

# Diagnostyczne badania alergologiczne u dzieci ze wstępnym rozpoznaniem astmy atopowej lub nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych z odczynem spastycznym

## Allergy diagnostic tests in children with initial diagnosis of atopic asthma or lower respiratory tract recurrent infections with bronchospasm

ANNA STASIAK-BARMUTA

Zakład Alergologii Dziecięcej Akademii Medycznej, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

Celem pracy była ocena przydatności badań alergologicznych w różnicowaniu objawów bronchospastycznych u dzieci. Ocenie poddano 128 dzieci ze wstępnym rozpoznaniem atopowej astmy oskrzelowej i 91 dzieci ze wstępnym rozpoznaniem nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych z odczynem bronchospastycznym. U każdego dziecka wykonano punktowe testy skórne z powszechnymi alergenami środowiskowymi oraz oznaczono całkowite stężenie IgE i alergenowo-swoiste IgE w surowicy.

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że 56% dzieci z rozpoznaniem astmy ma dodatnie testy skórne, a u 69% stwierdza się swoiste IgE w surowicy, co może przemawiać za stopowym podłożem choroby. Z kolei wśród dzieci z rozpoznaniem nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych z odczynem bronchospastycznym u 37% stwierdzono dodatnie testy skórne, a u 29% swoiste IgE w surowicy, co w połączeniu z wywiadem może również przemawiać za rozpoznaniem astmy atopowej. Całkowite stężenie IgE było zbliżone w obu badanych grupach.

Powyższe dane wskazują, iż rozpoznanie różnicowe odczynów bronchospastycznych obejmować powinno możliwie pełen zakres badań dodatkowych wchodzących w skład diagnostyki alergologicznej. *Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(3), 201-205*

**Słowa kluczowe:** astma wieku dziecięcego, atopia, nawracające zakażenia dróg oddechowych, odczyny bronchospastyczne, różnicowanie, IgE, testy skórne

The study was aimed to evaluate usefulness of allergic diagnostic tests in the differential diagnosis of bronchospastic symptoms in children. The study included 128 children, with initial diagnosis of atopic asthma and 91 children with initial diagnosis of lower respiratory tract recurrent infections accompanied with bronchoconstriction. In all patients skin prick test with common environmental allergens were performed, and total serum IgE and allergen-specific serum IgE were assayed.

The study demonstrated, that 56% of children with asthma diagnosis had positive skin prick tests, whereas serum specific IgE were found in 69%. Among children with the diagnosis of recurrent respiratory infections with bronchospastic reactions the occurrence of positive skin tests was 37%, while specific IgE were found in 29% of subjects. Total IgE concentration was similar in both groups studied.

These results indicate that differential diagnosis of bronchospastic reactions should involve a broad range of laboratory tests. *Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(3), 201-205*

**Key words:** asthma in children, atopy, recurrent bronchitis, wheezing, immunoglobulin E, skin prick-tests

Pomimo znaczących postępów w zrozumieniu rozwoju mechanizmów patogenetycznych, diagnostyka różnicowa odczynów bronchospastycznych w przebiegu astmy i nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych jest w wielu wypadkach trudna i niejednoznaczna. Kliniczna manifestacja obu chorób jest podobna – w obu objawem wio-

dącym jest napadowa duszność. Ów brak swoistości powoduje, iż astmę dziecięcą rozpoznaje się niejednokrotnie błędnie jako obturacyjne zapalenie oskrzeli, a astmę dorosłych – jako przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [1]. Dyskutowana jest koncepcja tożsamości astmy i obturacyjnych zapaleń oskrzeli u dzieci, z uznaniem tych ostat-

nich za wczesną fazę astmy dziecięcej lub pediatryczny wariant astmy [2-8]. Dodatkowym utrudnieniem w diagnostyce różnicowej odczynów bronchospastycznych u dzieci jest indywidualny, w przypadku każdego dziecka, przebieg dojrzewania układu oddechowego, immunologicznego i dokrewnego oraz wpływ środowiska zewnętrznego. Ponadto istnieją kontrowersje co do diagnostycznej wartości testów stosowanych powszechnie w ramach rutynowej diagnostyki alergologicznej.

Stwierdzenie u dziecka obecności swoistych przeciwciał klasy IgE na komórkach tucznych skóry (w testach skórnych) lub w surowicy nie przesądza o ich związku z objawami ze strony oskrzeli, a tym bardziej o rozpoznaniu astmy oskrzelowej. Wykazanie obecności swoistych przeciwciał przeciw alergenom umożliwia jednak rozpoznanie podłoża atopowego, a także ułatwia analizę objawów klinicznych w kontekście możliwego uczulenia. Choć brak swoistych IgE nie wyklucza rozpoznania u dziecka astmy, to jednak zwiększa prawdopodobieństwo, że objawy obturacji nie będą miały charakteru utrwalonego.

Celem pracy była ocena przydatności badań alergologicznych w różnicowaniu odczynów bronchospastycznych u dzieci.

## MATERIAŁ I METODY

### Pacjenci

Spośród 793 dzieci skierowanych do poradni alergologicznej z objawami ze strony dolnych dróg oddechowych, badaniami objęto grupę 219 z odczynami bronchospastycznymi. U 128 dzieci (średnia wieku  $9,7 \pm 4,1$ ) kierujący lekarz pediatra wstępnie rozpoznał atopową astmę oskrzelową (AA), u 91 (średnia wieku  $7,5 \pm 5,0$ ) - nawracające zakażenia dolnych dróg oddechowych z odczynem bronchospastycznym.

### Metody

W ramach diagnostyki alergologicznej u każdego dziecka, poza wywiadem i badaniem przedmiotowym, wykonano punktowe testy skórne z powszechnymi alergenami środowiskowymi (Bencard) oraz oznaczono w surowicy całkowite stężenie IgE i alergenowo-swoiste IgE wobec powszechnych alergenów środowiskowych, stosując metodę immunofluorymetryczną (BioWhittaker). Za wynik dodatni przyjmowano stężenia powyżej 0,8 IU/ml (> 2 klasy).

W obu badanych grupach przeanalizowano częstość występowania każdego z parametrów. Do oceny częstości występowania danej cechy w ocenianych grupach, tworzone tabele wielodzzielcze; zmienną rozkładu cechy oceniano współczynnikiem kontyngencji ( $R \times C$ ).

## WYNIKI

W pierwszym etapie oceniano odczyny w punktowych testach skórnych wobec powszechnych alergenów środowiskowych. W grupie 128 pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem atopowej astmy oskrzelowej dodatnie odczyny punktowe w testach skórnych stwierdzono u 72 dzieci tj. w 56% przypadków. W grupie 91 dzieci ze wstępnym rozpoznaniem nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych z odczynem bronchospastycznym dodatnie odczyny w punktowych testach skórnych stwierdzono u 34 dzieci, co stanowiło 37% grupy (tab. I).

Tabela I. Częstość dodatnich testów skórnych z alergiami atopowymi w grupach dzieci z rozpoznaniem astmy i zapalenia oskrzeli

Rozpoznanie wstępne	Wyniki punktowych testów skórnych	
	testy dodatnie	testy ujemne
Astma atopowa n=128	72 (56%)	56 (44%)
Nawracające zakażenia z odczynem bronchospastycznym n=91	34 (37%)	57 (63%)
Łącznie n=219	106 (48%)	113 (52%)

Następnie dokonano pomiaru stężenia alergenowo-swoistych IgE w surowicy. W grupie pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem astmy atopowej obecność alergenowo-swoistych IgE w surowicy stwierdzono u 88 dzieci tj. w 69% przypadków, natomiast w grupie dzieci ze wstępnym rozpoznaniem nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych z odczynem bronchospastycznym – u 26 dzieci, co stanowiło 29% grupy (tab. II).

Tabela II. Stężenia alergenowo-swoistych IgE w surowicy

Rozpoznanie wstępne	Obecność swoistych IgE w surowicy	
	klasa > 2	klasa < 2
Astma atopowa n=128	88 (69%)	40 (31%)
Nawracające zakażenia z odczynem bronchospastycznym n=91	26 (29%)	65 (71%)
Łącznie n=219	112 (51%)	107 (49%)

Na kolejnym etapie analizy uzyskane wyniki (ocena odczynów w punktowych testach skórnych i stężenie IgE alergenowo-swoistych w surowicy) odnoszono do danych z wywiadu. U 8 pacjentów z dodatnimi odczynami w punktowych testach skórnych stwierdzono, korelujący z danymi anamnestycznymi, brak swoistych alergenowo IgE w surowicy. U kolejnych 16 pacjentów, u których punktowe testy skórne były ujemne, stwierdzono obecność IgE alergenowo-swoistych w surowicy, korelujące z danymi anamnestycznymi.

W kolejnym etapie badań, oceniano całkowite stężenie IgE w surowicy (tab. III). W grupie 128 pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem astmy atopowej u 97 dzieci (76%) stwierdzono podwyższone stężenie IgE całkowitej w surowicy, ale wynik taki uzyskano również u 55 (60%) dzieci z grupy nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych z odczynem spastycznym.

Tabela III. Całkowite stężenie IgE w surowicy

Rozpoznanie wstępne	Całkowite stężenie IgE w surowicy	
	wartości prawidłowe	wartości powyżej prawidłowych
Astma atopowa n = 128	31 (24%)	97 (76%)
Nawracające zakażenia z odczynem bronchospastycznym n = 91	36 (40%)	55 (60%)
Łącznie n = 219	67 (31%)	152 (69%)

## DYSKUSJA

W badaniach epidemiologicznych prowadzonych w wielu krajach zgodnie potwierdzono, iż u ok. 10-15% dzieci do 1. r.ż. i u ok. 25% dzieci do 5. r.ż., zakażeniami układu oddechowego towarzyszą napady świszczącego oddechu [9-11]. W przeprowadzonej przez nas analizie nawracające zakażenia dolnych dróg oddechowych z odczynem spastycznym rozpoznano ostatecznie u 105 spośród 793 dzieci, co stanowiło 13% ocenianej grupy pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg oddechowych. Celem niniejszej pracy była ocena przydatności badań alergicznych dla rozpoznania odczynów bronchospastycznych występujących w przebiegu astmy oskrzelowej atopowej i nawracających zakażeń dolnych dróg oddechowych, opartych tylko o dane anamnestyczne i badanie przedmiotowe, a przeprowadzonych przez lekarzy pierwszego kontaktu. Błędy rozpoznań wstępnych i ostatecznych mogą być bowiem znaczne. U 128 dzieci poddanych ocenie w ramach rutynowej diagnostyki alergologicznej równocześnie oceniano odczyny w punktowych testach skórnych, stężenie całkowite IgE i alergenowo-swoistych IgE w surowicy.

W badaniach, prowadzonych w różnych ośrodkach alergologicznych [12-14], stwierdzono błąd diagnozy wstępnej w przypadku astmy atopowej na poziomie od 45% [15,16] do nawet 70% [14]. Odsetek właściwej diagnozy wstępnej w przypadku astmy atopowej wahał się w granicach od 8,4%, poprzez 13% do 40% [15,17,18]. Nierzadko astmę rozpoznawano dopiero w przypadku wystąpienia ponad 20 incydentów obturacji oskrzeli [19]. W badaniach epidemiologicznych wykazano znaczną dysproporcję pomiędzy liczbą dzieci zgłaszających objawy sugerujące astmę a liczbą dzieci, u których astmę rozpoznawano [20]. W badaniach retrospektywnych udowodniono, iż spośród dzieci, u których napady duszności pojawiały

się 4 i więcej razy w ciągu roku poprzedzającego badanie, tylko ok. 20% ma szansę na osiągnięcie pełnej remisji, kolejnych 20% odczuje wyraźną poprawę pod wpływem leczenia i aż u 15% nastąpi pogorszenie przebiegu choroby [21].

Choć stwierdzenie obecności swoistych IgE nie może przesądzić o rozpoznaniu lub wykluczeniu astmy oskrzelowej, to w połączeniu z dokładnym wywiadem pomaga w postawieniu prawidłowego rozpoznania. W obecnym badaniu u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych aż u 34% stwierdzono obecność swoistych IgE, co może świadczyć, że przynajmniej u części pacjentów alergia, a nie infekcje stanowią podłoże objawów obturacji. Prawdopodobnie nie zdiagnozowanie w tak dużym odsetku przypadków astmy atopowej (1/3 badanej grupy), może oznaczać brak działań profilaktycznych (eliminacji alergenów) i niewłaściwe, trwające różnie długo, postępowanie terapeutyczne często ograniczające się do np. antybiotykoterapii. Niewdrożenie u dzieci, adekwatnego do stwierdzanego stanu leczenia „przeciwastmatycznego”, w konsekwencji prowadzić może do nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym określanym terminem przebudowy („remodelling”) [22,23]. Może też przyczynić się do postępującego ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych i zwiększenia ryzyka zgonu w wieku dorosłym [24,25]. Kolejnym efektem niewłaściwego diagnozowania astmy jest nadużywanie antybiotykoterapii, mogące prowadzić do zaburzeń funkcji układu immunologicznego, w postaci np. zakażeń grzybiczych [26,27].

W każdym przypadku wykonanie badań alergologicznych ułatwia postawienie rozpoznania klinicznego, a tym samym wdrożenie właściwego postępowania profilaktycznego i leczniczego.

Wobec braku jednoznacznych, rozstrzygających klinicznych kryteriów diagnostycznych, coraz częściej proponuje się rozpoznawanie astmy *a priori* u wszystkich dzieci z 3. lub więcej nawracającymi epizodami duszności, niezależnie od przyczyny wywołującej [28,29]. W rozważaniach o słuszności takiego podejścia nie należy jednak zapominać, że może to prowadzić, przy niewłaściwym rozpoznaniu, do nadużywania leków przeciwastmatycznych, w tym glikokortykosteroidów. Mimo niewątpliwie korzystnego wpływu na objawy choroby u dzieci, w niektórych badaniach nie stwierdzono ich wpływu na czynność płuc mierzoną u tych samych chorych w wieku dorosłym [30,31,32]. Wydaje się zatem, że dopatrywanie się we wszystkich epizodach duszności astmy oskrzelowej, wydaje się być posunięciem zbyt radykalnym [33,34,35].

W badaniach epidemiologicznych, prowadzonych w różnych krajach, odsetek występowania dodatnich testów skórnych w populacji szacuje się na 9% do nawet 64%, podczas gdy częstość występowania objawów alergii atopowej na ok. 0,5% do 38%. Wynika z tego, iż część

dotadnich testów nie ma znaczenia klinicznego [36,37]. U ok. 15% osób, nie wykazujących żadnych klinicznych objawów alergii, punktowe testy skórne są dodatnie [38,39,40]. Przyjmuje się czułość testów skórnych na poziomie 78-97%, natomiast swoistość na poziomie 41-91%. Według różnych autorów, charakterystyczny wywiad i potwierdzająca go ocena punktowych testów skórnych pozwala na postawienie prawidłowej diagnozy u 55% do 97% osób uczulonych na sierść zwierząt domowych i u 78% do 89% osób uczulonych na pyłki roślin. Skuteczność diagnostyczna oznaczania stężenia IgE alergenowo-swoistych w odniesieniu do testów skórnych, jest również zróżnicowana w zależności od alergenów oraz stosowanej metody laboratoryjnej [41,42,43].

W przeprowadzonej ocenie zwraca uwagę porównywalna dla obu grup częstość występowania podwyższonego całkowitego stężenia IgE w surowicy, co kwalifikuje przydatność diagnostyczną oceny tego parametru jako ograniczoną. Według danych literaturowych podwyższone stężenie IgE w surowicy stwierdza się jedynie u ok. 2/3 chorych na astmę i tylko u dzieci starszych; koreluje ono ze stopniem klinicznego zaawansowania choroby [44]. U około 30 do 40% pacjentów z objawami alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa i u ok. 55% pacjentów z dodatnimi punktowymi testami skórnymi i obecnością IgE alergenowo-swoistych w surowicy, stężenie IgE całkowitej pozostaje w zakresie wartości prawidłowych [45]. Coraz więcej zwolenników znajduje pogląd, iż ocena całkowitego stężenia IgE w surowicy nie jest wystarczająco czułym wskaźnikiem diagnozującym reakcję alergiczną i nie koreluje ze stopniem klinicznego zaawansowania choroby [46]. Można

obecnie przyjąć, że zdecydowanie niskie stężenie IgE całkowitej wyklucza proces atopowy, natomiast wysokie nie zawsze go potwierdza [47]. Podwyższone, wobec wartości należnych danemu wiekowi, stężenie IgE całkowitej w surowicy stwierdza się również w przebiegu chorób nieatopowych, jak: pasożytnicze, zespół hypo-IgA, pierwotne niedobory komórek T: zespół DiGeorge'a, Omen'n'a, Nezelof'a, Wiskott-Aldrich'a, Job'a, w chorobach nowotworowych: choroba Hodgkina, szpiczak IgE, w chorobach autoagresyjnych: zespół nerczycowy, w chorobach infekcyjnych: zakażenia układu oddechowego o etiologii wirusowej, zespole Backley'a (zakażenia staphylococowe z hyper-IgE) oraz paradoksalnie, wobec znamiennego obniżenia komórek CD4<sup>+</sup>, w zakażeniu wirusem HIV, gdzie wartość stężenia IgE koreluje ze stopniem zaawansowania choroby [44,45,47]. Wyniki badań własnych, w konfrontacji z cytowanymi danymi literaturowymi, sugerują, iż podwyższone stężenie IgE, występujące jako cecha izolowana, nie przesądza o atopowym podłożu choroby.

Przedstawione dane wskazują, że wywiad i badanie fizykalne nie wystarczają dla postawienia właściwej diagnozy u dzieci z objawami obturacji dróg oddechowych. W większości przypadków konieczne jest wykonanie badań alergologicznych. Dopiero rozpoznanie lub wykluczenie alergii umożliwia rozpoczęcie właściwego postępowania; w przypadku alergicznego podłoża są to – eliminacja alergenu, leczenie przeciwzapalne, metody immunoterapii swoistej. W przypadku występowania nawrotowych objawów na tle infekcyjnym i cech niedoboru immunologicznego mogą istnieć wskazania do leczenia immunomodulacyjnego [48,49].

#### Piśmiennictwo

1. Rao R, Warner JO. Airway inflammation: Is it relevant to childhood asthma? W: Phelan PD. Asthma. Bailliere's Clinic Paediatrics. London, Bailliere Tindall, 1995; 3: 277-296.
2. Foucard T. The wheezy child. Acta Paediatr Scand 1985; 74: 172-178.
3. Le Souf PN. Expression of predisposing factors in early life. W: Holgate S.T., Austen KF, Lichtenstein LM, Kay AB. Asthma; physiology, immunopharmacology and treatment. London, Academic Press 1993; 41-52.
4. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V i wsp. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections in elderly people living in the community: prospective cohort study. BMJ 1996; 313: 1119-1123.
5. Silverman M. Out of the mouths of babies and sucklings: Lesson from early childhood asthma. Thorax 1993; 48: 1200-1204.
6. Sporik R. Early childhood wheezing. Curr Opin Pediatr 1994; 6: 650-655.
7. Wilson NM. The significance of early wheezing. Clin Exp Allergy 1994; 24: 522-529.
8. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. Arch Dis Child 1989; 64: 1194-1199.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM i wsp. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
10. Tabachnik E, Levison H. Infantile bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1981; 67: 339-347.
11. Martinati LC, Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. Allergy 1995; 50: 701-710.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health Publication no. 96-3659B, November 1998.
13. Highlights of the Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma, National Institute of Health Publication no. 97-4051A, May 1997.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health: International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. US Department of Health and Human Services, Publication no. 92-3091, June 1992; 1.
15. Jones A, Sykes A. The effect of symptom presentation on delay in asthma diagnosis in children in a general practice. Resp Med 1990; 84: 139-142.
16. Jones A. Coughing, wheezing and the diagnosis of asthma. The Practitioner 1990; 234: 274-276.
17. Speight ANP, Lee D, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. Br Med J 1983; 286: 1253-1256.

18. Neville RG, Bryce FP, Robertson FM. Diagnosis and treatment of asthma in children usefulness of a review of medical records. *Br J Gen Pract* 1992; 42: 501-503.
19. Levy M, Bell L. General practice audit of asthma in childhood. *Br Med J* 1984; 289: 1115-1116.
20. Björnsson E, Janson C, Hakansson L i wsp. Symptoms related to asthma and chronic bronchitis in three areas of Sweden. *Eur Respir J* 1994; 7: 2146-2153.
21. Rees J, Price J. ABC astmy. PWN Warszawa 1994.
22. Hirst SJ. Airway smooth muscle cell culture: application to studies of airway wall remodelling and phenotype plasticity in asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 808-820.
23. Pare PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 259-263.
24. Strachan D, Gerritsen J. Long-term outcome of early childhood wheezing: Population data. *Eur Resp J* 1996; 9: 42s-47s.
25. Fletcher HJ, Ibrahim SA, Speight N. Survey of asthma deaths in the Northern Region (1970-85). *Arch Dis Child* 1990; 65: 163-167.
26. Gieldanowski J. Immunostymulacja i immunosupresja. W: *Immunologia*. S. Mackiewicz (red). PZWL Warszawa 1985.
27. Jankowski A. Immunosupresyjne oddziaływanie antybiotyko-terapii. *Ped Pol* 1990; 65: 90-95.
28. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 522-529.
29. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1194-1199.
30. Shaikh WA. Pulmonary tuberculosis in patients treated with inhaled beclomethasone. *Allergy* 1992; 47: 327-330.
31. Executive Committee of the American Academy of Allergy and Immunology. Inhaled corticosteroids and severe viral infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 223-228.
32. Abzug MJ, Cotton MF. Severe chicken pox after intranasal use of corticosteroids. *J Pediatr* 1993; 123: 577-579.
33. Connet G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 68: 85-87.
34. Goldstein DE, Konig P. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 1983; 72: 60-64.
35. Neville RG, McCowan C, Thomas G i wsp. Asthma and growth-cause for concern? *Asthma & Growth in Tayside Children*. *Ann Hum Biol*. 1996; 23(4): 323-331.
36. Kurzawa R. Zapobieganie astmie oskrzelowej. W: *Postępy w alergologii*. T. Płusa. (red.) Medpress Warszawa 1994.
37. Płusa T, Górski P, Rudzki E. *Epidemiologia chorób atopowych*. W: *Postępy w alergologii*. T. Płusa (red). Medpress Warszawa 1994.
38. Leff AR, Hamann KJ, Wegner CD. Inflammation and cell-cell interactions in airway hyperresponsiveness. *Am J Physiol* 1991; 260: L189-L206.
39. Dreborg S, Frew A. Position statement. Allergen skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 636-637.
40. Dreborg S. Methods for skin testing. *Allergy* 1989; 44(suppl. 10): 22-30.
41. Remes ST, Korppi M. Asthma and atopy in schoolchildren in a defined population. *Acta Paediatr* 1996; 85: 965-70.
42. Norman PS, Lichtenstein LM, Ishizaka K. Diagnostic test in ragweed hay fever. A comparison of direct skin tests, IgE antibody measurements and basophil histamine release. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 210-217.
43. Obtulowicz K. Immunoglobulina E w ustalaniu rodzaju i przyczyny astmy oskrzelowej. *Pol Tyg Lek* 1992; 47: 863-868.
44. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277.
45. Björkstén B. Immunological outcome measures. *Eur Respir J Suppl* 1996; 21: 22s-27s.
46. Van Arsdell PP, Larson EB. Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease: Utility and limitations. *Ann Intern Med* 1989; 110: 304-312.
47. Clerici M, Shearer MG. The Th1 - Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today* 1994; 15: 575-581.
48. Stasiak-Barmuta A, Piotrowska T, Alifier M, Hofman J. Immunomodulatory effect of Broncho-Vaxom in children with atopic bronchial asthma and dysfunction of T lymphocytes. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1997; 3: 205-208.
49. Stasiak-Barmuta A, Puchnarewicz A, Hofman J. Hormon grasic cielejących TFX w terapii astmy oskrzelowej nieatopowej powikłanej zapaleniem płuc i opłucnej. *Pol Merk Lek* 1998; 4: 275-276.