



Comparative diagnostic value of allergen specific immunoglobulins and skin dialysis sample in pediatric allergology

Brigita Stočkutė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of medicine

Abstract

Allergic diseases are becoming more and more urgent problem in the world – it affects the health of many people, becomes a difficult economic burden for society.

About 30 percent of the world's population is suffering from allergic diseases. About 90 percent of patients have several allergic illnesses. According to the World Health Organization (WHO), the incidence of allergic diseases has increased rapidly over the last fifty years in industrialized countries. The sensitization to allergens is currently diagnosed with up to 50 percent of school-age children. According to the data of the Hygiene Institute of the Lithuanian Health Information Center, the incidence of allergic diseases had increased from 30.8 to 44.5 in the last decade in Lithuania.

As allergic diseases are increasing, accurate diagnosis of allergens is important for clinical practice, scientific and epidemiological research. The skin prick test and the detection of specific allergens of immunoglobulin E are the main research methods used for diagnostics of allergic diseases. However, only a few studies have been conducted to determine which method is more accurate. More authors say there is no 'gold standard' study as both studies have shown different correlations with different allergens in different age groups.

In this study, we are trying to review sources of literature that investigate children's sensitivity to different allergens E.

Keywords: skin prick test, specific allergens of immunoglobulin E, allergy, allergens, children.

Alergenams specifinių imunoglobulinų ir odos dūrio mėginio palyginamoji diagnostinė reikšmė pediatriinėje alergologijoje

Brigita Stočkutė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Santrauka

Alerginiai susirgimai pasaulyje tampa vis aktualesne problema – ši liga daro įtaką daugelio žmonių sveikatai, taip pat tai tampa nelengva ekonomine našta visuomenei.

Apie 30 proc. pasaulio gyventojų serga alerginėmis ligomis. Apie 90 proc. pacientų kenčia nuo kelių alerginių ligų. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, industrinių šalių gyventojų sergamumas alerginėmis ligomis per pastaruosius penkiasdešimt metų sparčiai išaugo, o įsijautrinimas alergenams šiuo metu diagnozuojamas iki 50 proc. mokyklinio amžiaus vaikų visame pasaulyje.

Lietuvos sveikatos informacijos centro Higienos instituto (LSIC HI) duomenimis, per pastarąjį dešimtmetį Lietuvoje alerginių ligų pasireiškimo dažnis išaugo nuo 30,8 iki 44,5 asmenų 1000 gyv.

Kadangi sergamumas alerginėmis ligomis didėja, tikslus alergenų diagnozavimas yra svarbus klinikinei praktikai, moksliniams ir epidemiologiniams tyrimams. Odos dūrio mėginys (ODM) ir specifinių alergenams imunoglobulinų E (sIgE) nustatymas – tai tyrimai metodai, naudojami alerginių ligų diagnostikai. Tačiau yra atlikta nedaug tyrimų, kuriuose būtų atsakoma, kuris metodas – ar sIgE nustatymas, ar ODM yra tikslesnis ir patikimesnis. Vis daugiau autorių teigia, kad nėra „auksinio standarto“ tyrimo, nes abu tyrimai skirtingai koreliuoja su skirtingais alergenais įvairiose amžiaus grupėse.

Šiame tyrime siekėme apžvelgti literatūros šaltinius, tiriančius vaikų įsijautrinimą skirtingiems alergenams ODM ir sIgE tyrimų pagalba.

Raktiniai žodžiai: specifiniai alergenams imunoglobulinai E, odos dūrio mėginys, alergija, alergenai, vaikai.

1. Nuo imunoglobulino E priklausoma alergija

Alergija – tai imuninių mechanizmų sukelta padidėjusio jautrumo reakcija.

Pirmą kartą alergenai patekę į organizmą, jame per kelias savaites pasigamina IgE klasės antikūnai. SIgE rišasi prie bazofilų ir putliųjų ląstelių specifinių imunoglobulino receptorių ir tokiu būdu sudirgina šias ląsteles. Pakartotinai patekusį alergeną – antigeną jau atpažįsta sIgE. Vyksta antikūnų – antigenų sąveika. Dėl to ląstelės degranuliuoja ir atsipalaiduoja vazoaaktyvūs mediatoriai (histaminas, serotoninas, bradikininas ir kt.). Dėl kartotinės alergeno ir specifinių antikūnų sąveikos įvyksta alerginė reakcija. Jos metu pažeidžiami organizmo audiniai – pasireiškia klinikiniai alergijos simptomai.

2. Įsijautrinimas alergenams

Įsijautrinimas alergenams yra svarbiausias alerginių ligų rizikos veiksnys. Įsijautrinimas reiškia alergenai specifinių IgE gamybą. Įsijautrinimas ir alergija nėra sinonimai, nes įsijautrinimas alergenams gali būti nustatomas ir nepasireiškiant klinikiniam alergijos simptomams.

2005 – 2006 m. Nacionalinės sveikatos ir mitybos tyrimo (*angl.* NHANES) metu buvo įtraukti 8086 vyresni nei 6 metų amžiaus tiriamieji. Jiems buvo vertinamos bendrojo IgE (bIgE) ir sIgE reikšmės, siekiant ištirti alerginių ligų koreliaciją su IgE kiekiais. SIgE antikūnai prieš bent vieną alergeną buvo rasti 44 proc. visų tiriamųjų, tačiau tik 34 proc. iš jų pasireiškė klinikiniai alerginės ligos simptomai.

Panašūs rezultatai aprašomi ir N. Nicolaou su kolegomis atliktame kohortiniame (*angl. cohort*) tyrime. Jame buvo tiriamas įsijautrinimas žemės riešutams 8 metų amžiaus vaikams, tiriant sIgE ir atliekant ODM. 12 proc. vaikų buvo jautrūs žemės riešutams, tačiau tik 2 proc. iš jų pasireiškė klinikiniai alergijos žemės riešutams simptomai.

Todėl galima teigti, kad daugiau žmonių yra tik įsijautrinę alergenams, nors klinikiniai simptomai dar nepasireiškė.

3. Alergenai

Alergenai – tai medžiagos, galinčios sukelti padidėjusio jautrumo reakciją. Alergizuoti gali bet kuri medžiaga, veikianti žmogų aplinkoje. Daugelis alergenų, sąveikaujančių su IgE, yra baltymai.

Tiriant įsijautrinimą skirtingiems alergenams yra naudojami alergenų ekstraktai. Tai kompleksas organizmą galimai alergizuojančių ir nealergizuojančių molekulių mišinys. Dažniausiai klinikinėje praktikoje yra naudojamos fiksuotos alergenų ekstraktų paletės. Jų naudojimas yra naudingas klinicinei praktikai, nes yra nustatomi ne tik tie alergenai, kurie alergizuoja pacientą, bet ir tie, kurie nėra numatyti, remiantis anamneze. Vis dėlto fiksuotų alergenų palečių naudojimas gali neduoti teigiamų rezultatų, nes jose gali nebūti to alergeno, kuriam pacientas yra alergiškas.

3.1. Įsijautrinimas žiedadulkių alergenams

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas žiedadulkių alergenų sukeltomis alerginėmis ligomis visame pasaulyje didėja. Lietuvoje dažniausiai alergizuoja žolių, beržų ir kitų lapuočių augalų žiedadulkių alergenai.

1999 – 2002 m. KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje atliktame tyrime buvo atrinktas 101 ligonis, kuriam AR ir AA požymiai pasireiškė tik augalams sužydėjus – sezoniskai. Tyrime nustatyta, kad Lietuvoje dažniausiai alergizuoja varpinių žolių – motiejuko ir šunažolės alergenai. Šios žolės yra paplitusios Lietuvos pievose, žydi gegužės – liepos mėnesiais, įsijautrinimą joms skatina didelis vėju išnešiojamų žiedadulkių kiekis. Taip pat motiejuko alergenai lemia kryžminį įsijautrinimą piktžolių ir beržinių medžių alergenams, todėl gali būti randamas jautrumas ir šiems alergenams.

Tame pačiame KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje atliktame tyrime buvo nustatyta, kad viena dažniausiai alergizuojančių piktžolių yra paprastasis kietis. Įsijautrinimas kiečiui rastas 42 proc. pacientų.

Net 59,4 proc. šiame tyrime dalyvavusių pacientų, sirgusių AR, buvo nustatytas įsijautrinimas beržinių medžių žiedadulkėms. Šiaurės Europoje alergija beržui yra dažniausia AR priežastis. Beržo alergeno ir kitų medžių (alksnio, lazdyno, ąžuolo) alergenai yra

panašios struktūros, todėl ODM gali būti teigiami ir su šių medžių alergenais. Dėl šios priežasties pacientai dažnai būna jautrūs dviejų ir daugiau medžių rūšių žiedadulkių alergenams. K. Warm ir bendraautorių atliktame tyrime teigiama, kad įsijautrinimas beržų alergenams reikšmingai susijęs su AR.

3.2. Įsijautrinimas namų aplinkos alergenams

Remiantis LSIC HI duomenimis, Lietuvoje vieni pagrindinių namų aplinkos alergenų yra namų dulkių erkutės (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*) ir mikroskopiniai grybai (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida*, ir kt.).

2005 – 2006 m. Nacionalinės sveikatos ir mitybos tyrimo (*angl.* NHANES) metu nustatyta, kad dažniausiai alergizuojantys namų aplinkos alergenai yra naminiai gyvūnai (šuo ar katė) ir pelėsiai. K. Warm ir bendraautorių atliktame atliktame tyrime nustatyta, kad įsijautrinimas katės alergenams yra reikšmingai susijęs su AR, o įsijautrinimas šuns alergenams – su AA.

4. Alerginis rinitas ir alerginė astma

AR – tai imunologinių padidėjusio jautrumo reakcijų sukelti simptomai nosies gleivinėje. AR yra siejamas su IgE hiperprodukcija, kurią lemia alergenų poveikis nosies gleivinei. AR dažniau serga maži berniukai, tačiau brendimo metu ši tendencija pasikeičia ir suaugę vyrai ir moterys serga vienodai dažnai.

Astma – tai lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga. Esant įrodytiems IgE mechanizms, naudojamas alerginės astmos terminas.

Dauguma sergančiųjų AR, kartu serga ir AA. Yra nustatytas epidemiologinis ryšys tarp AA ir AR.

H. Gough ir kolegų atliktame gimimo kohortiniame tyrime dalyvavo 1314 naujagimiai, turintys didelę alerginių ligų išsivystymo riziką – vaikų šeimose buvo mažiausiai du alergiški asmenys (tėvai ar broliai, seserys). Vaikai buvo sekami iki 20 gyvenimo metų. Buvo nustatyta, kad iki 20 metų AA pasireiškia statistiškai reikšmingai dažniau tiems vaikams, kurie sirgo AR ir (arba) egzema.

4.1. Įsijautrinimas alergenams, sergant alerginiu rinitu ir alergine astma

COAST (*angl. Childhood Origins of ASThma*) tyrime buvo tiriami vaikai su padidėjusia AA ir kitų alerginių ligų išsivystymo rizika. Alergenai sIgE buvo tirti 1, 3, 6, ir 9 metų amžiuje. Buvo nustatyta, kad sergant tiek AA, tiek AR yra nustatomas įsijautrinimas tiems patiems alergenams. Tačiau įsijautrinimas nuolatiniams alergenams daugiau buvo susijęs su AA, o įsijautrinimas sezoniniams alergenams – su AR.

2005 – 2006 m. Nacionalinės sveikatos ir mitybos tyrimo (*angl.* NHANES) metu buvo nustatyta, kad beveik pusei pacientų (52,7 proc.), kurie skundėsi AR simptomais tiriamuoju metu, buvo nustatytas įsijautrinimas bent vienam tiriamam alergenai. Daugumai tirtų pacientų buvo nustatytas daugybinis įsijautrinimas. AR dažniau buvo susijęs su padidėjusiu augalų alergenų sIgE kiekiu. Nustatyta, kad AR simptomai, kurie pasireiškia pavasarį – sezoniškai, dažniau susiję su augalų žiedadulkių alergenais, o nuolatiniai – su gyvūnų.

5. Specifinių alergenams imunoglobulinų E nustatymo ir odos dūrio mėginio atitikimas

5.1. Specifinių alergenams imunoglobulinų E nustatymas ir odos dūrio mėginys – menkai atitinkantys tyrimo metodai

Daugelyje tyrimų ODM ir alergenams aIgE nustatymas apibūdinami kaip silpnai atitinkantys tyrimo metodai.

A. Chauveau ir bendraautorių atliktame tyrime, kuriame buvo įtraukti 529 10 metų vaikai, buvo tiriami alergenams sIgE ir kartu atliekami ODM. Buvo tiriamas įsijautrinimas namų dulkių erkučių, katės, šuns, beržo, žolių, *Alternaria* ir žemės riešutų alergenams. Atitikimas tarp tyrimo metodų buvo matuojamas remiantis κ (*kappa*) koeficientu. Iš visų tiriamųjų, net 53,9 proc. vaikų, buvo teigiamas tik vienas tyrimo metodas. Buvo rastas silpnas – patenkinamas atitikimas tarp ODM ir sIgE tyrimo metodų – κ koeficientas tirtiems alergenams svyravo tarp 0,1 – 0,44.

Panašios išvados pateikiamos ir A. – M. M. Schoos su bendraautoriais atliktame kohortiniame tyrime (*angl. birth cohort study*). 389 vaikai buvo sekami septynerius metus. Jiems 0,5, 1,5, 4 ir 6 metų amžiuje buvo tiriami sIgE ir atliekami ODM tiriant įsijautrinimą 16 dažniausių alergenų: namų dulkių erkučių, šuns, katės, beržo, motiejuko, kiekio, pelėsių ir kt. maisto alergenams. Tyrime buvo nustatytas

vidutinis atitikimas tarp sIgE nustatymo ir ODM – κ koeficientas, nepaisant kurioje amžiaus grupėje tirta, buvo $<0,6$.

Abiejose tyrimuose geriausias tyrimų atitikimas nustatytas namų dulkių erkučių alergenams, o prasčiausias – katės, šuns, pelėsių alergenams.

5.2. Specifinių alergenams imunoglobulinų E nustatymo ir odos dūrio mėginio atitikimas ankstyvame vaikų amžiuje

I A. D. Rø ir kolegų atliktą tyrimą buvo įtraukti 353 dvimečiai vaikai, jiems buvo atliekami ODM ir nustatomi alergenams sIgE. Įsijautrinimas skirtingiems alergenams buvo nustatomas abejais tyrimo metodais. Tyrimų atitikimas bet kuriems tirtiems alergenams buvo silpnas. Autoriai teigia, kad nei vienas tyrimas neturi būti naudojamas kaip alternatyva kitam, ypač ikimokyklinio amžiaus vaikams.

A. Chauveau ir kolegų tyrime buvo tirti 137 vaikai, sergantys alergenėmis ligomis. Jiems 1, 4,5 ir 6 metų amžiuje buvo tiriami alergenams sIgE ir atliekami ODM. Abiejų tyrimų atitikimas 1 metų amžiuje vaikams buvo silpnas ($\kappa < 0,2$), tačiau didėjo vaikui augant. Nustatyta, kad daugiau teigiamų ODM nustatyta vaikams, kai jie buvo 6 metų amžiuje. Autoriai daro išvadą, kad ikimokyklinio amžiaus vaikams būtina tirti ir alergenams sIgE, ir atlikti ODM.

5.3. Nėra „auksinio standarto“ tyrimo

JAV gydytojos G. De Vos ir jos kolegų atliktame tyrime rašoma, kad jeigu atliekamas tik vienas tyrimo metodas – ar alergenams sIgE nustatymas, ar ODM, yra nediagnozuojama nemaža įsijautrinimo alergenams dalis. Į tyrimą buvo įtraukti 40 vaikų, sergančių AA. Jiems buvo atliekamas ODM ir tiriami alergenams sIgE, tiriant įsijautrinimą 7 inhaliaciniams alergenams: žolių mišinio, ambrozijos, namų dulkių erkučių, tarakonų, pelės, šuns ir katės. Buvo rastas silpnas atitikimas tarp šių dviejų tyrimo metodų. G. De Vos teigia, kad jeigu atliekamas tik ODM, yra praleidžiama 42 proc. įsijautrinimo skirtingiems alergenams. Tuo tarpu, jeigu tiriami tik alergenams sIgE, praleidžiama 13 proc. įsijautrinimo. Kai atliekamas tik ODM 80 proc. vaikų yra praleidžiamas įsijautrinimas bent vienam alergenui.

Panašios išvados gautos ir 2017 m. A. Chauveau ir bendraautorių atliktame tyrime – teigiama, kad jeigu tiriami tik sIgE – praleidžiama 12,1 proc. įsijautrinimo, o kai atliekamas tik ODM – 45,2 proc.

IŠVADOS

1. Tiriant alergenams sIgE, vaikams, sergantiems AR ir AA, nepriklausomai nuo amžiaus grupės, teigiamų rezultatų gaunama mažiau nei atliekant ODM.
2. ODM pateikia daugiau informacijos apie vaikų įsijautrinimą skirtingiems alergenams, tačiau atliekant ODM dažnai tiriama naudojant alergenų ekstraktų mišinius, todėl nėra sužinoma kokiam konkrečiam alergenai vaikas gali būti įsijautrinęs.
3. Tiriant įsijautrinimą skirtingiems alergenams, sIgE ir ODM abiejų atitikimas buvo nustatytas silpnas – patenkinamas, todėl, tiriant įsijautrinimą vaikams, būtina atlikti abu tyrimo metodus kartu.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Akdis C. A. Allergy and hypersensitivity mechanisms of allergic disease. *Current Opinion in Immunology*, 2006;18:718–26.
2. Alerginiai susirgimai Lietuvoje: ligotumas ir tendencijos. Lietuvos Higienos instituto Sveikatos informacijos centras [elektroninis išteklius]. Prieiga per internetą: <http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Informaciniai/Ligotumas%20alergijomis%20Lietuvoje.pdf> [žiūrėta 2018 m. kovo 4 d.].
3. Ėmužytė R., Firantienė R., Kinčinionė O., Kalibatienė D. Alergenams specifinių imunoglobulinų E klinikinė reikšmė diagnozuojant alergiją: nuo alergenų šaltinio iki jų komponentų nustatymo molekulinės alergologijos metodais. Vilnius, *Medicinos teorija ir praktika*. 2013;19:7-14.
4. Management of Noncommunicable Diseases Department. Chronic Respiratory Diseases and Arthritis. Prevention of Allergy and Allergic Asthma. Based on WHO/WAO Meeting on Prevention of Allergy and Allergic Asthma, 2002 Jan 8-9
5. Asthma. World Health Organization [elektroninis išteklius]. Prieiga per internetą:

- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/> [žiūrėta 2018 m. kovo 4 d].
6. Salo P. M., Calatroni A., Gergen P. J., Hoppin J. A., Sever M. L., etc. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005 – 2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(5):1226-35.
 7. Greiner A. N., Hellings P. W., Rotiroti G., Scadding G. K. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378:2112-22.
 8. Onell A., Whiteman A., Nordlund B., Baldracchini F., Mazzoleni G., Hedlin G., Gronlund H., etc. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. *Allergy*. 2017;72(4):590-7.
 9. Schoos A.-M. M., Chawes B. L. K., Følsgaard N. V., Samandari N., Bønnelykke K., Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*. 2015;70:41-8.
 10. Kjaer H. F., Eller E., Høst A., Andersen K. E., Bindslev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19:737–45.
 11. Chauveau A., Dalphin M. L., Kaulek V., Roduit C., Pugin A., Mutius E., Vuitton D. A., etc. Disagreement between Skin Prick Tests and Specific IgE in Early Childhood. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016;170:69-74.
 12. Chauveau A., Dalphin M. L., Mauny F., Kaulek V., Schmausser-Hechfellner E., Renz H., Riedler J., etc. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases. *Allergy*. 2017;72:1365-53.
 13. Dubakienė R. Klinikinė alergologija. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2011.
 14. Stalioraitytė E. ir kt. Patologinė Anatomija. Kaunas: Naujasis lankas; 2001.
 15. Gough H., Grabenhenrich L., Reich A., Eckers N., Nitsche O., Schramm D., etc. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(5):431-7.
 16. Kai-Ting C. Shade, Barbara Platzer, Nathaniel Washburn, Vinidhra Mani, Yannic C. Bartsch, Michelle Conroy, Jose D. Pagan, Carlos Bosques, Thorsten R. Mempel, Edda Fiebiger, Robert M. Anthony. A single glycan on IgE is indispensable for initiation of anaphylaxis. *Journal of Experimental Medicine*. 2015;212(4):457-67.
 17. Nicolaou N., Poorafshar M., Murray C., Simpson A., Winell H., Kerry G., Harlin A., etc. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut. Prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125:191-7.
 18. Donald Y., Stanley J., Francisco A., Cezmi A., Sampson A. H. *Pediatric Allergy – principles and practise*, 3rd edition. Elsevier; 2015.
 19. Lama M., Chatterjee M., Chaudhuri T. K.. Total Serum Immunoglobulin E in Children with Asthma. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2013;28(2):197–200.
 20. Wang C., Zhang L. Specific immunotherapy for allergic rhinitis in children. 2014;22(6):487-94.
 21. Upton M. N., McConnachie A., McSharry C. Intergene- rational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ*. 2000;321:88-92.
 22. D’Amato G., Spieksma F. T., Liccardi G., etc. Pollen-related allergy in Europe. Position paper. *Allergy* 1998;53:567-78
 23. Staikūnienė J., Japertienė L. M., Sakalauskas R.. Žiedadulkių ir maisto alergenais įsijautrinimo įtaka polinozės klinikiniams požymiams. *Medicina*. 2005;41(3):208-16.
 24. Jankevičienė R. Vasarą žydintys augalai. Vilnius: Mokslas; 1987.
 25. Niederberger V., Laffer S., Fröschl R., etc. IgE antibodies to recombinant pollen allergens (Phl p1, Ph l 2, Phl p 5, and Bet v 2) account for a high percentage of grass pollen-specific IgE. *J Allergy and Clinical Immunology*. 1998;101:258-64.
 26. [Warm K.](#), [Hedman L.](#), [Lindberg A.](#), [Lötvall J.](#), [Lundbäck B.](#), [Rönmark E.](#) Allergic sensitization is age-dependently associated with rhinitis, but less so with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1559-65.
 27. Su klimato kaita susijusių alerginių ligų paplitimo Lietuvoje apžvalga 2015 m. Visuomenės sveikatos netolygumai. 2016;5(18).
 28. EAACI Alergijos apibrėžimai. [elektroninis išteklius]. Prieiga per internetą: http://www.eaaci.org/attachments/977_lituania_n.htm [žiūrėta 2018 m. kovo 4 d.].

29. Barr J. G., Al-Reefy H., Fox A. T., Hopkins Cl.. Allergic rhinitis in children. *BMJ*. 2014;349:g4153.
30. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., etc. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008; 63(86):8–160.
31. Rø A. D., Saunes M., Smidesang I., etc. Agreement of specific IgE and skin prick test in an unselected cohort of two-year-old children. *European Journal of Pediatrics*. 2012;171:479-84.
32. De Vos G., Nazari R., Ferastraoar D., etc. Discordance Between Aeroallergen Specific Serum IgE and Skin Testing in Children Younger than 4 Years. [*Annals of Allergy, Asthma & Immunology*](#). 2013;110(6):438-443.