

Próba swoistej prowokacji donosowej u pacjentów uczulonych na alergeny kota i psa

MAREK MODRZYŃSKI, EDWARD ZAWISZA*

Poradnia Alergologiczna NZOZ Euromedica, ul. Chełmińska 74, 86-300 Grudziądz

*Oddział Warszawski Polskiego Towarzystwa Zwalczenia Chorób Alergicznych, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Modrzyński M., Zawisza E.

Specific nasal provocation tests in patients hypersensitive to cat and dog allergens

Summary

This study comprised 30 patients with perennial allergic rhinitis who were also allergic to animal allergens and dust mites. In each of the patients a skin prick test, sIgE level determination and a specific nasal provocation test (NPT) using cat and dog allergens were performed according to standard allergological diagnostics, and the results were objectified using acoustic rhinometry. Positive NPT results were obtained in 22 patients (70%). The positive results were more frequent in persons allergic to cats (92.3%) than in those allergic to dogs (58.8%); these differences were statistically significant. No differences were found between the two subgroups in terms of the sIgE levels and skin prick tests. A high correlation between the results of acoustic rhinometry and the intensity of clinical manifestations was observed after the administration of the NPT ($r = 0.86$) in the study group as a whole. The correlation between the sIgE levels and the results of the skin prick tests and the NPT was much lower.

One can conclude that the nasal provocation test is a good accessory diagnostic method which is used to confirm the clinical significance of allergy to animal allergens in persons with positive results in skin prick tests, and that acoustic rhinometry is a quick, simple and convenient method of objectifying test results. The wider use of NPT might reduce the number of difficult cases, thus making for higher therapeutic efficacy.

Keywords: allergy to animal, nasal provocation test

Badania epidemiologiczne dowodzą, że występowanie chorób alergicznych wzrasta od kilkudziesięciu lat, obejmując w krajach wysoko rozwiniętych ponad 20% populacji (1). W przypadku chorób alergicznych z udziałem IgE poza eliminacją alergenu jedyną znaną obecnie metodą leczenia, dającą szansę całkowitego wyleczenia, jest immunoterapia swoista. W przypadku uczulenia na roztocze kurzu domowego jej skuteczność oceniana jest wysoko, szczególnie w uczuleniach monowalentnych. W przypadku dodatkowej nadwrażliwości na inne alergeny, szczególnie, jeśli ich znaczenie nie zostało uwzględnione, efekt takiego leczenia może okazać się jednak niepełny lub zupełnie niezadowolający.

Obok roztoczy kurzu domowego i zarodników pleśni jedną z istotniejszych przyczyn odpowiedzialnych za rozwój przewlekłego nieżyty nosa i spojówek oraz astmy jest nadwrażliwość na alergeny odzwierzęce. Częstość jej występowania w związku ze wzrostem populacji zwierząt trzymanyh w domach jest duża. Szczególne znaczenie mają tu alergeny psów i kotów, na które nadwrażliwość stwierdza się w populacji ogólnej u sporego odsetka badanych.

Wiadomo, że ani obecność dodatnich punktowych testów skórnych, ani odpowiednich specyficznych przeciwciał IgE (sIgE) w surowicy krwi nie przesądza o znaczeniu danego alergenu w wywoływaniu objawów klinicz-

nych. Sytuacja, w której występuje równoczesne uczulenie na kilka alergenów sprawiać więc może poważne trudności diagnostyczne, szczególnie gdy potencjalne objawy kliniczne przez nie wywołwane są podobne lub identyczne. W zaistniałej sytuacji konieczne jest więc oparcie się na takich badaniach, które w możliwie dużym stopniu pozwoliłoby na stworzenie zbliżonego do naturalnego, narażenia na alergeny. Kryteria te w znacznej mierze spełniają próby prowokacyjne. Jedną z ich odmian, która szczególnie dobrze nadaje się do wykorzystania w każdej poradni alergologicznej i którą zastosowano w niniejszej pracy jest próba (test) swoistej prowokacji donosowej (TPN).

Celem badania była ocena znaczenia klinicznego współistniejącej z nadwrażliwością na roztocze kurzu domowego, nadwrażliwości na alergeny kota lub psa.

Material i metody

Badania przeprowadzono na grupie 30 pacjentów (16 kobiet i 14 mężczyzn) w wieku od 20 do 37 lat (średnia $27,8 \pm 5,5$) z alergicznym całorocznym nieżytem nosa powstałym na tle uczulenia na roztocze kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*), u których w punktowych testach skórnych i w oznaczeniach sIgE (metoda immunoenzymatyczna ELISA, RV Mini System Allergopharma) wykazano dodatkowo nadwrażliwość na alergeny

kota lub psa. Wszyscy badani mieli na co dzień kontakt z wymienionymi zwierzętami.

Do oceny wyników punktowych testów skórnych (PTS) zastosowano plusową skalę półilościową, określając stosunek wielkości pojawiającego się po alergenii bąbla do bąbla wywołanego przez histaminę, używając klasyfikacji opisanej szczegółowo w innych opracowaniach (24).

W celu określenia klinicznego znaczenia uczulenia na alergen kota lub psa u wszystkich chorych wykonano test swoistej prowokacji donosowej z ich alergenami. W badaniu wykorzystano fabrycznie gotowe testy do prowokacji donosowej firmy Allergopharma Joahim Granzer AG. Próbę wykonywano metodą pojedynczej dawki. Alergen rozpylano do obu jam nosa w rejon przedniej części małżowiny nosowej dolnej po uprzednim podaniu roztworu kontrolnego (0,9% roztwór soli fizjologicznej, podany na ok. 15 min. przed aplikacją alergenu). Przed podaniem alergenu chory wykonywał głęboki wdech i wstrzymywał oddech. W badaniu brano pod uwagę wyłącznie wczesną fazę reakcji stosując łącznie subiektywną i obiektywną ocenę próby.

W celu monitorowania pojawiających się w trakcie TPN objawów klinicznych zastosowano skalę punktową, zaproponowaną w latach osiemdziesiątych przez Bellia i wsp. (2), w której oceniono obecność (1 pkt.) lub brak (0 pkt.) jednego z dziewięciu następujących objawów: kichanie, świąd w nosie, zatkanie nosa, wodnisty wyciek z nosa, obrzęk błony śluzowej nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, przekrwienie/świąd spojówek, przekrwienie/świąd gardła, świszczący oddech, duszność.

Zgodnie z propozycją autorów, wynik testu uznawano za dodatni, jeżeli suma uzyskanych punktów była równa lub większa od czterech.

W celu zobiektywizowania wyników próby u badanych osób wykonywano rymetrię akustyczną (RA) (rynometr akustyczny RhinoScan 2000, firma Rhinometrics). Badanie wykonywano zgodnie z obowiązującym konsensusem (7), średnio 15 min. po podaniu alergenu, czyli w czasie, w którym przy dodatknej próbie prowokacyjnej ma miejsce największy obrzęk błony śluzowej nosa (18, 22).

W celu uniknięcia wpływu cyklu nosowego na rezultaty oznaczeń każdorazowo sumowano wyniki otrzymane dla prawej i lewej strony, co jest postępowaniem powszechnie przyjętym. W oparciu o dane piśmiennictwa za przestrzeń najbardziej reprezentatywną przyjęliśmy odcinek pomiędzy 2 a 7 cm, licząc od nozdrzy przednich (20). Za kryterium dodatniego wyniku TPN w RA przyjęto zmniejszenie objętości jam nosa na tym odcinku o co najmniej 30% w porównaniu z wartością początkową.

U wszystkich badanych potwierdzono wcześniej znaczenie alergenu roztocowego w wywoływaniu objawów (objawy kliniczne, dodatnie PTS, obecność odpowiednich sIgE, dodatni wynik TPN).

Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet komputerowy Statistica 5. W zależności od rodzaju analizowanych danych stosowano test Manna-Whitneya lub test χ^2 . Istotność różnic oznaczano przy $p \leq 0,05$.

Wyniki i omówienie

Otrzymane wyniki podano w tab. 1.

W badanej grupie 17 osób (56,7%) było uczulonych na alergeny psa (podgrupa A), a 13 (43,3%) na alergeny kota (podgrupa B). Dodatni wynik TPN uzyskano w 22

Tab. 1. Wyniki badań

Nr	Wiek	Płeć	A	sIgE	T	TPN	Pkt	% Δ V _{RA}
1	21	M	P	1,41	3	+	5	57,3
2	25	M	P	1,17	2	+	4	46,1
3	20	K	P	2,25	2	-	3	24,2
4	34	K	P	9,42	2	-	2	3,2
5	21	M	P	2,98	4	+	7	87,4
6	36	K	P	0,47	2	-	0	1,3
7	32	K	P	0,96	1	-	3	8,4
8	33	K	P	4,11	3	-	2	22,0
9	25	K	P	8,10	3	+	5	87,7
10	27	M	P	4,81	2	+	6	43,6
11	20	K	P	3,01	3	+	7	75,8
12	22	M	P	3,52	2	+	5	43,2
13	37	K	P	2,03	1	+	6	52,6
14	37	K	P	5,12	2	-	1	7,7
15	34	K	P	11,40	3	+	8	91,3
16	28	M	P	6,65	2	-	0	1,7
17	28	M	P	2,04	3	+	5	36,3
18	32	K	K	6,42	3	+	5	67,4
19	29	M	K	4,08	3	+	4	36,8
20	25	M	K	13,23	2	-	3	18,6
21	30	M	K	0,97	1	+	5	39,7
22	23	K	K	3,74	2	+	5	45,3
23	26	K	K	2,05	2	+	6	63,3
24	28	M	K	0,92	3	+	6	35,1
25	34	M	K	2,34	4	+	6	54,4
26	22	M	K	6,12	2	+	5	39,1
27	35	K	K	4,56	2	+	4	47,5
28	25	K	K	1,86	3	+	6	50,5
29	21	M	K	4,17	2	+	7	72,4
30	23	K	K	3,72	3	+	5	40,0
Śr.	27,8 ± 5,5	M = 14 K = 16	P = 17 K = 13	4,12 ± 3,13	2,4 ± 0,8		4,5 ± 2,0	43,3 ± 25,5

Objaśnienia: A – uczulający alergen odzwierzęcy; sIgE – poziom specyficznych IgE w surowicy (dla alergenów zwierząt); T – wynik punktowego testu skórnoego; TPN – test prowokacji donosowej; Pkt – punktacja kliniczna w TPN; % Δ V_{RA} – zmiany objętości jam nosa obserwowane w rymetrii akustycznej w przebiegu TPN; K – kot; P – pies. Podgrupa A – poz 1-17, podgrupa B – poz. 18-30

przypadkach (73,3%), z czego dotyczył 10 chorych z podgrupy A (58,8% podgrupy) i 12 z podgrupy B (92,3% podgrupy). Różnice pomiędzy podgrupami były statystycznie istotne.

Wyniki TPN były dodatnie zarówno w oparciu o odnotowywane objawy kliniczne, jak też o rezultaty badania rymometrycznego. Zmiany objętości jam nosa oceniane na podstawie wyników RA były silnie skorelowane z ogólną liczbą objawów klinicznych, jakie występowały po wykonaniu tej próby ($r = 0,865$).

Poziom sIgE w całej badanej grupie osiągał stosunkowo niskie wartości i był podobny w obydwu podgrupach. Niewielkie różnice pomiędzy podgrupą A i B nie były statystycznie istotne. W odniesieniu do całej przebadanej grupy poziomy sIgE nie korelował z liczbą objawów

stwierdzanych w TPN ($r = 0,07$) ani z wynikami PTS ($r = 0,06$). Średnie wyniki PST u uczulonych na alergeny psa i kota były również podobne, a niewielkie różnice też nieistotne statystycznie. Wyniki PST lepiej korelowały z wynikami TPN niż poziomy sIgE ($r = 0,34$). Z wyjątkiem jednego przypadku TPN wypadł dodatnio, m.in. u wszystkich badanych z silnie dodatnimi wynikami PTS (+3 i +4) – 92,3%.

Należy zaznaczyć, że TPN był bardzo dobrze tolerowany przez wszystkich pacjentów. U żadnego nie wystąpiły niepożądane objawy ogólne. Z objawów poddanych ocenie dominowały objawy ze strony nosa (świąd, kichanie, blokada, wyciek). Tylko u trzech chorych wystąpił świąd i zaczerwienienie gardła, natomiast u dwóch – spojówek. U nikogo nie stwierdzono duszności.

Wzrost liczby zwierząt domowych, a tym samym ekspozycji na ich alergeny stanowi jedną z przyczyn wzrastającej liczby uczuleń. Zjawisko to, dotyczące zresztą również innych alergii, obserwowane jest na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat szczególnie w krajach wysoko uprzemysłowionych. Główną przyczyną uczuleń odzwierzęcych są alergeny kota i psa. Najważniejszym źródłem ich alergenów są gruczoły łojowe, ślina i inne wydaliny, które gromadzą się m.in. na sierści zwierzęcia (sama sierść nie uczula) (36). Alergeny występują w dużej ilości również w kurzu domowym, w obiciach mebli, w dywanach i materacach (znaczenie trzymania zwierząt w sypialni) (16). Złuszczony naskórek stanowiący pokarm dla roztoczy kurzu domowego przyczynia się dodatkowo do wzrostu ilości tych ostatnich.

Głównym alergenem kota (Fel d 1) jest dimeryczna glikoproteina (uteroglobina) o wymiarze 2,5 μm i masie ok. 36 kDa, mająca zdolność do wielogodzinnego unoszenia się w powietrzu i przylegania do różnych przedmiotów (14). Właściwość ta jest przyczyną wielotygodniowego utrzymywania się alergenu w pomieszczeniu, w którym przebywał kot i z którego został on usunięty. Alergen kota, przyczepiając się do ubrań, może być przez ludzi przenoszony w miejsca, w których zwierzę nie przebywa i tam wywoływać objawy u nadwrażliwych osób (4).

Alergeny psa (Can f 1 i Can f 2) są proteinami obecnymi głównie w ślinie zwierzęcia (13). Podobnie jak alergeny kota, one również mogą unosić się w powietrzu, choć ich właściwości uczulające są mniejsze. Chorzy uczuleni na kota lub psa często wykazują nadwrażliwość krzyżową na alergeny innych zwierząt (3), za co w dużym stopniu odpowiada antygen zawarty w albuminie osocza (21). W przypadku równoczesnego uczulenia na roztocze kurzu domowego i alergeny odzwierzęce pojawić się mogą wątpliwości, co do znaczenia tych ostatnich w etiologii schorzenia u danej osoby. Pomimo pewnych różnic obraz kliniczny nie jest w tym przypadku czynnikiem rozstrzygającym, ponieważ objawy chorobowe, jakie mogą spowodować obydwa rodzaje wym. alergenów są bardzo zbliżone. Często dopiero niezadawalający efekt immunoterapii swoistej prowadzonej przy użyciu szczepionki roztoczowej skłania do przypuszczeń, że czynnikiem odpowiedzialnym w dużej mierze za utrzymujące się dolegliwości jest inny, dodatkowo alergen.

Z praktyki wynika, niestety, że część chorych zgłaszających się do alergologa w ogóle zataja fakt posiadania zwierzęcia w domu lub nie wierzy, że ich ulubieniec, z którym często obcowali przez wiele lat, może być źródłem jakichś dolegliwości. Istotności problemu nie docenia, niestety, również część lekarzy niespecjalistów, uważając, że niedotykanie zwierzęcia jest wystarczającym środkiem profilaktycznym. Postępowanie takie prowadzić może, oczywiście, do niepełnego efektu terapeutycznego lub całkowitego jego braku.

Z drugiej strony, pamiętać jednak należy, że punktowe testy skórne są dodatnie u aż 20-30% osób, co niekoniecznie musi być związane z występowaniem określonych objawów klinicznych (1). Podobna sytuacja dotyczy obecności sIgE w surowicy krwi. Badanie to ma nawet mniejszą wartość niż wynik punktowego testu skórnego. Dodatkowo stopień korelacji wspomnianych badań, jak też ich powtarzalność są dalekie od ideału. Nawet zastosowanie w ostatnim czasie alergenów rekombinowanych nie rozwiązało tego problemu. W tej sytuacji istotne jest wychwycenie tych chorych z dodatnimi wynikami punktowych testów skórnymi i/lub obecnością odpowiednich sIgE, u których alergia na alergeny zwierząt może być faktycznie istotna. Jest to ważne o tyle, że potwierdzenie jej znaczenia stanowi bezwzględne wskazanie do usunięcia danego zwierzęcia z otoczenia chorego, a nawet zmiany zawodu (weterynarze, zootechnicy, pracownicy laboratoriów). W części przypadków jest też przesłanką do rozważenia zasadności immunoterapii swoistej, której skuteczność w odniesieniu do omawianych uczuleń jest udowodniona (8).

Z powszechnie dostępnych metod diagnostycznych TPN wydaje się dobrym uzupełniającym testem przesiewowym dla wykazania znaczenia danego alergenu w wywoływaniu objawów klinicznych. Test ten jest bezpieczny i stosunkowo dobrze znoszony przez chorych, co potwierdzono również w badaniach własnych. Choć wartość diagnostyczna TPN jest powszechnie znana, to do chwili obecnej pomimo podejmowanych prób nie wypracowano jednolitej i powszechnie akceptowanej metody jego przeprowadzania (15). W warunkach polskich test ten jest rzadko wykorzystywany (czasochłonność, koszt, konieczność posiadania sprzętu do obiektywizacji), a diagnostyka w większości poradni alergologicznych sprowadza się do wykonania PTS, uzupełnionych niekiedy oznaczeniem sIgE.

Założeniem niniejszych badań było zastosowanie takich metod oceny TPN, które w jak najmniejszym stopniu absorbowałyby czas osoby wykonującej badanie, nie męczyły pacjenta, a jednocześnie były maksymalnie wiarygodne i możliwe do szerszego stosowania. Dlatego też wykorzystano m.in. bardzo prostą, choć sprawdzoną skalę oceny klinicznej. Dodatkowo przy prowokacji zastosowano tzw. metodę pojedynczej dawki, co jest zgodne z wytycznymi zawartymi w konsensusie Niemieckiego Towarzystwa Alergologii i Immunologii Klinicznej, wg którego zastosowanie pojedynczego stężenia alergenu w TPN jest wystarczające w codziennej praktyce klinicznej (18). Do obiektywizacji TPN wykorzystano natomiast rynometrię akustyczną (RA). Metoda ta jest coraz częś-

Piśmiennictwo

kiej stosowana w ocenie TPN (23), zastępując starsze i mniej wygodne lub bardziej czasochłonne badania, takie jak np. ocenę NPIF (Nasal Peak Inspiratory Flow) czy rynomometrię przednią (RM). W porównaniu z RM, RA jest badaniem znacznie prostszym i szybszym, choć pomiar dotyczy zupełnie innych parametrów (17). O ile bowiem w NPIF i RM oceniane są opory i przepływy nosowe, będące pochodnymi zmian obrzękowych błony śluzowej, o tyle w RA ocenia się właśnie wielkości pierwotne – pola przekroju i objętość jamy nosowej. W Polsce RA do oceny TPN pierwszy na większą skalę zastosował Samoliński, który opisał dodatkowo w szczególności sposób zasady interpretacji otrzymanej krzywej (19).

W przeprowadzonych badaniach dodatni wynik próby prowokacyjnej uzyskano u zdecydowanej większości uczulonych pacjentów (ponad 73%) i, jak można podejrzewać, w tej właśnie grupie zastosowanie odczulania jedynie szczepionką roztoczą z pominięciem innych działań mogłoby nie dać spodziewanych efektów. Brak korelacji wyniku próby prowokacyjnej z poziomami sIgE świadczy o niewystarczającej wartości wyników tego badania w ocenie znaczenia danego alergenu dla wywołania objawów klinicznych. Większe znaczenie, jak się wydaje, może mieć wynik punktowych testów skórnych, który szczególnie w przypadku dużych odczynów może świadczyć o istotności danego uczulenia.

Częściej uzyskiwany w niniejszych badaniach dodatni wynik TPN u chorych uczulonych na alergeny kota w porównaniu z uczulonymi na alergeny psa może potwierdzać fakt większego znaczenia tego pierwszego. Wiadomo, że kot jest jednym z najbardziej uczulających zwierząt domowych (11), a jego alergen jest niezmiernie trudny do usunięcia (12). Z drugiej jednak strony, paradoksalnie, ciągły kontakt z kotem lub psem we wczesnym okresie życia może chronić przed późniejszym rozwojem alergii (9). Wydaje się, że obserwowane w tych badaniach zjawisko braku zgodności poszczególnych badań diagnostycznych można próbować tłumaczyć m.in. lokalną reakcją alergiczną w obrębie błony śluzowej nosa nie przebiegającą w skórze (10). Lokalna produkcja sIgE może być również odpowiedzialna za brak korelacji pomiędzy nasileniem objawów chorobowych a poziomami sIgE w surowicy krwi (5, 6).

Pomimo niewątpliwych zalet TPN pamiętać należy, że jest to również tylko badanie dodatkowe, które nie może być rozpatrywane w oderwaniu od obrazu klinicznego. O ile jego dodatni wynik przemawia w dużym stopniu za istotnym udziałem danego alergenu w wywołaniu objawów, to w przypadku wyniku ujemnego pewne wątpliwości pozostają nadal. Należy liczyć się bowiem z tym, że test z różnych przyczyn mógł wypaść fałszywie ujemnie (18).

Podsumowując, stwierdzić można, że TPN okazał się dobrą, uzupełniającą metodą diagnostyczną dla potwierdzenia istotności klinicznej nadwrażliwości na alergeny zwierząt, a RA szybkim i prostym sposobem jego obiektywizacji. Szersze zastosowanie TPN pozwoliłoby na ograniczenie liczby problematycznych przypadków alergii, przyczyniając się tym samym do wyższej efektywności stosowanego leczenia.

- Bachert C., van Cauwenberge P., Khaltaev N., Bousquet J.: World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002, 57, 841-855.
- Bellia V., Peralta G., Oddo S., Migliara G., Amoroso S., Cibella F., Bon-signore G.: Applicability of a simple nasal provocation tests in ethiologic diagnosis of bronchial asthma. *Respiration* 1984, 45, 81-87.
- Boutin Y., Hebert H., Vrancken E. R., Mourad W.: Allergenicity and cross-reactivity of cat and dog allergenic extracts. *Clin. Allergy* 1988, 18, 287-293.
- Chan-Yeung M., McClean P. A., Sandell P. R., Slutsky A. S., Zamel N.: Sensitization to cat without direct exposure to cats. *Clin. Exp. Allergy* 1999, 29, 762-765.
- Deuschl H., Johansson S. G.: Specific IgE antibodies in nasal secretion from patients with allergic rhinitis and with negative or weakly positive RAST on the serum. *Clin. Allergy* 1997, 7, 195-202.
- Durham S. R., Gould H. J., Hamid Q. A.: Local IgE production in nasal allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997, 113, 128-130.
- Gotlib T., Samoliński B., Szczesnowicz-Dabrowska P.: Rynometria akustyczna – technika badania i omówienie zaleceń Komitetu Standaryzacji Rynometrii Akustycznej Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2003, 14, 79-81.
- Haugaard L., Dahl R.: Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results. *Allergy* 1992, 47, 249-254.
- Hesselmar B., Aberg N., Aberg B., Eriksson B., Bjorksten B.: Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin. Exp. Allergy* 1999, 29, 611-617.
- Huggins K. G., Brostoff J.: Local production of specific IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975, 2, 148-150.
- Ichikawa K., Iwasaki E., Baba M., Chapman M. D.: High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin. Exp. Allergy* 1999, 29, 754-761.
- Klucka C. V., Ownby D. R., Green J., Zoratti E.: Cat shedding of Fel d 1 is not reduced by washings, Allerpet-C spray, or acepromazine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995, 95, 1164-1171.
- Konieczny A., Morgenstern J., Bizinkauskas C. B., Lilley C. H., Brauer A. W., Bond J. F., Aalberse R. C., Wallner B. P., Kasaian M. T.: The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology* 1997, 92, 577-586.
- Luczynska C. M., Li Y., Chapman M. D., Platts-Mills T. A.: Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d 1. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, 141, 361-367.
- Malm L., Gerth-van-Wijk R., Bachert C.: Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal potency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology* 1999, 37, 133-135.
- Munir A. K., Einarsson R., Dreborg S. K.: Mite (Der p I, Der f I), cat (Fel d I) and dog (Can f I) allergens in dust from Swedish day-care centres. *Clin. Exp. Allergy* 1995, 25, 119-126.
- Prila T., Nuutinen J.: Acoustic rhinometry, rhinomanometry and the amount of nasal secretion in the clinical monitoring of the nasal provocation test. *Clin. Exp. Allergy* 1998, 28, 468-477.
- Riechelmann H., Bachert C., Goldschmidt O., Hauswald B., Klimek L., Schlenker W., Tasman A. J., Wagenmann M.: German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section), Working Team for Clinical Immunology: Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways. Position paper of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section) in cooperation with the Working Team for Clinical Immunology. *Laryngorhinootologie* 2003, 82, 183-188.
- Samoliński B.: Analiza wyników rynometrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rynoalergologicznej. Praca hab., AM w Warszawie 1998.
- Sipila J., Nyberg-Simola S., Suonpaa J., Laippala P.: Some fundamental studies on clinical measurement conditions in acoustic rhinometry. *Rhinology* 1996, 34, 206-209.
- Spitzauer S., Rumpold H., Ebner C., Schweiger C., Valenta R., Gabl F., Anrather J., Breitenbach M., Scheiner O., Kraft D.: Allergen profiles of dog hair and dander, body fluids and tissues as defined by immunoblotting. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1991, 94, 346-348.
- Wang D., Clement P.: Pathogenic mechanisms underlying the clinical symptoms of allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 2000, 14, 325-333.
- Wang D. Y., Raza M. T., Goh D. Y., Lee B. W., Chan Y. H.: Acoustic rhinometry in nasal allergen challenge study: which dimensional measures are meaningful? *Clin. Exp. Allergy* 2004, 34, 1093-1098.
- Wiśniewska-Barcz B., Orłowska E.: Testy skórne w diagnostyce alergologicznej. *Alergologia Wsp.* 2001, 4, 15-23.
- Wood R. A., Phipatanakul W., Hamilton R. G., Eggleston P. A.: A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, 103, 773-779.