanego w miejscu pracy i poza nią [53]. Czułość i swoistość testu z metacholiną przeprowadzonego w miejscu pracy wynosiły, odpowiednio, 95,4% i 40,1%, a wartość predykcyjna dodatnia i ujemna – odpowiednio, 41,1% i 95,2%. Czułość i swoistość testu z metacholiną po zaprzestaniu narażenia wynosiły, odpowiednio, 66,7% i 52%, natomiast wartość predykcyjna dodatnia wyniosła 32%, a ujemna – 82,2%. Autorzy wykazali, że ujemny wynik testu z metacholiną u osób stale narażonych na alergeny zawodowe z dużym prawdopodobieństwem wyklucza OA [53]. W celu zwiększenia trafności diagnostycznej testu w rozpoznaniu OA badacze zaproponowali, żeby u osób narażonych na czynniki alergizujące na stanowisku pracy przeprowadzać test z metacholiną w miejscu pracy w trakcie narażenia zawodowego [53].

Należy jednocześnie pamiętać, że wyniki fałszywie ujemne testu oceniającego BHR mogą być spowodowane dłuższym czasem od zaprzestania pracy (brak narażenia na alergeny zawodowe), gdy doszło do wygaszenia nadreaktywności oskrzeli, co nie wyklucza obecności OA [46,47]. Podkreśla się, że ostateczne rozpoznanie OA nie może być ustalone jedynie na podstawie

stwierdzenia BHR, która może być obecna również u pacjentów bez objawów astmy. Wynik testu oceniającego BHR należy zawsze interpretować razem z danymi z wywiadu, badaniem klinicznym i wynikami badań alergologicznych [46].

Dla celów orzecznich w celu rozpoznania OA o typie alergicznym wykonywane są swoiste wziewne próby prowokacyjne (specific inhalation challenge test – SICT), przeprowadzane bezpośrednio na stanowisku pracy bądź w warunkach klinicznych, a testy nadreaktywności oskrzeli z metacholiną służą do monitorowania przebiegu prowokacji. Badania z metacholiną wykonuje się wyjściowo przed SICT i 24 godziny po swoistej próbie prowokacyjnej. Wynik SICT uważa się za dodatni, jeżeli obserwuje się zmiany wskaźnika FEV_1 podczas monitorowania próby prowokacyjnej i/lub stwierdza się istotny wzrost BHR potwierdzony testem z metacholiną. Jeśli kryteria spirometryczne nie są spełnione (brak istotnych zmian FEV_1), a występuje co najmniej 3-krotny wzrost nadreaktywności oskrzeli ocenianej testem z metacholiną po SICT w porównaniu z wartościami wyjściowymi, próbę prowokacyjną uznaje się za dodatnią [46,47].

Liczne dane literaturowe wskazują, że zmiany BHR stanowią bardzo czuły i wczesny wskaźnik odpowiedzi dróg oddechowych na inhalację alergenem zawodowym, choć część badaczy uważa, że równie wczesnym markerem świadczącym o toczącym się stanie zapalnym jest wzrost liczby eozynofiliów w indukowanej płwocinie [16]. Dostępne są także doniesienia potwierdzające przydatność wykonywania testu nadreaktywności oskrzeli z metacholiną jako badania wyjściowego, na którego podstawie dokonuje się właściwego doboru stężenia alergenu podczas SICT [54]. Badania przeprowadzone wśród pracowników narażonych na pyły mąki w miejscu pracy dowiodły, że wyniki wyjściowe testu z metacholiną pozwalają wnioskować, jakiego rodzaju odpowiedzi ze strony oskrzeli można oczekiwać po przeprowadzeniu SICT [54].

Wyniki fałszywie ujemne testu BHR podczas monitorowania próby SICT spotyka się w sytuacjach, kiedy zbyt niskie stężenie alergenu lub niewłaściwe wybranie alergenu do SICT nie są w stanie wywołać odpowiedzi ze strony dróg oddechowych (po wykonaniu testu SICT nie dochodzi do istotnego zwiększenia BHR) lub gdy czas od zaprzestania ekspozycji zawodowej jest zbyt długi i doszło już do wygaszenia nadreaktywności oskrzeli. Ponadto u osób przyjmujących leki rozszerzające oskrzela i/lub glikokortykosteroidy wynik testu nadreaktywności oskrzeli z metacholiną może być

ujemny. Natomiast wyniki fałszywie dodatnie testu prowokacyjnego z metacholiną podczas monitorowania próby SICT uzyskuje się wówczas, gdy u badanego z ciężką astmą zostały odstawione leki przeciwastmatyczne na czas diagnostyki i doszło już do znacznego uaktywnienia procesu zapalnego [46].

W ostatnich latach coraz częściej są podejmowane próby wykorzystania testu z mannitołem w diagnostyce zawodowej astmy oskrzelowej w celu oceny BHR podczas monitorowania próby SICT. Związane jest to przede wszystkim z dużą swoistością (ok. 95%) tego testu oraz występowaniem korelacji między BHR a liczbą eozynofiliów w płwocinie indukowanej i stężeniem FeNO w powietrzu wydychanym [31]. Davis i wsp., monitorując SICT testem z metacholiną, wykazali znaczny wzrost BHR w 24. godzinie po SICT oraz korelację między BHR a stężeniem FeNO w powietrzu wydychanym. Odmienne wyniki uzyskano, monitorując SICT testem z mannitołem. Mimo nieznacznego wzrostu stężenia FeNO w powietrzu wydychanym nie zaobserwowano zwiększenia BHR. Według autorów proces ten nie został do końca wyjaśniony i wymaga dalszych badań [55].

Inni naukowcy próbowali określić, czy i za pomocą jakich metod diagnostycznych możliwe jest rozpoznanie OA bez konieczności wykonywania SICT. Badania przeprowadzone w grupie hodowców bydła narażonych na alergeny naskórka krowy wykazały czułość i swoistość, odpowiednio, 82% i 65% dla testu z histaminą, 20% i 94% dla testu z mannitołem, 27% i 77% dla pomiaru FeNO w powietrzu wydychanym, 82% i 100% dla pomiaru swoistych przeciwciał sIgE w surowicy oraz 100% i 50% dla punktowych testów skórnych z alergenem naskórka krowy. Analiza wyników dowiodła, że tylko dodatni wynik punktowych testów skórnych i wysokie stężenie sIgE w surowicy w uzasadnionych przypadkach kwalifikują pacjentów z dodatnim wywiadem klinicznym do rezygnacji z przeprowadzenia SICT [56].

Kolejnym przykładem wykorzystania testu z mannitołem w diagnostyce OA jest jego zastosowanie do pozyskiwania płwociny w celach diagnostycznych. Wyniki badań wskazują, że jakość i skład komórkowy płwociny indukowanej testem z mannitołem był porównywalny z płwociną indukowaną hipertonicznymi roztworami chlorku sodu. Ponadto wykazano, że stężenia mediatorów zapalenia w supernatantach płwociny pozyskanej tymi 2 metodami również były porównywalne [57].

Inne wyniki uzyskali Lemiere i wsp., wykazując, że skład komórkowy i jakość płwociny indukowanej

roztworami chlorku sodu różniły się istotnie od wartości uzyskanych w badaniu płwociny indukowanej mannitolem. Być może przyczyny należy dopatrywać się w metodyce pobierania płwociny przy zastosowaniu chlorku sodu, która była inna niż ta zastosowana we wcześniejszych badaniach. Badacze zgodnie przyznali jednak, że test z mannitolem sprawdza się w monitorowaniu przebiegu astmy, zwłaszcza u osób z rozpoznaną wcześniej OA [16]. Badanie to zostało przeprowadzone w grupie osób z rozpoznaną OA, gdzie po 2 latach od zaprzestania ekspozycji na alergeny zawodowe wykonano testy nadreaktywności oskrzeli z metacholiną i mannitolem. Dodatni wynik testu z mannitolem uzyskano u 30% badanych, natomiast dodatni wynik testu z metacholiną u 43%, gdzie wartości PC_{20} dla metacholiny były niższe niż 4 mg/ml. Wyniki potwierdziły, że mimo braku narażenia na alergeny zawodowe u części badanych nadreaktywność nadal występowała [16].

Diagnostyka astmy o typie niealergicznym

Obecność BHR stanowi także kryterium rozpoznania astmy oskrzelowej wywołanej przez substancje drażniące (irritant induced asthma – IIA), obejmującej różne klinicznie formy astmy związanej z ekspozycją na czynniki drażniące w miejscu pracy. Jednym z kryteriów diagnostycznych zespołu reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych, zwanego także astmą oskrzelową o nagłym początku wywołaną przez substancje drażniące (reactive airways dysfunction syndrome – RADS, acute-onset IIA), jest obecność zaburzeń wentylacji z istotną odpowiedzią na leki rozszerzające oskrzela lub występowanie BHR w odpowiedzi na histaminę/metacholinę [58].

Astmę wywołaną przez czynniki drażniące w środowisku pracy należy traktować jako wariant astmy zawodowej niealergiczej. Naukowcy z Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej zaproponowali, żeby z uwagi na rodzaj czynnika drażniącego, jego stężenie, czas ekspozycji i okres latencji rozszerzyć używany wcześniej termin astmy oskrzelowej wywołanej przez substancje drażniące. Cechą charakterystyczną fenotypu astmy oskrzelowej o nagłym początku wywołanej przez substancje drażniące (acute-onset IIA irritant induced asthma) jest występowanie obturacji lub BHR potwierdzonej testem z histaminą lub metacholiną, utrzymującej się dłużej niż 3 miesiące [58–60]. W większości przypadków w tym fenotypie astmy nie ma tendencji do ustępowania objawów poza pracą (po zaprzestaniu ekspozycji), a stan chorych nie poprawia się w dni wolne od pracy.

Według danych literaturowych test nieswoistej nadreaktywności oskrzeli jest podstawowym badaniem monitorującym przebieg choroby oraz dowodem jej przebycia, zwłaszcza w sytuacjach, gdzie BHR może się utrzymywać nawet przez kilka – a nawet kilkanaście – lat po ekspozycji na czynnik drażniący inicjujący chorobę. Utrzymywanie się BHR pozostaje jedynym obiektywnym potwierdzeniem przebycia astmy, podczas gdy objawy obturacji mogą całkowicie ustąpić w przeciągu kilku miesięcy [58]. Brooks uznał, że kryterium diagnostycznym RADS jest obecność BHR potwierdzona dodatkim testem z metacholiną, gdzie wartość PC_{20} dla metacholiny jest mniejsza niż 8 mg/ml [60]. Wygaśnięcie BHR w tym fenotypie astmy po okresie kilku tygodni świadczy o wyzdrowieniu [60]. Według Vandenplasa i wsp. należy rozróżnić kilka fenotypów astmy zawodowej IIA wywołanej przez substancje drażniące – postać ostrą (acute-onset IIA), podostrą (sub-acute IIA) i postać z okresem latencji (IIA with latency). We wszystkich wymienionych fenotypach astmy IIA testy nadreaktywności oskrzeli są istotnym narzędziem w procesie diagnostycznym [58].

WNIOSKI

W Polsce najczęściej wykonywane testy oceniające BHR w diagnostyce chorób układu oddechowego związanych z pracą to próby z metacholiną. Mimo potwierdzenia przydatności nieswoistych testów prowokacyjnych z metacholiną w diagnostyce OA dodatni wynik testu nie jest jednoznaczny z rozpoznaniem zawodowej astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym i nadal testem referencyjnym w rozpoznawaniu OA pozostaje swoista próba prowokacyjna z alergenami zawodowymi. W sytuacji, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie SICT, ogromną wartość prognostyczną ma wynik testu oceny nadreaktywności oskrzeli z metacholiną oraz testy immunologiczne, które z dużym prawdopodobieństwem wskazują na występowanie OA, natomiast wyniki ujemne tych testów nie pozwalają na jednoznaczne jej wykluczenie.

Nowe metody diagnostyczne, tj. wprowadzenie wziewnego mannitolu w diagnostyce astmy oskrzelowej, znacznie przyspieszyłyby proces diagnostyczny ze względu na bezpieczeństwo, prostotę i krótki czas wykonania badania oraz dostępność wykonywania, jednak do definitywnego określenia przydatności tej metody w rozpoznawaniu OA niezbędne są dalsze badania kliniczne.

W opiece profilaktycznej nad pracownikami testy oceniające BHR są obecnie rzadko stosowane, jednak należy pamiętać o korzyściach z dokonania wyjściowej oceny stanu zdrowia osób pracujących zgłaszających objawy ze strony dróg oddechowych, jak również w ramach kontroli i monitorowania przebiegu choroby w trakcie zatrudnienia.

PIŚMIENNICTWO

- Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W., Culver B.H., Kai-Håkon C., Diamant Z. i wsp.: ERS technical standard on bronchial challenge testing: General considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017;49(5):1601526, <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
- Cockcroft D., Davis B.: Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5):363–370, [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60353-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60353-5)
- Thị Ngà T.: Global Initiative for Asthma 2014 [Internet] Initiative, 2014 [cytowany 7 stycznia 2017]. Adres: <http://www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA%202014.pdf>
- Hewitt D.J.: Interpretation of the "positive" methacholine challenge. *Am. J. Ind. Med.* 2008;51(10):769–781, <https://doi.org/10.1002/ajim.20631>
- Cockcroft D.W., Murdock K.Y., Berscheid B.A., Gore B.P.: Sensitivity and specificity of histamine PC₂₀ measurements in a random selection of young college students. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992;89(1 Cz. 1):23–30, [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(05\)80037-5](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(05)80037-5)
- Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L., Enright P.L., Hankinson J.L., Irvin C.G. i wsp.: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. The official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(1):309–329, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99>
- Scichilone N., Messina M., Battaglia S., Catalano F., Bellia V.: Airway hyperresponsiveness in the elderly: Prevalence and clinical implications. *Eur. Respir. J.* 2005;25(2):364–375, <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00080204>
- Xepapadaki P., Papadopoulos N.G., Bossios A., Manousakakis E., Manousakas T., Saxoni-Papageorgiou P.: Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: Effect of atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116(2):299–304, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.007>
- Cockcroft D.W.: Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):18S–24S, <https://doi.org/10.1378/chest.10-0088>
- Anderson S.D.: Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Supl.):25S–30S, <https://doi.org/10.1378/chest.10-0116>
- Perpiñá Tordera M., García Río F., Álvarez Gutierrez F.J., Cisneros Serrano C., Compte Borrero L., Entrenas Costa L.M. i wsp.: Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch. Bronconeumol.* 2013;49(10):432–446, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.05.001>
- Curry J.J.: Comparative action of acetyl-beta-methylcholine and histamine on the respiratory tract in normals, patients with hay fever, and subjects with bronchial asthma. *J. Clin. Invest.* 1947;26(3):430–438, <https://doi.org/10.1172/JCI101826>
- Tiffeneau R., Pinelli A.: Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatoire pulmonaire. *Paris Med.* 1947;133:624–631
- Sverrild A., Porsbjerg C., Thomsen S.F., Backer V.: Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: A random-sample population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126(5):952–958, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.028>
- Porsbjerg C., Rasmussen L., Thomsen S.F., Brannan J.D., Anderson S.D., Backer V.: Response to mannitol in asymptomatic subjects with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Clin. Exp. Allergy* 2007;37(1):22–28, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02614.x>
- Lemiere C., Miedinger D., Jacob V., Chaboillez S., Tremblay C., Brannan J.D.: Comparison of methacholine and mannitol bronchial provocation tests in workers with occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(2):555–556, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.012>
- Anderson W.J., Lipworth B.J.: Relationship of mannitol challenge to methacholine challenge and inflammatory markers in persistent asthmatics receiving inhaled corticosteroids. *Lung* 2012;190(5):513–521, <https://doi.org/10.1007/s00408-012-9396-6>
- Cockcroft D.W., Davis B.E., Todd D.C., Smycniuk A.J.: Methacholine challenge: Comparison of two methods. *Chest* 2005;127(3):839–844, <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.839>
- Cockcroft D.W., Davis B.E.: The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity

- inspirations has a marked influence on the interpretation of the test result. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117(6):1244–1248, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.038>
20. Sumino K., Sugar E.A., Irvin C.G., Kaminsky D.A., Shade D., Wei C.Y. i wsp.: American Lung Association Asthma Clinical Research Centers.: Methacholine challenge test: Diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130(1):69–75.e6, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.025>
21. Schulze J., Rosewich M., Riemer C., Dressler M., Rose M.A., Zielen S.: Methacholine challenge – Comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respir. Med.* 2009;103(12):1898–1903, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.06.007>
22. Bousquet J., Khaltav N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A.: 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(Supl. 86):8–160, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
23. Bonini M., Palange P.: Exercise-induced bronchoconstriction: New evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asthma Res. Pract.* 2015;1:2, <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0004-4>
24. Carlsen K.H., Eng H., Mørk M.: Exercise induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir. Med.* 2000;94:750–755, <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0809>
25. Brannan J.D., Perry C.P., Anderson S.D.: Mannitol test results in asthmatic adults receiving inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(3):906–907, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.028>
26. Holzer K., Anderson S.D., Douglass J.: Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002;110(3):374–380, <https://doi.org/10.1067/mai.2002.127784>
27. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L., Bonini S., Brusasco V., Canonica W. i wsp.: Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: Epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008;63(4):387–403, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01662.x>
28. Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L., Bonini S., Brusasco V., Canonica W. i wsp.: Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008;63(5):492–505, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01663.x>
29. Anderson S.D., Pearlman D.S., Rundell K.W., Perry C.P., Boushey H., Sorkness C.A. i wsp.: Reproducibility of the airway response to an exercise protocol standardized for intensity, duration, and inspired air conditions, in subjects with symptoms suggestive of asthma. *Respir. Res.* 2010;11(1):120, <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-120>
30. Rundell K.W., Slee J.B.: Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(2):238–246, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.014>
31. Sverrild A., Porsbjerg C., Backer V.: The use of inhaled mannitol in the diagnosis and management of asthma. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012;13(1):115–123, <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.638917>
32. Anderson S.D., Brannan J.D.: Bronchial provocation testing: The future. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011;11(1):46–52, <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283423183>
33. Anderson S.D.: „Indirect” challenges from science to clinical practice. *Eur. Clin. Respir. J.* 2016;3:31096, <https://doi.org/10.3402/ecrj.v3.31096>
34. Anderson S.D.: Provocative challenges to help diagnose and monitor asthma: Exercise, methacholine, adenosine, and mannitol. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008;14(1):39–45, <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3282f197f6>
35. Sverrild A., Porsbjerg C., Thomsen S.F., Backer V.: Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma: A population study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;124(5):928–932, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.028>
36. Barben J., Strippoli M-P.F., Trachsel D., Schiller B., Hammer J., Kuehni C.E.: Effect of mannitol dry powder challenge on exhaled nitric oxide in children. *PLoS ONE* 2013;8(1):e54521, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054521>
37. Chapman D.G., Irvin C.G.: Mechanisms of airway hyper-responsiveness in asthma: The past, present and yet to come. *Clin. Exp. Allergy* 2015;45(4):706–719, <https://doi.org/10.1111/cea.12506>
38. Brannan J.D., Anderson S.D., Perry C.P., Freed-Martens R., Lassig A.R., Charlton B.: The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: A phase 3 comparison

- study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir. Res.* 2005;6: 144, <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-144>
39. Anderson S.D., Charlton B., Weiler J.M., Nichols S., Spector S.L., Pearlman D.S.: Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir. Res.* 2009;10:4, <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-4>
40. Kim M.H., Song W.J., Kim T.W., Jin H.J., Sin Y.S., Ye Y.M. i wsp.: Diagnostic properties of the methacholine and mannitol bronchial challenge tests: A comparison study. *Respirology* 2014;19(6):852–856, <https://doi.org/10.1111/resp.12334>
41. Miedinger D., Mosimann N., Meier R., Karli C., Florek P., Frey F. i wsp.: Asthma tests in the assessment of military conscripts. *Clin. Exp. Allergy* 2010;40(2):224–231, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03387.x>
42. Gade E., Thomsen S.F., Porsbjerg C., Backer V.: The bronchial response to mannitol is attenuated by a previous methacholine test: But not vice versa. *Clin. Exp. Allergy* 2009;39(7):966–971, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03274.x>
43. Porpodis K., Domvri K., Kontakiotis T., Fouka E., Kontakioti E., Zarogoulidis K. i wsp.: Comparison of diagnostic validity of mannitol and methacholine challenges and relationship to clinical status and airway inflammation in steroid-naïve asthmatic patients. *J. Asthma* 2017;54(5):520–529, <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1238926>
44. Price O.J., Ansley L., Menzies-Gow A., Cullinan P., Hull J.H.: Airway dysfunction in elite athletes – An occupational lung disease? *Allergy*. 2013;68(11):1343–1352, <https://doi.org/10.1111/all.12265>
45. Lipińska-Ojrzanowska A., Rybacki M., Wiszniewska M., Pałczyński C., Walusiak-Skorupa J.: Badania profilaktyczne uczniów narażonych na czynniki alergizujące drogi oddechowe. *Med. Pr.* 2011;62(4):403–413
46. Vandenplas O., Suojalehto H., Aasen T.B., Baur X., Burge P.S., de Blay F., i wsp.: ERS Task force on specific inhalation challenges with occupational agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: Consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2014;43(6): 1573–1587, <https://doi.org/10.1183/09031936.00180313>
47. Walusiak J.: Occupational upper airway disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006;6(1):1–6, <https://doi.org/10.1097/01.all.0000199795.56681.cf>
48. Miedinger D., Chhajer P.N., Tamm M., Stolz D., Surber C., Leuppi J.D.: Diagnostic tests for asthma in firefighters. *Chest* 2007;131:1760–1767, <https://doi.org/10.1378/chest.06-2218>
49. Tan J., Bernstein J.A.: Occupational asthma: An overview. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014;14(5):431, <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0431-y>
50. Malo J.L., Tarlo S.M., Sastre J., Martin J., Jeebhay M.F., Le M.N. i wsp.: An official American Thoracic Society Workshop Report: Presentations and discussion of the fifth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. Comparisons between asthma in the workplace and non-work-related asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12(7): S99–S110, <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201505-281ST>
51. Klusáčková P., Pelclová D., Jindriska Lebedová D., Marecková H., Brabec M.: Occupational asthma after withdrawal from the occupational allergen exposure. *Ind. Health* 2006;44(4):629–638, <https://doi.org/10.2486/ind-health.44.629>
52. Merget R., Reineke M., Rueckmann A.R., Bergmann M., Schultze-Werninghaus G.: Nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma caused by platinum salts after allergen avoidance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:1146–1149, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921450>
53. Pralong J.A., Lemièrre C., Rochat T., L'Archevêque J., Labrecque M., Cartier A.: Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(2):412–416, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.026>
54. Quirce S., Fernández-Nieto M., Escudero C., Cuesta J., De Las Heras M., Sastre J.: Bronchial responsiveness to bakery-derived allergens is strongly dependent on specific skin sensitivity. *Allergy* 2006;61(10):1202–1208, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01189.x>
55. Davis B.E., Amakye D.O., Cockcroft D.W.: Airway responsiveness to mannitol 24 h after allergen challenge in atopic asthmatics. *Allergy* 2015;70(6):682–688, <https://doi.org/10.1111/all.12601>
56. Koskela H., Taivainen A., Tukiainen H., Chan H.K.: Inhalation challenge with bovine dander allergens: who needs it? *Chest* 2003;124(1):383–391, <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.383>
57. Wood L.G., Powell H., Gibson P.G.: Mannitol challenge for assessment of airway responsiveness, airway inflammation and inflammatory phenotype in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2010;40(2):232–241, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03371.x>
58. Vandenplas O., Wiszniewska M., Raulf M., de Blay F., Gerth van Wijk R., Moscato G. i wsp.: EAACI position paper: Irritant-induced asthma. *Allergy* 2014;69(9):1141–1153, <https://doi.org/10.1111/all.12448>
59. Tarlo S.M.: Irritant-induced asthma in the workplace. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014;14:406, <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0406-4>

-
60. Brooks S.M.: Irritant-induced asthma and reactive airways dysfunction syndrome (RADS). *J. Allergy Ther.* 2014;5:174, <https://doi.org/10.4172/2155-6121.1000174>