

## Nofer Institute of Occupational Medicine in Lodz

### **Application of selected diagnostic methods in the diagnosis of occupational respiratory allergy caused by allergens of high and low molecular weight**

**Ewa Nowakowska-Świrta MsSc**

Doctoral dissertation under the supervision of Prof. Marta Wiszniewska, MD, PhD,  
Professor of the Nofer Institute of Occupational Medicine in Lodz

#### **List of publications included in the doctoral dissertation**

- 1.1. Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Allergen-specific IgE to recombinant latex allergens in occupational allergy diagnostics. *Journal of Occupational Health*. 2019;61(5):378-386.
- 1.2. Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Ocena nadreaktywności oskrzeli i jej zastosowanie w diagnostyce astmy związanej z pracą. *Medycyna Pracy*. 2018;69(4):457-471.
- 1.3. Lipińska-Ojrzanowska A, Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Bronchial Response to High and Low Molecular Weight Occupational Inhalant Allergens. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2020; 2(1):164-170.
- 1.4. Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Lipińska-Ojrzanowska A, Walusiak-Skorupa J. Mannitol vs. methacholine in evaluation of airway responsiveness in bakers' asthma. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2020;33(2):235-239.

Total score for the series of publications

IF = 8,77; Ministry of Science and Higher Education = 225

## **Introduction**

Diagnostics of occupational respiratory allergies is very complex, mainly due to a great variety of occupational allergens and lack of standardized methods. The diagnostic process in the case of suspected occupational allergy is unique as it is necessary to provide unequivocal evidence that the disease is caused by hypersensitivity to an allergen specific for a working environment. Since the diagnostic accuracy of individual methods applied in the diagnostics of occupational respiratory allergies is low, a specific inhalation challenge (SIC), which is referred to as the gold standard or at least a reference test in the diagnostics of occupational respiratory allergies, should be carried out each time if there are no contraindications. A specific inhalation challenge test with occupational allergens is a test that distinguishes between an allergic reaction and a non-specific inflammatory reaction caused by irritants. If there are medical contraindications to carry out a specific inhalation challenge test, as part of the process of medical certification, the only two things that can be done is to analyse medical records of the anamnesis on the course of the disease and to perform available laboratory tests to assess occupational sensitization. Due to development of genetic engineering methods, there are more and more attempts to use recombinant allergens in the diagnostics of allergic diseases. By using an appropriate set of recombinant proteins in diagnostic tests, cross-reactivity and/or sensitization can be excluded with high probability without performing specific inhalation challenges, which are associated with a high risk of anaphylactic shock if the patient is exposed to latex allergens.

Properly performed functional tests of the respiratory system, especially monitoring of the bronchial response after a specific inhalation challenge as well as assessment of bronchial hyperreactivity are of great importance in the diagnostic process of occupational respiratory allergy. Bronchial hyperreactivity is an individual's ability to contract excessively after exposure to various stimuli which do not cause such symptoms in a healthy person. This hyperreactivity is associated with both inflammatory processes ongoing in the airways and with restorative processes that are partially reversible under treatment. If bronchial hyperreactivity is caused by immune factors (allergens), it is referred to as specific hyperactivity and occurs in people who are allergic to a particular allergen. Non-specific hyperreactivity is triggered by physical, chemical and pharmacological factors. Provocative bronchial tests, evaluating bronchial hyperreactivity, are used in the diagnostics of work-related respiratory diseases; first of all, in the examination of bronchial asthma, monitoring of its course and regulations on medical certification. In recent years, a non-specific inhalation challenge with mannitol has been a focus of interest in allergological diagnostics. Attempts are being made to use this test

for monitoring SIC; however, there is little data on the use of the mannitol test in the diagnostics of occupational asthma.

### **Objectives of the doctoral dissertation**

The main objective of the presented dissertation was to evaluate the usefulness of selected diagnostic methods for identifying the type of allergy to working environment allergens and functional tests of the respiratory system in diagnosing occupational respiratory allergy.

The main goal of the doctoral dissertation was achieved through the detailed objectives presented below, and the results were published in the publication series:

- Evaluation of usefulness of determining allergen-specific IgE (asIgE) antibodies for recombinant proteins of selected blood serum allergens in the diagnostics of occupational respiratory diseases (**publication 1.1**)
- Evaluation of usefulness of a non-specific inhalation challenge with methacholine in testing bronchial hyperreactivity in patients diagnosed with suspected occupational bronchial asthma (**publication 1.2**)
- Evaluation of changes in severity of bronchial hyperreactivity, induced by specific inhalation challenge with high- and low-molecular weight allergens in patients diagnosed with occupational asthma (**publication 1.3**)
- Evaluation of the pattern of asthmatic response, induced by a specific inhalation challenge with high- and low-molecular weight allergens in patients with diagnosed occupational asthma (**publication 1.3**)
- Evaluation of the value of a non-specific inhalation challenge with mannitol in patients with suspected occupational bronchial asthma induced by high-molecular weight allergens (**publication 1.2; 1.4**)

### **Material and methods**

The research was conducted in the Department of Occupational Diseases and Environmental Health of the Institute of Occupational Medicine in Lodz.

The study included 300 patients, hospitalized in the Department of Occupational Diseases with suspected bronchial asthma of occupational etiology, who were exposed to high- and low-molecular weight allergens at workplace.

The patients underwent the following:

- physical examination and interview,

- skin prick tests (SPTs) with a set of aeroallergens, commonly found in the surrounding environment and, if available, with sets of occupational allergens for selected groups of employees;
- determination of allergen-specific IgE antibodies for occupational allergens in blood serum, subject to availability of commercial test kits;
- spirometry test with reversibility test of bronchospasm
- non-specific bronchial hyperreactivity test with methacholine;
- specific inhalation challenge with factors present in working environment, assessed on the basis of changes in spirometric parameters, including bronchial hyperreactivity, biochemical and cytological testing of nasal lavage and/or induced sputum in relation to values prior to the specific inhalation challenge and to a challenge conducted with placebo (**publications 1.1; 1.3; 1.4**).

In selected cases, some additional tests were performed:

- determination of allergen-specific IgE level in blood serum for natural rubber latex, selected recombinant latex allergens, a mixture of the most common environmental allergens (Phadiatop test), cross-reacting carbohydrate determinants (CCDs) and rBet v2 profilin (Betula verrucos)
- in 44 people (selected out of 107 health care workers with suspected occupational latex allergy) and in 17 people not exposed to latex allergens at workplace, (**publication 1.1**);
- a bronchial hyperreactivity test with mannitol - in 4 patients diagnosed with suspected occupational asthma, induced by high-molecular weight allergens (**publication 1.4**).

### **Diagnostic criterion**

Occupational asthma (OA) was diagnosed on the basis of an interview and a positive result of a specific inhalation challenge. If the SIC result was negative, work-exacerbated asthma (WEA) was diagnosed.

### **Results**

The group of health-care workers (HCWs), exposed to natural rubber latex, rather than the group of people not exposed to it, significantly more frequently demonstrated allergen-specific IgE antibodies in blood serum for recombinant latex proteins Hev b5, Hev b6.01 and Hev b6.02. An analysis of frequency of asIgE for Hev b8 showed that the controls significantly more often demonstrated the above recombinant proteins Hev b8 than HCWs. Besides, health care workers

with diagnosed occupational asthma significantly more often demonstrated asIgE to Hev b5, Hev b6.01 and Hev b6.02 as well as positive results of skin prick tests with latex in comparison to HCWs with diagnosed work-exacerbated asthma. An analysis of sIgE results for cross-reacting carbohydrate determinant showed no statistical significance with regards to the frequency of allergen-specific IgE antibodies to CCDs determinants (**publication 1.1**).

In the analysis of available professional literature, the author pointed out the role of tests assessing bronchial hyperreactivity in occupational medicine, especially in the prophylactic care of working people and in the diagnostics of allergic and non-allergic occupational asthma. In certain cases, tests assessing non-specific bronchial hyperreactivity should be performed during pre-employment examinations prior to employing workers who are supposed to be exposed to allergenic factors, during periodic examinations, as well as in the diagnostics and monitoring of occupational and work-exacerbated asthma (**publication 1.2**).

A comparative analysis of patients exposed to high- and low-molecular weight allergens revealed that the median age of people exposed to high-molecular weight allergens (HMW-A) was significantly higher than the age median of people exposed to low-molecular weight allergens (LMW-A).

In addition, workers exposed to HMW-A in the workplace were significantly more likely to declare smoking habits than those exposed to LMW-A. Besides, the work which caused respiratory disturbances is done statistically more frequently by people exposed to HMW-A at workplace rather than by those exposed to LMW-A.

Non-specific bronchial hyperreactivity, evaluated in a preliminary study, was significantly more frequently observed in the group of individuals exposed to LMW-A than in those exposed to HMW-A; the median concentration of methacholine, contributing to a 20% decrease in forced expiratory volume in one second (FEV1) in comparison to the initial value PC20, was significantly lower in this group both before and after SIC. Additionally, the degree of bronchial hyperreactivity, both prior to and after SIC, was more severe in patients exposed to LMW-A. A significant increase in non-specific bronchial hyperreactivity after SIC was observed mainly in patients exposed to LMW-A rather than in patients exposed to HMW-A.

A comparative analysis of the assessment of asthmatic response pattern, induced by a specific inhalation challenge test with high- and low-molecular weight allergens in patients with diagnosed occupational asthma showed that an isolated early bronchial response was significantly more frequent in patients exposed to HMW-A than in those exposed to LMW-A.

On the other hand, an isolated late bronchial response and a two-phase and atypical response were significantly more common in patients exposed to LMW-A than in patients exposed to HMW-A (**publication 1.3**).

In the group of patients diagnosed with suspected occupational asthma induced by high-molecular weight allergens, who were tested for bronchial hyperreactivity with mannitol, two patients with positive SIC results, demonstrated statistically significant non-specific bronchial hyperreactivity to mannitol after SIC. Moreover, a significant increase in airway reactivity to methacholine after SIC was observed in all patients with positive SIC results. One patient with a positive SIC result and metacholine reactivity did not show increased bronchial hyperreactivity after mannitol inhalation. The patient with a negative SIC result showed no significant changes in bronchial hyperreactivity before and after SIC, neither in the methacholine test nor in the mannitol test (**publication 1.4**).

### **Conclusion**

On the basis of the conducted research, the following conclusions were drawn:

1. In the diagnostics of latex allergy, determination of allergen-specific IgE antibodies to recombinant latex proteins has a higher diagnostic accuracy than allergen-specific IgE antibodies to latex.
2. There is a difference in the population of the health care workers exposed to latex allergens and persons not occupationally exposed to latex concerning presence of the allergen-specific IgE antibodies to recombinant latex proteins in serum.
3. By using an appropriate panel of recombinant latex proteins, occupational bronchial asthma and work-exacerbated asthma can be distinguished with high probability, which is particularly important if there are contraindications to perform a specific inhalation challenge with latex allergens.
4. The degree of bronchial hyperreactivity, both before and after a specific inhalation challenge, is more severe in the course of asthma induced by low-molecular weight allergens, which may be one of the reasons for a more severe course of this type of asthma after cessation of occupational exposure.
5. A specific inhalation challenge induces an isolated early asthmatic response in individuals allergic to high-molecular weight allergens and a late, two-phase or atypical asthma, caused by low-molecular weight allergens.
6. Usefulness of the test with mannitol required further studies to assess the change in bronchial hyperreactivity induced by a specific inhalation challenge.

Eva Novakova - Švíd

**Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi**

**Zastosowanie wybranych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu zawodowej alergii dróg oddechowych wywołanej przez alergeny o dużej i małej masie cząsteczkowej**

**Mgr Ewa Nowakowska-Świrta**

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem  
dr hab. n. med. Marty Wiszniewskiej, prof. IMP

**Zbiór publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej**

- 1.1. Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Allergen-specific IgE to recombinant latex allergens in occupational allergy diagnostics. *Journal of Occupational Health*. 2019;61(5):378-386.
- 1.2. Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Ocena nadreaktywności oskrzeli i jej zastosowanie w diagnostyce astmy związanej z pracą. *Medycyna Pracy*. 2018;69(4):457-471.
- 1.3. Lipińska-Ojrzanowska A, Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Bronchial Response to High and Low Molecular Weight Occupational Inhalant Allergens. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2020; 2(1):164-170.
- 1.4. Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M, Lipińska-Ojrzanowska A, Walusiak-Skorupa J. Mannitol vs. methacholine in evaluation airway responsiveness in bakers' asthma. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2020;33(2):235-239.

Łączna punktacja dla cyklu publikacji

IF= 8,77 MNiSW= 225



## Wstęp

Diagnostyka zawodowej alergii dróg oddechowych jest bardzo złożona, głównie z powodu dużej różnorodności alergenów zawodowych oraz braku wystandaryzowanych metod. Proces diagnostyczny w przypadku podejrzenia alergii zawodowej ma wyjątkowy charakter, gdyż zachodzi konieczność udowodnienia lub wykazania z przeważającym prawdopodobieństwem, że choroba jest spowodowana nadwrażliwością na alergen specyficzny dla środowiska pracy. Ponieważ trafność diagnostyczna poszczególnych metod stosowanych w diagnostyce zawodowej alergii układu oddechowego jest niska, dlatego też, przy braku przeciwwskazań, każdorazowo powinna być przeprowadzona swoista wziewna próba prowokacyjna z alergenami zawodowym (*specific inhalation challenge*, SIC), która jest określana jako złoty standard lub co najmniej test referencyjny w diagnostyce zawodowej alergii dróg oddechowych. Swoista wziewna próba prowokacyjna z alergenami zawodowym jest testem, który pozwala na rozróżnienie reakcji alergicznej i nieswoistej reakcji zapalnej wywołanej działaniem czynników drażniących. W sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania medyczne do przeprowadzenia u pacjenta SIC, w ramach procesu orzeczniczego, pozostaje analiza danych z wywiadu dotyczących przebiegu schorzenia oraz wykonanie dostępnych badań laboratoryjnych oceniających uczulenie zawodowe. Wraz z rozwojem metod inżynierii genetycznej, coraz częściej podejmuje się próby wykorzystania w diagnostyce chorób alergicznych alergenów rekombinowanych. Stosując odpowiedni panel białek rekombinowanych w testach diagnostycznych, można z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć reaktywność krzyżową i/lub potwierdzić uczulenie bez konieczności przeprowadzania swoistych wziewnych testów prowokacyjnych, które związane są z wysokim ryzykiem wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego w przypadku ekspozycji na alergeny lateksu.

W procesie diagnostycznym zawodowej alergii dróg oddechowych duże znaczenie mają prawidłowo przeprowadzone badania czynnościowe układu oddechowego, zwłaszcza monitorowanie odpowiedzi ze strony oskrzeli po przeprowadzeniu próby SIC oraz ocena nadreaktywności oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli to osobnicza zdolność do nadmiernego ich skurczu pod wpływem różnych bodźców, które u osoby zdrowej nie wywołują takich objawów; związana jest zarówno z procesami zapalnymi toczącymi się w drogach oddechowych jak i z procesami naprawczymi, które są częściowo odwracalne pod wpływem leczenia. Jeśli nadreaktywność oskrzeli wywołana jest czynnikami immunologicznymi (alergenami) to określana jest jako nadreaktywność swoista i występuje u osób uczulonych na dany alergen. Nadreaktywność nieswoista ujawnia się pod wpływem działania czynników fizycznych,



chemicznych i farmakologicznych. Oskrzelowe testy prowokacyjne oceniające nadreaktywność oskrzeli znalazły zastosowanie w diagnostyce związanych z pracą chorób układu oddechowego; przede wszystkim w badaniu astmy oskrzelowej, monitorowaniu jej przebiegu oraz w orzecznictwie. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie nieswoistym testem prowokacyjnym z mannitołem w diagnostyce alergologicznej. Podejmowane są próby wykorzystania tego testu podczas monitorowania SIC, natomiast niewiele jest danych dotyczących wykorzystania testu z mannitołem w diagnostyce astmy zawodowej.

### **Cele pracy doktorskiej**

Głównym celem prezentowanej pracy doktorskiej była ocena przydatności wybranych metod diagnostycznych służących określeniu uczulenia na alergenów środowiska pracy oraz badań czynnościowych układu oddechowego w rozpoznawaniu zawodowej alergii dróg oddechowych.

Główny cel pracy zrealizowano poprzez przedstawione poniżej cele szczegółowe, a wyniki opublikowano w cyklu publikacji:

- Ocena przydatności oznaczania alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE dla rekombinowanych białek wybranych alergenów w surowicy krwi w diagnostyce chorób zawodowych układu oddechowego (**publikacja 1.1**)
- Ocena przydatności testu nieswoistej prowokacji wziewnej z metacholiną w badaniu nadreaktywności oskrzeli u pacjentów diagnozowanych z powodu podejrzenia zawodowej astmy oskrzelowej (**publikacja 1.2**)
- Ocena zmian stopnia nadreaktywności oskrzeli wywołanych swoistą prowokacją wziewną z alergenami o dużej i małej masie cząsteczkowej u pacjentów z rozpoznaną astmą zawodową (**publikacja 1.3**)
- Ocena wzoru reakcji astmatycznej wywołanej swoistą prowokacją wziewną z alergenami o dużej i małej masie cząsteczkowej u pacjentów z rozpoznaną astmą zawodową (**publikacja 1.3**)
- Ocena wartości testu nieswoistej prowokacji wziewnej z mannitołem w grupie osób z podejrzeniem zawodowej astmy oskrzelowej wywołanej przez alergenów o dużej masie cząsteczkowej (**publikacja 1.2; 1.4**)

### **Material i metody**

Badania zostały przeprowadzone w Klinice Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi.

Badaniem objęto 300 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Chorób Zawodowych z podejrzeniem astmy oskrzelowej o etiologii zawodowej, którzy w miejscu pracy narażeni byli na alergeny o dużej i małej masie cząsteczkowej.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono następujące badania:

- podmiotowe i przedmiotowe badanie lekarskie;
- punktowe testy skórne (*skin prick tests, SPTs*) z zestawem aeroalergenów pospolicie występujących w środowisku komunalnym oraz w miarę dostępności z zestawami alergenów zawodowych dla wybranych grup pracowników;
- oznaczenie alergenowo swoistych przeciwciał w klasie IgE (*allergen-specific IgE, asIgE*) dla alergenów zawodowych w surowicy krwi w miarę dostępności komercyjnych zestawów do oznaczeń;
- badanie spirometryczne wraz z testem odwracalności skurczu oskrzeli;
- test nieswoistej nadreaktywności oskrzeli z metacholiną;
- test swoistej wziewnej prowokacji z czynnikami obecnymi w środowisku pracy oceniany na podstawie zmian parametrów spirometrycznych, w tym nadreaktywności oskrzeli, badania biochemicznego i cytologicznego popłuczyn nosowych i/lub płwociny indukowanej w odniesieniu do wartości przed prowokacją swoistą i do próby prowokacyjnej przeprowadzonej z placebo (**publikacje 1.1, 1.3, 1.4**).

W wybranych przypadkach dodatkowo przeprowadzono następujące testy:

- u 44 osób (wybranych spośród 107 pracowników ochrony zdrowia z podejrzeniem zawodowej alergii na lateks) oraz u 17 osób nienarażonych na alergeny lateksu w miejscu pracy oznaczono poziom asIgE w surowicy krwi dla lateksu gumy naturalnej, wybranych alergenów rekombinowanych lateksu, mieszaniny najbardziej rozpowszechnionych alergenów środowiska (test Phadiatop), determinant węglowodanów reagujących krzyżowo (*cross-reacting carbohydrate determinants, CCDs*) i profiliny rBet v2 (*Betula verrucos*) (**publikacja 1.1**);
- u 4 pacjentów diagnozowanych z podejrzeniem astmy zawodowej wywołanej przez alergeny o dużej masie cząsteczkowej został wykonany test nadreaktywności oskrzeli z mannitolem (**publikacja 1.4**).

### **Kryterium diagnostyczne**

Astmę oskrzelową (*occupational asthma*, OA) o etiologii zawodowej rozpoznawano na podstawie wywiadu i dodatniego wyniku testu swoistej prowokacji wziewnej. W przypadku gdy wynik SIC był negatywny u osób zgłaszających objawy związane z pracą ze strony dolnych dróg oddechowych rozpoznawano astmę zaostrzającą się w środowisku pracy (*work-exacerbated asthma*, WEA).

### **Wyniki badań**

W grupie pracowników ochrony zdrowia (*health-care workers*, HCWs) narażonych zawodowo na lateks gumy naturalnej w porównaniu z grupą osób nienarażonych na lateks gumy naturalnej istotnie częściej stwierdzano obecność alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy krwi dla rekombinowanych białek lateksu Hev b5, Hev b6.01 i Hev b6.02, jak również w surowicy krwi poziom stężenia asIgE dla Hev b5, Hev b6.01 i Hev b6.02 w grupie pracowników ochrony zdrowia był istotnie wyższy w porównaniu z grupą osób nienarażonych na lateks gumy naturalnej w miejscu pracy. Analiza wyników badań osób z grupy kontrolnej w aspekcie częstości występowania asIgE dla Hev b8 wykazała istotność statystyczną w porównaniu do HCWs. Dodatkowo wśród pracowników ochrony zdrowia z rozpoznaną astmą zawodową zaobserwowano istotnie częściej występowanie asIgE dla Hev b5, Hev b6.01 i Hev b6.02 i dodatniego wyniku punktowych testów skórnych z lateksem w porównaniu do HCWs z astmą zaostrzającą się w środowisku pracy. Analizując wyniki oznaczania sIgE dla markerów krzyżowo reagujących determinant węglowodanowych nie zaobserwowano istotności statystycznej dla częstości występowania alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE dla determinant CCDs. **(publikacja 1.1).**

Na podstawie analizy dostępnych danych literaturowych, wskazano rolę testów oceniających nadreaktywność oskrzeli w medycynie pracy, zwłaszcza w opiece profilaktycznej nad pracującymi oraz w diagnostyce astmy zawodowej o typie alergicznym i niealergicznym. W określonych przypadkach testy oceniające nieswoistą nadreaktywność oskrzeli powinny być wykonywane podczas badań wstępnych przed zatrudnieniem pracowników w narażeniu na czynniki alergizujące, w trakcie badań okresowych, a także w diagnostyce i monitorowaniu astmy zawodowej oraz astmy zaostrzającej się w miejscu pracy **(publikacja 1.2).**

Analiza porównawcza pacjentów zatrudnionych w narażeniu na alergeny o dużej i małej masie cząsteczkowej wykazała, że mediana wieku osób zatrudnionych w narażeniu na alergeny o dużej masie cząsteczkowej (*high molecular weight allergens*, HMW-A) była istotnie większa

w porównaniu do osób zatrudnionych w narażeniu na alergeny o małej masie cząsteczkowej (*low molecular weight allergens*, LMW-A). Dodatkowo, pracownicy narażeni na HMW-A w miejscu pracy istotnie częściej deklarowali nałóg palenia tytoniu, niż osoby narażone na LMW-A w miejscu pracy. Ponadto pracę na stanowisku, z którym wiązano dolegliwości ze strony układu oddechowego kontynuowały istotnie częściej osoby narażone na HMW-A w porównaniu do pracowników ekspozowanych na LMW-A.

Nieswoista nadreaktywność oskrzeli oceniana w badaniu wyjściowym istotnie częściej występowała w grupie osób narażonych na działanie LMW-A w porównaniu z grupą osób narażonych na HMW-A; mediana wartości stężenia metacholiny powodująca 20% obniżenie wartości parametru FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej PC20 (*provocative concentration of methacholine to cause a 20% decrease in forced expiratory volume in one second (FEV1)*, PC20) była w tej grupie istotnie mniejsza zarówno przed, jak i po przeprowadzeniu SIC. Dodatkowo stopień nadreaktywności oskrzeli zarówno przed jak i po SIC był bardziej zaawansowany u pacjentów narażonych na działanie LMW-A. Istotny wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli po SIC obserwowano głównie u pacjentów narażonych na LMW-A niż u pacjentów narażonych na HMW-A.

Analiza porównawcza oceny wzoru reakcji astmatycznej wywołanej swoistą prowokacją wziewną z alergenami o dużej i małej masie cząsteczkowej u pacjentów z rozpoznaną astmą zawodową wykazała, że u osób narażonych na HMW-A zaobserwowano istotnie częściej izolowaną, wczesną odpowiedź ze strony oskrzeli w porównaniu do osób narażonych na LMW-A. Natomiast izolowana odpowiedź późna ze strony oskrzeli oraz odpowiedź dwufazowa i nietypowa istotnie częściej była widoczna u osób narażonych na LMW-A niż u pacjentów narażonych na HMW-A (**publikacja 1.3**).

W grupie osób diagnozowanych z podejrzeniem astmy zawodowej wywołanej przez alergeny o dużej masie cząsteczkowej, u których został wykonany test nadreaktywności oskrzeli z mannitolem, u dwóch pacjentów po przeprowadzeniu SIC nieswoista nadreaktywność oskrzeli na mannitol była istotna. Ponadto u wszystkich pacjentów z dodatnim wynikiem SIC zaobserwowano istotny wzrost reaktywności dróg oddechowych na metacholinę po przeprowadzeniu SIC. U jednego badanego z dodatnim wynikiem SIC i reaktywnością na metacholinę nie zaobserwowano wzrostu nadreaktywności oskrzeli po inhalacji mannitolu. Pacjent, u którego uzyskano negatywny wynik SIC nie wykazał żadnych istotnych zmian nadreaktywności oskrzeli przed i po SIC, zarówno w teście z metacholiną, jak i w teście z mannitolem (**publikacja 1.4**).

## Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. W diagnostyce alergii na lateks, oznaczanie alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE dla rekombinowanych białek lateksu charakteryzuje się wyższą trafnością diagnostyczną niż alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE dla lateksu.
2. Alergenowo swoiste przeciwciała klasy IgE dla rekombinowanych białek lateksu w surowicy krwi wykazują zróżnicowany panel w populacji pracowników ochrony zdrowia narażonych na lateks i w populacji osób nienarażonych na lateks w środowisku pracy.
3. Stosując odpowiedni panel białek rekombinowanych lateksu, można z dużym prawdopodobieństwem różnicować zawodową astmę oskrzelową i astmę zaostrzającą się w środowisku pracy, co jest szczególnie istotne w przypadku istnienia przeciwwskazań do wykonania swoistej wziewnej prowokacji z alergenami lateksu.
4. Stopień nadreaktywności oskrzeli, zarówno przed, jak i po swoistej wziewnej próbie prowokacyjnej jest bardziej nasilony w przebiegu astmy wywołanej przez alergeny o małej masie cząsteczkowej, co może być jednym z powodów cięższego przebiegu tego typu astmy po zaprzestaniu narażenia zawodowego.
5. Test swoistej prowokacji wziewnej z zastosowaniem alergenów o dużej masie cząsteczkowej wywołuje izolowaną wczesną odpowiedź astmatyczną, natomiast test swoistej prowokacji wziewnej z zastosowaniem alergenów o małej masie cząsteczkowej wywołuje odpowiedź astmatyczną późną, dwufazową lub o wzorcu atypowym.
6. Przydatność testu z mannitolem wymaga dalszych badań w zakresie jego wykorzystania w monitorowaniu zmian nadreaktywności oskrzeli wywołanych swoistą wziewną próbą prowokacyjną.

Ewa Nowakowska-Szmidt