

Specifinių IgE tyrimas vertinant įsijautrinimą alergenams skirtinguose Lietuvos regionuose

Vitalija Kazakevičienė¹, Megė Černiauskienė^{1,2,3}, Loreta Bagdonaitė²

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine

³ UAB „Imunodiagnostika“, Vilnius, Lietuva

JSC „Imunodiagnostika“, Vilnius, Lithuania

El. paštas: mege.cerniauskiene@mf.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas – įvertinti įsijautrinimo specifiniams alergenams paplitimą skirtinguose Lietuvos regionuose, remiantis specifinio imunoglobulino E (sIgE) tyrimų rezultatais, ir palyginti įsijautrinimo skirtumus tarp vaikų ir suaugusiųjų amžiaus grupių bei tarp Lietuvos etnografinių regionų ir didžiųjų miestų. Šiuo tyrimu siekėme nustatyti įsijautrinimo įvairioms alergenų grupėms ypatumus bei regioninius skirtumus, galinčius turėti reikšmės alerginių ligų epidemiologijai ir diagnostikai.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Tyrimu analizuoti 1151 tiriamojo, turėjusio skundų dėl galimos alergijos, duomenys. Tiriamųjų veninio kraujo serumo mėginiai buvo tiriami nuo 2021 m. vasario iki 2023 m. vasario. Alergenui specifiniai IgE buvo nustatomi naudojant ALEX2 kiekybinį imunologinį metodą.

Rezultatai. Iš 1151 tiriamojo bent vienam alergenui įsijautrinę buvo 656 (57 %). Dažniausiai tiriamieji buvo įsijautrinę žiedadulkių (ypač beržo Bet v 1) ir gyvūnų alergenams. Reikšmingai dažniau aptiktas įsijautrinimas katės alergenui Fel d 1 Klaipėdos miesto vaikų grupėje, o dulkių erkučių antigenams – Žemaitijos gyventojų grupėje.

Augalinės kilmės maisto alergenams buvo įsijautrinę beveik penktadalis tiriamųjų, dažniausiai braškėms (Fra a 1+3) ir obuoliams; įsijautrinimas braškių alergenams buvo dažnesnis Aukštaitijoje. Gyvūninės kilmės maisto alergenų grupėje reikšmingas skirtumas nustatytas kiaušinio komponentui Gal d 2 ($p = 0,002$), kuriam daugiausia įsijautrinusiųjų buvo Žemaitijoje. Kontaktiniams alergenams jautrių buvo mažai (3 %), vabzdžių nuodams – 8 %, dažniau Aukštaitijoje. Vaikų įsijautrinimas dažniau skyrėsi pagal regioną – Žemaitijoje vaikai dažniau buvo jautrūs įkvepiamųjų, taip pat dulkių erkučių, pelėsių, braškių ir ankštinių alergenų komponentams. Tarp didžiųjų Lietuvos miestų gyventojų didžiausias įsijautrinimas nustatytas Klaipėdoje.

Išvados. Lietuvos regionuose nustatyti reikšmingi įsijautrinimo skirtumai. Žemaitijoje dažniau fiksuotas įsijautrinimas dulkių erkučių alergenų komponentams (Lep d 2, Der p 23), katės alergenui (Fel d 1), kiaušinio komponentui (Gal d 2) ir pelėsiams, o Pietų Lietuvoje – melionui (Cuc m 2). Vaikų grupėje didžiausias įsijautrinimas nustatytas Žemaitijoje, kur dažniau aptikti specifiniai IgE gyvūnų epitelio, dulkių erkučių (Der p 2, Der p 23, Der f 1, Der f 2) ir pelėsių (Alt a 1) alergenams. Aukštaitijos vaikams būdingesnis įsijautrinimas buko (Fag s 1), sojos (Gly m 4) ir braškės (Fra a 1+3) alergenams, be to, įsijautrinimas širšių nuodų komponentui (Ves v 5) vaikams nustatytas dažniau nei suaugusiems asmenims. Miestų ir regionų gyventojų analizė parodė, kad regionuose dažniau pasitaiko įsijautrinimas pelėsiams, o miestuose – žiedadulkių ir maisto alergenams. Klaipėdoje dažnesnis įsijautrinimas žolinių augalų žiedadulkių alergenų komponentams (Phl p 5.0101, Phl p 6, Sec c pollen, Cyn d) ir braškių komponentui (Fra a 1+3).

Reikšminiai žodžiai: specifiniai IgE, įsijautrinimas alergenams, regioniniai skirtumai, Lietuva, ALEX2 metodas, vaikai, suaugusieji, žiedadulkių alergenai, maisto alergenai, dulkių erkutės, epidemiologija.

ĮVADAS

Alergija – tai sutrikusi imuninės sistemos reakcija į aplinkoje esančias, paprastai nepavojingas, dažniausiai baltyminės kilmės medžiagas. Tai viena sparčiausiai plintančių lėtinių ligų pasaulyje: ja serga iki trečdalis gyventojų, o paplitimas nuolat didėja tiek išsivysčiusiose, tiek besivystančiose šalyse. Alergijų išsivystymą lemia genetiniai veiksniai, tačiau ypač svarbi tampa aplinka, nes būtent klimatas,

augalija ir gyvenimo būdas formuoja specifinį sensibilizacijos profilį kiekviename regione [1, 2].

Europoje aiškiai pastebima, kad įsijautrinimo struktūra priklauso nuo regioninių aplinkos sąlygų: šiaurėje dažnesnis jautrumas žiedadulkėms ir vabzdžių alergenams, pietuose bei Vakarų ar Vidurio Europoje – vaisių baltymams, o jautrumas dulkių erkutėms (Der p 1, Der p 2, Der p 23) itin kinta priklausomai nuo klimato, mažiausi rodikliai fiksuoti šiaurinėse šalyse. Viename iš didžiausių tyrimų, apėmusių

2800 vaikų iš įvairių Europos regionų, nustatyta, kad pievų žolės alergenai Phl p 1 ir pagrindinis katės alergenai Fel d 1 yra vyraujantys daugelyje teritorijų [3]. Tokie duomenys patvirtina klimato ir kitų išorinių veiksnių reikšmę alergijų vystymuisi, o regioninių skirtumų analizė gali tapti pagrindu tikslinei diagnostikai ir prevencijai.

Lietuvoje ši problema aktuali dar ir dėl šalies geografinės padėties – nedidelė teritorija apima skirtingus etnografinius regionus, kurių klimatas, augalija ir urbanizacijos lygis nevienodi. Iki šiol išsamių tyrimų, nagrinėjančių įsijautrinimo skirtumus tarp Lietuvos regionų, beveik nebuvo atlikta. Todėl šio darbo tikslas – įvertinti, ar gyvenamasis regionas Lietuvoje turi įtakos skirtingam įsijautrinimui, analizuojant sIgE tyrimo rezultatus skirtinguose šalies regionuose.

IgE antikūnai yra pagrindiniai I tipo padidėjusio jautrumo reakcijų mediatoriai – jie jungiasi prie eozinofilų ir bazofilų receptorių, skatindami histamino, leukotrienų ir kitų mediatorių išsiskyrimą. Tai lemia ūmius alergijos simptomus ir lėtines uždegimines reakcijas, todėl specifinio alergenui IgE (sIgE) nustatymas laikomas vienu svarbiausių alerginių ligų diagnostikos metodų [4–6].

Šiuolaikinėje diagnostikoje ypač reikšmingą vietą užima molekuliniai tyrimai, leidžiantys identifikuoti ne tik bendrą įsijautrinimą alergeno ekstraktui, bet ir atskiriems alergeno komponentams. Viena pažangiausių technologijų – ALEX makrogardelė – suteikia galimybę vienu metu įvertinti įsijautrinimą iki 295 skirtingų alergenų ar jų komponentų.

Žiedadulkių alergenai ypač aktualūs regionuose, kuriuose gausu tam tikrų medžių (beržų, lazdynų, alksnių, žolių ar ambrozijų), o urbanizuotose vietovėse dažnesni kontaktai su dulkių erkutėmis, gyvūnų epitelio alergenais ar tarakonais. Sezoniniai svyravimai taip pat turi didelę įtaką – alerginiai simptomai gali labai sustiprėti pavasario–vasaros mėnesiais, kai žydi didžiausią įsijautrinimą sukeliantys augalai. Vertinant maisto alergenų, jų pasiskirstymas dažnai siejamas su mitybos tradicijomis bei regiono vartojimo įpročiais.

Specifinio alergenui IgE tyrimų taikymas skirtinguose Lietuvos regionuose yra naudingas epidemiologiniu ir klininiu požiūriu. Nors dėl nedidelės šalies teritorijos regioniniai skirtumai nėra tokie ryškūs kaip kitose Europos šalyse, tokie tyrimai padeda nustatyti dažniausiai pasitaikančius alergenų, įvertinti galimas kryžmines reakcijas bei suteikia pagrindą tikslingesnei alerginių ligų diagnostikai ir gydymui.

DARBO TIKSLAS

Nustatyti ir palyginti Lietuvos etnografinių regionų tiriamųjų įsijautrinimą alergenams. Siekiant šio tikslo, darbe analizuojamas įsijautrinimas įvairioms alergenų grupėms ir atskiriems alergenams skirtinguose Lietuvos regionuose, atskirai vertinant vaikų ir suaugusiųjų imtis. Taip pat lyginami įsijautrinimo skirtumai tarp didžiųjų miestų ir regioninių teritorijų, siekiant atskleisti geografinę alergijų pasiskirstymo įvairovę.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Tyrime retrospektyviai analizuoti 1151 asmens duomenys iš 52 Lietuvos miestų ir jų apskričių. Tiriamųjų amžius – nuo

6 mėn. iki 70 metų. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems laboratorinis sIgE tyrimas atliktas nuo 2021 m. vasario iki 2023 vasario ir kurių laboratorinio tyrimo rezultatai rodė įsijautrinimą. Įsijautrinusiais alergenams laikyti tiriamieji, kurių sIgE koncentracija bet kuriam ALEX makrogardelėje esančiam alergenui ar jo komponentui buvo ≥ 1 kUA/l, kas atitinka klinikinę reikšmę turintį vidutinį įsijautrinimo lygį.

Tyrimo duomenys gauti atlikus ALEX (angl. *Allergy Explorer, MacroArray Diagnostics*, Viena, Austrija). Tyrimui naudotas ALEX2 MAD MAX 45k analizatorius, *Raptor Agent for automat* bei *Raptor analysis software* programinė įranga. Rezultatai pateikiami kUA/l vienetais ir suskirstomi į penkias kategorijas: neigiamas ($<0,3$), mažas ($0,3-1$), vidutinis ($1-5$), didelis ($5-15$) ir labai didelis (>15 kUA/l) įsijautrinimas.

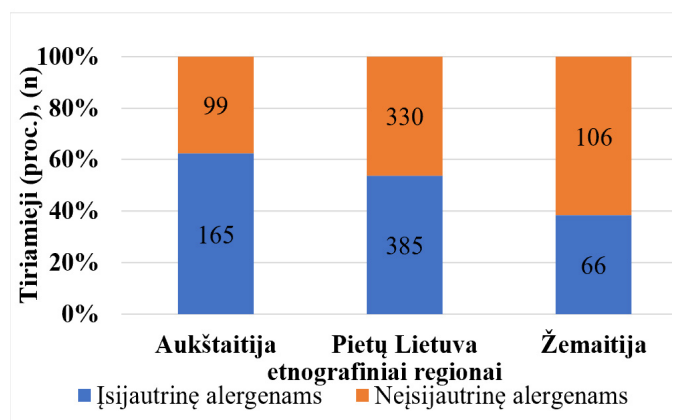
Statistinė tyrimo duomenų analizė atlikta taikant kompiuterines statistikos programas *Microsoft Office Excel 2024* ir *IBM SPSS Statistics for Windows, version 24.0*. Darbe vertinta aprašomoji statistika, dažnių lentelės, grupėms lyginti naudotas Chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Ryšiai tarp kintamųjų arba tiriamųjų atvejų pasiskirstymo tarp grupių skirtumai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Įsijautrinimo alergenams pasiskirstymas pagal etnografinius regionus

Retrospektyviojo tyrimo metu analizuota duomenų imtis – 1151 asmens, turėjusio klininius alergijos simptomus: iš jų 57 % ($N = 656$) buvo kliniškai reikšmingai įsijautrinę nors vienam alergenui (sIgE ≥ 1 kUA/l). Kadangi Lietuvos teritorija palyginti maža, surinktų duomenų kiekis regioniniu lygmeniu nėra didelis. Siekiant užtikrinti reprezentatyvumą ir atlikti statistiškai patikimesnę analizę, pasirinktas stambesnis teritorinis suskirstymas – duomenys apibendrinti pagal tris etnografinius regionus: Žemaitiją, Aukštaitiją ir Pietų Lietuvą (Dzūkiją ir Suvalkiją).

Visuose regionuose dauguma tiriamųjų buvo įsijautrinę alergenams: Aukštaitijoje – 165 (63 %), Pietų Lietuvoje – 385 (54 %), Žemaitijoje – 106 (62 %) (žr. 1 pav.).



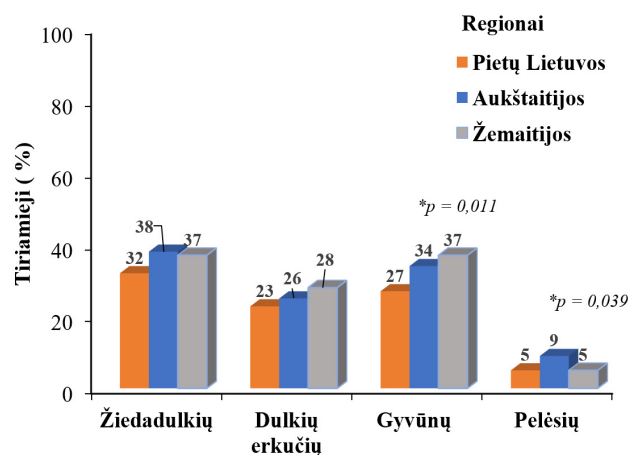
1 pav. Tiriamųjų įsijautrinimo alergenams pasiskirstymas pagal etnografinius regionus ($N = 1151$)

Fig. 1. Distribution of subjects sensitized to allergens by ethnographic regions ($N = 1151$)

Įsijautrinusių ir neįsijautrinusių nors vienam alergenui asmenų pasiskirstymo skirtumai tarp regionų buvo statistiškai reikšmingi ($\chi^2 = 7,663$, lls = 2, $p = 0,022$). Vaikų ir suaugusiųjų įsijautrinimo skirtumai nėra reikšmingi: iš 469 vaikų alergiški 257 (55 %), iš 682 suaugusiųjų asmenų – 399 (59 %).

Tiriamųjų įsijautrinimas alergenų grupėms / alergenams Lietuvos etnografiniuose regionuose

Įsijautrinimas įkvepiamiesiems alergenams. Įkvepiamųjų alergenų grupė apima įvairius potencialius įkvepiamus alergenų, įtrauktus į ALEX diagnostinę makrogardelę: žiedadulkių – skirtingų alergenų šaltinių yra 34, jų alergeno komponentų – 59; pelėsių, kurių yra 4 šaltiniai ir 9 jų alergeno komponentai, gyvūnų kaip alergeno šaltinių yra 12, jų komponentų – 25, dulkių erkučių ir vabzdžių – 10, jų alergenų komponentų – 27. Įkvepiamiesiems alergenams ar jų komponentams įsijautrinę 589 (51 %) tiriamieji: 147 (56 %) Aukštaitijos regiono asmenys, 345 (48 %) Pietų Lietuvos, 97 (56 %) Žemaitijos (žr. 2 pav.).



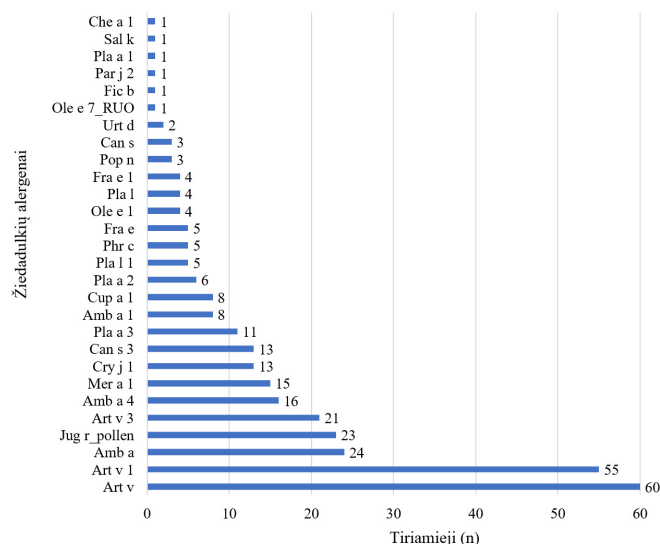
*statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$)

2 pav. Tiriamųjų įsijautrinimas įkvepiamųjų alergenų grupėms Lietuvos regionuose

Fig. 2. Sensitization of subjects to inhalant allergen groups in Lithuanian regions

Reikšmingiausi skirtumai išryškėjo lyginant įsijautrinimą gyvūnų ir pelėsių alergenų grupėms regionuose (atitinkamai $\chi^2 = 9,089$, lls = 2, $p = 0,011$ ir $\chi^2 = 6,481$, lls = 2, $p = 0,039$). Iš 682 suaugusiųjų 365 (53 %) buvo įsijautrinę įkvepiamiesiems alergenams, tačiau regioninių skirtumų nenustatyta.

Įsijautrinimas žiedadulkių alergenams. Iš 59 tirtų žiedadulkių komponentų bent vienam įsijautrinę buvo 394 (34 %) tiriamieji: Aukštaitijoje – 38 %, Pietų Lietuvoje – 32 %, Žemaitijoje – 37 % ($p = 0,212$). Dažniausiai nustatytas jautrumas bukiečių grupei, ypač komponentui Bet v 1 (beržui) – 283 (25 %) asmenys, tačiau regioninių skirtumų nenustatyta. Miglinių šeimos augalų žiedadulkių alergenams (motiejukui – Phl p, Sec c – rugiams, Lol p – daugiametei svidrei) buvo įsijautrinę 253 (22 %) tiriamieji, tarp regionų skirtumai taip pat statistiškai nereikšmingi ($p = 0,151$) (žr. 3 pav.).



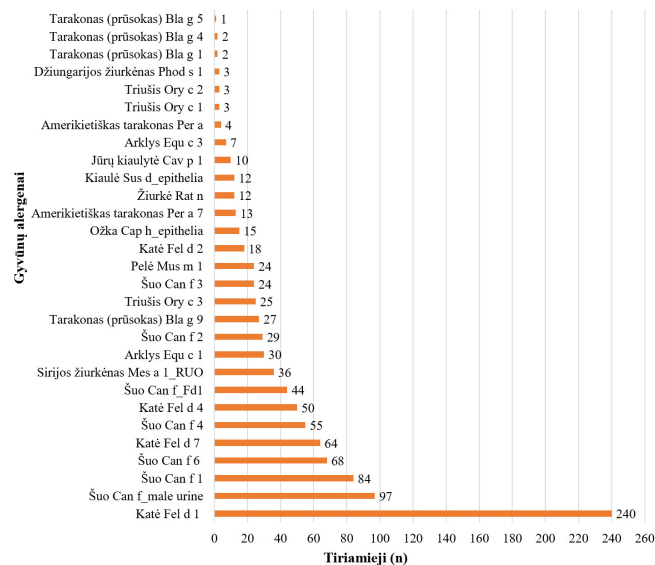
3 pav. Tiriamųjų įsijautrinimas įvairių augalų žiedadulkių alergenų komponentams

Fig. 3. Sensitization of subjects to various plant pollen allergen components

Lietuvoje svarbiausi yra kiečio alergenai – pagrindinis komponentas Art v 1 bei papildomas Art v 3, priklausantis lipidų pernašos baltymams (angl. *nsLTP*). Kietis labai paplitęs mūsų šalies teritorijoje, todėl jo alergenai dažniausiai lemia įsijautrinimą astrinių grupės augalų žiedadulkėms. Nors ambrozija laikoma invazine rūšimi, ji taip pat aptinkama Lietuvoje ir gali sukelti įsijautrinimą, tačiau jos paplitimas kur kas mažesnis. Tyrimo rezultatai patvirtina, kad kiečio alergenai yra aktualiausi mūsų šalies gyventojams, nors regioninių skirtumų nebuvo rasta ($p = 0,058$).

Įsijautrinimas dulkių erkučių alergenų komponentams. Dulkių erkučių komponentams įsijautrinimo dažnis tarp regionų nesiskyrė ($p = 0,301$). Dažniausi šaltiniai buvo *Dermatophagoides farinae* ir *Dermatophagoides pteronyssinus*, pastarojo komponentui Der p 23 įsijautrinę 12 % tiriamųjų, statistiškai reikšmingai dažniau Žemaitijoje (18 %), rečiau Pietų Lietuvoje (12 %) bei Aukštaitijoje (10 %) ($\chi^2 = 6,777$; lls = 2, $p = 0,034$). Dulkių erkutės *Lepidoglyphus destructor* komponentui Lep d 2 įsijautrinę 11,6 % tiriamųjų – statistiškai reikšmingai dažniau Žemaitijoje (17 %) nei Aukštaitijoje (8 %) ir Pietų Lietuvoje (12 %) ($\chi^2 = 8,455$, lls = 2, $p = 0,015$).

Įsijautrinimas įkvepiamiesiems gyvūnų alergenų komponentams. Iš visų tiriamųjų 30,2 % buvo įsijautrinę gyvūnų alergenų komponentams. Gyvūnų alergenams įsijautrinimo skirtumai tarp regionų buvo statistiškai reikšmingi ($\chi^2 = 9,089$; $p = 0,011$): daugiausia įsijautrinusiųjų nustatyta Žemaitijoje (37 %), mažiausia – Pietų Lietuvoje (27 %), o Aukštaitijoje – 34 %. Katės alergeno komponentui Fel d 1 buvo jautrūs 240 tiriamųjų, iš kurių 21 % vaikai. Vaikų grupėje regioniniai skirtumai taip pat reikšmingi – dažniausiai įsijautrinę Aukštaitijoje (29 %) ir Žemaitijoje (27 %), rečiau – Pietų Lietuvoje (17 %) ($\chi^2 = 8,700$; lls = 2, $p = 0,013$). Tarp kitų alergenų komponentų ir regionų statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta (žr. 4 pav.).



4 pav. Tiriamųjų įsijautrinimas įkvepiamiesiems gyvūnų alergenų komponentams
Fig. 4. Sensitization of subjects to animal inhalant allergen components

Įsijautrinimas pelėsių grybų alergenams. Pelėsių alergenams įsijautrinę 6 % tiriamųjų, dažniausiai *Alternaria alternata* komponentui Alt a 1. Aukštaitijoje pelėsiams buvo įsijautrinama statistiškai dažniau (9 %) nei Žemaitijoje ar Pietų Lietuvoje (atitinkamai po 5 %). Regioniniai skirtumai buvo statistiškai reikšmingi ($\chi^2 = 6,481$; IIs = 2, $p = 0,039$).

Įsijautrinimas maisto alergenų komponentams. Įsijautrinimas maisto alergenų komponentams nustatytas 29 % (N=338) tiriamųjų, tačiau bendri regioniniai skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi ($p = 0,249$). Vaikų grupėje įsijautrinusiųjų buvo 35 %, taip pat be reikšmingų skirtumų tarp regionų ($p = 0,180$). Dažniausiai jautrumas nustatytas augalinės kilmės maisto komponentams – vaisiams, daržovėms, ankštiniams, riešutams ir javams, o iš vaisių – braškėms (Fra a 1+3 – 14 %) ir obuoliams (Mal d 1 – 12 %). Regioniniai skirtumai bendrai nereikšmingi ($p = 0,417$), tačiau braškėms įsijautrinusiųjų daugiau buvo Aukštaitijoje (18 %) nei Pietų Lietuvoje (12 %) ir Žemaitijoje (15 %) ($\chi^2 = 6,025$; IIs=2, $p = 0,049$). Daržovėms įsijautrinusiųjų grupės tiriamieji dažniausiai buvo įsijautrinę saliero komponentui (Api g 1 – 6 %), tačiau regioninių skirtumų nepastebėta ($p = 0,785$). Meliono komponentui Cuc m 2 įsijautrinusiųjų daugiau nustatyta Pietų Lietuvoje (5 %),

palyginti su Žemaitija ir Aukštaitija (po 1 %) ($\chi^2 = 3,025$; IIs = 2, $p = 0,022$). Įsijautrinimas ankštiniams, riešutams ir javams tarp regionų pasiskirstė tolygiai, be reikšmingų skirtumų.

Įsijautrinę bent vienam gyvūninės kilmės maisto komponentui buvo 13 % (N = 149) tiriamųjų, reikšmingų regioninių skirtumų nenustatyta ($p = 0,188$). Pieno alergenams buvo jautrūs 2 % asmenų, daugiausia karvės pienui (Bos d milk). Kiaušiniams ir jų komponentams įsijautrinę 4 % tiriamųjų, o kiaušinio komponentui Gal d 2 nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas – daugiausia įsijautrinusiųjų Žemaitijoje (6 %) ($\chi^2 = 12,519$, IIs = 2, $p = 0,002$). Mėsos alergenams įsijautrinę 3 % tiriamųjų, dažniausiai kiaulienos komponentui Sus d 1, žuvų – 2 %, jūros gėrybių – 5 %, vabalų – 3 %, tačiau šių grupių įsijautrinimo skirtumai tarp regionų nebuvo reikšmingi.

Įsijautrinimas kontaktiniams ir geliančių vabzdžių alergenų komponentams. Kontaktiniams alergenams įsijautrinusiųjų buvo labai mažai (3 %) (N = 35), todėl regioninė analizė nebuvo patikima. Geliančių vabzdžių alergenams jautrūs 8 % (N = 92) tiriamųjų, o įsijautrinimas reikšmingai dažniau nustatytas Aukštaitijoje (12 %) nei Pietų Lietuvoje ir Žemaitijoje (po 7 %) ($\chi^2 = 6,715$, IIs = 2, $p = 0,019$).

Vaikų ir suaugusiųjų įsijautrinimo alergenams palyginimas tarp Lietuvos regionų

Aukštaitijos regione tirti 96 vaikai, Pietų Lietuvoje – 294, o Žemaitijoje – 79. Suaugusiųjų grupėje tirta 168 asmenys Aukštaitijoje, 421 – Pietų Lietuvoje ir 93 – Žemaitijoje.

Lyginant vaikų ir suaugusiųjų įsijautrinimą alergenams Lietuvos regionuose nustatyta, kad reikšmingi skirtumai labiau būdingi vaikų grupėje. Daugiausia bent vienam alergenui įsijautrinusių vaikų buvo Žemaitijoje (63 %), mažiau – Pietų Lietuvoje (45 %) ir Aukštaitijoje (54 %) ($\chi^2 = 5,407$, IIs = 2, $p = 0,008$). Analizuojant atskirus komponentus, reikšmingi skirtumai gauti vertinant buko (Fag s 1) alergeną – dažniausiai įsijautrinę vaikai Aukštaitijoje (27 %), rečiausiai Pietų Lietuvoje (13 %) ($\chi^2 = 4,605$, IIs = 2, $p = 0,025$). Vaikų įsijautrinimas pelėsių komponentui Alt a 1 taip pat reikšmingai skyrėsi tarp regionų ($\chi^2 = 7,037$; IIs = 2, $p = 0,030$): Aukštaitijoje jis siekė 12 %, Žemaitijoje – 6 %, o Pietų Lietuvoje – 4 %. Dulkių erkučių komponentams jautrūs buvo 24 % vaikų, dažniau Žemaitijoje (34 %) nei Pietų Lietuvoje (20 %) ir Aukštaitijoje (25 %), statistiškai reikšmingi skirtumai atskiriems dulkių erkučių komponentams pateikiami 1 lentelėje.

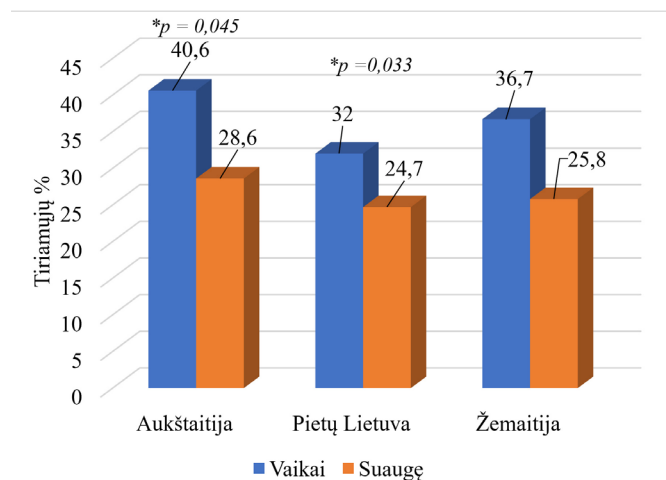
1 lentelė. Vaikų įsijautrinimas dulkių erkučių alergenams skirtinguose Lietuvos regionuose
Table 1. Regional differences in children's sensitization to dust mite allergens in Lithuania

Alergeno komponentas	Regionai				P*
	Aukštaitija n = 96	Pietų Lietuva n = 294	Žemaitija n = 79	Iš viso n = 469	
Der f 1 <i>Dermatophagoides farinae</i>	15 (16 %)	38 (13 %)	20 (25 %)	73 (16 %)	0,026 ($\chi^2 = 7,275$, IIs = 2)
Der f 2 <i>Dermatophagoides farinae</i>	20 (21 %)	45 (15 %)	23 (29 %)	88 (19 %)	0,017 ($\chi^2 = 8,128$, IIs = 2)
Der p 2 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	20 (21 %)	44 (15 %)	22 (28 %)	86 (18 %)	0,025 ($\chi^2 = 7,403$, IIs = 2)
Der p 23 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	11 (12 %)	36 (12 %)	21 (27 %)	68 (15 %)	0,004 ($\chi^2 = 11,225$, IIs = 2)

*Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas, $p < 0,05$

Vertinant vaikų įsijautrinimą gyvūnams rasta, kad skirtumai tarp regionų statistiškai reikšmingi ($\chi^2 = 10,473$, lls = 2, $p = 0,005$). Pietų Lietuvoje gyvūnų alergenams įsijautrinusių vaikų (27 %) yra statistiškai reikšmingai mažiau nei Aukštaitijoje – 40 % ir Žemaitijoje – 43 %. Lyginant regionus suaugusiųjų grupėje statistiškai reikšmingų skirtumų negauta.

Vertinant suaugusiųjų ir vaikų grupes statistiškai reikšmingi skirtumai nustatyti tarp įsijautrinusių maisto alergenams Aukštaitijoje ($\chi^2 = 4,017$, lls = 2, $p = 0,045$) ir Pietų Lietuvoje ($\chi^2 = 4,569$, lls = 2, $p = 0,033$) (žr. 5 pav.).



5 pav. Įsijautrinimas maisto alergenams vaikų ir suaugusiųjų grupėse

Fig. 5. Regional differences in sensitization to food allergens among children and adults

Vaikų grupėje įsijautrinimas ankštiniais augalams buvo dažnesnis Aukštaitijoje (28 %), palyginti su Pietų Lietuva ir Žemaitija (po 15 %) ($\chi^2 = 9,014$; lls = 2, $p = 0,011$). Sojos komponentui Gly m 4 dažniau buvo įsijautrinę Aukštaitijos vaikai – 17 %, palyginti su 8 % Pietų Lietuvoje ir 6 % Žemaitijoje ($\chi^2 = 7,699$; lls = 2, $p = 0,021$). Braškių komponentui Fra a 1+3 įsijautrinusių daugiausia nustatyta Aukštaitijoje (23 %), mažiau Žemaitijoje (18 %) ir Pietų Lietuvoje (12 %) ($\chi^2 = 7,930$; lls = 2, $p = 0,019$). Be to, įsijautrinimas vapsvos Ves v 5 komponentui buvo dažnesnis suaugusiesiems (7 %) nei vaikams (3 %) ($\chi^2 = 7,950$; lls = 2, $p = 0,005$).

Įsijautrinimo alergenams skirtumai tarp Lietuvos didžiųjų miestų ir regionų

Didieji regionų miestai – Vilnius, Kaunas ir Klaipėda. Tarp miesto ir regiono tiriamųjų tiek Aukštaitijoje, tiek Pietų Lietuvoje, tiek Žemaitijoje statistiškai patikimo skirtumo nėra.

Aukštaitijoje ir Pietų Lietuvoje statistiškai patikimų skirtumų tarp miesto ir regiono tiriamųjų įkvepiamųjų alergenų grupėse nenustatyta, dulkių erkučių ir pelėsinų grybų alergenams šiek tiek dažniau įsijautrinę ne mieste gyvenantys asmenys. Žemaitijoje įkvepiamiesiems alergenams įsijautrinę 97 tiriamieji (56 %): dažniau Klaipėdos mieste – 65,1 %,

nei regione – 48,3 % ($\chi^2 = 4,897$, lls = 2, $p = 0,027$). Gyvūniniams alergenams statistiškai reikšmingų įsijautrinimo skirtumų nėra, tačiau visuose regionuose įkvepiamiesiems gyvūniniams alergenams dažniau įsijautrinę miestų gyventojai, o pelėsiniais – regionų gyventojai.

Žiedadulkėms įsijautrinę 43,4 % miestuose ir 31,5 % regionuose gyvenančių tiriamųjų, statistiškai reikšmingai dažniau bukiečių alergenams įsijautrinę mieste gyvenantys tiriamieji – atitinkamai 34,9 % ir 27,9 % ($\chi^2 = 3,943$, lls = 2, $p = 0,047$). Žemaitijoje įsijautrinimas atskirų įkvepiamųjų alergenų komponentams tarp miesto ir kaimo gyventojų, esant statistiškai patikimiems skirtumams, pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. Įsijautrinimas atskiriems įkvepiamųjų alergenų komponentams Žemaitijoje: miesto ir regiono palyginimas

Table 2. Sensitization to individual inhalant allergen components in Žemaitija: comparison between urban and regional areas

Alergenas	Klaipėdos miesto tiriamieji (n = 83)	Žemaitijos regiono tiriamieji (n = 89)	Iš viso (n = 172)	*p
Phl p 5.0101 Motiejukas	18 %	6 %	12 %	0,011 ($\chi^2 = 6,483$, lls = 1)
Phl 6 Motiejukas	13 %	3 %	8 %	0,018 ($\chi^2 = 5,609$, lls = 1)
Sec c pollen Rugys	15 %	3 %	9 %	0,010 ($\chi^2 = 6,632$, lls = 1)
Cyn d Pievinė knisažolė	13,3 %	2,2 %	7,6 %	0,006 ($\chi^2 = 7,466$, lls = 1)

*Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas, $p < 0,05$

Tiriant miesto ir regiono gyventojų įsijautrinimą maisto alergenų komponentams Aukštaitijoje ir Pietų Lietuvoje, statistiškai patikimo skirtumo nerasta.

Žemaitijoje maisto alergenams įsijautrinusiųjų daugiau nustatyta Klaipėdoje nei kituose regiono miestuose: atitinkamai 43 % ir 20 % ($\chi^2 = 11,869$, lls = 1, $p = 0,001$). Klaipėdoje dažniau pasireiškė jautrumas augaliniams (35 % vs. 14 %; $\chi^2 = 5,543$; lls = 2, $p = 0,001$) ir vaisių (27 % vs. 12 %; $\chi^2 = 5,232$, lls = 2, $p = 0,019$) alergenams, ypač braškių komponentui Fra a 1+3 (22 % vs. 9 %; $\chi^2 = 5,397$, lls = 1, $p = 0,020$). Kitų Lietuvos regionų miestuose ir priemiestinėse vietovėse reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Pagrindiniuose Lietuvos miestuose gyvenančių tiriamųjų įsijautrinimas alergenų komponentams siekė 54 % Vilniuje, 63 % Kaune ir 69 % Klaipėdoje; šie skirtumai buvo statistiškai reikšmingi ($\chi^2 = 5,397$, lls = 1, $p = 0,015$). Išsami atskirų alergenų grupių analizė pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė. Miesto gyventojų įsijautrinimas alergenų grupėms
Table 3. Sensitization to allergen groups among urban residents

Alergenų grupės	Vilniaus mies- to tiriamieji (n = 604)	Kauno miesto tiriamieji (n = 129)	Klaipėdos miesto tiriamieji (n = 83)	Iš viso n = 816	*p
Įkvėpiamieji alergenai	49 %	57 %	65 %	52 %	0,008* ($\chi^2 = 9,563$, lls = 2)
Maisto alergenai	27 %	31 %	43 %	29 %	0,009* ($\chi^2 = 9,436$, lls = 2)
Kontaktiniai alergenai	3 %	3 %	4 %	3 %	0,973
Geliančių vabzdžių alergenai	6 %	11 %	6 %	7 %	0,127

*Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas, $p < 0,05$

Tarp miestų nustatyti statistiškai reikšmingi įsijautrinimo skirtumai. Gyvūnų alergenams įsijautrinusių tiriamųjų buvo 28 % Vilniuje, 34 % Kaune ir 41 % Klaipėdoje ($\chi^2 = 6,68$, lls = 2, $p = 0,036$). Augalinės kilmės maisto alergenams įsijautrinusiųjų dalis sudarė atitinkamai 22 %, 25 % ir 35 % ($\chi^2 = 7,032$, lls = 2, $p = 0,030$), vaisių alergenams – 16 %, 21 % ir 27 % ($\chi^2 = 6,104$, lls = 2, $p = 0,047$). Braškės (Fra a 1+3) komponentui įsijautrinusių tiriamųjų taip pat daugiau buvo Kaune (19 %) ir Klaipėdoje (22 %), palyginti su Vilniumi (12 %) ($\chi^2 = 3,302$, lls = 2, $p = 0,017$).

REZULTATŲ APTARIMAS

Atlikus tyrimą, kuriame dalyvavo daugiau nei tūkstantis Lietuvos gyventojų, nustatyta, kad kliniškai reikšmingai įsijautrinę bent vienam alergenui buvo daugiau nei pusė tiriamųjų. Įsijautrinimo dažnis šiek tiek skyrėsi tarp regionų, kas leidžia manyti, kad net ir nedidelėje teritorijoje aplinkos veiksniai gali turėti įtakos alergijų pasireiškimui. Panašias išvadas pateikia ir kitų Europos šalių tyrimai, siejantys regioninius skirtumus su klimatu, augalija bei urbanizacijos laipsniu [7]. Europoje įsijautrinimo tyrimai dažniausiai grindžiami higienos teorija, aiškinančia skirtumus tarp miesto ir kaimo gyventojų, tačiau tyrimų, lyginančių vienos šalies regionus, beveik nėra. Lietuva yra palyginti nedidelė šalis, kurioje gyventojai laisvai migruoja, todėl svarbu atsižvelgti į kitus aplinkos veiksnius, galinčius turėti įtakos alergijų paplitimui. Nors genetinis paveldimumas išlieka svarbus, vis dažniau pabrėžiama aplinkos reikšmė. Šis tyrimas leidžia įvertinti regioninius skirtumus, kurie gali turėti epidemiologinę ir klinikinę reikšmę bei prisidėti prie tikslingesnės diagnostikos.

Rezultatai parodė, kad dažniausiai nustatytas įsijautrinimas žiedadulkių alergenams, ypač beržinių šeimos – pagrindiniam beržo komponentui Bet v1, kuriam įsijautrinę buvo apie ketvirtadalis tirtųjų, taip pat buko komponentui Fag s 1. Šios tendencijos sutampa su kitų Šiaurės Europos šalių duomenimis, kur beržo žiedadulkės yra vienas svarbiausių alergenų [8].

Žolinių augalų grupėje dažniausias įsijautrinimas buvo motiejuko (Phl p 1, Phl p 5) ir svidrės bei rugių žiedadulkių alergenų komponentams, kas atitinka bendrą Europos situaciją. Iš astrinių šeimos reikšmingas buvo kietis (Art v 1), pripažįstamas stipriu alergenų tiek natūralioje, tiek urbanizuotoje aplinkoje. Be to, nustatyti ryškūs regioniniai skirtumai, susiję su įsijautrinimu pievinės knisažolės komponentui Cyn d 1 – Klaipėdoje jis pasireiškė dažniau, nei kitose vietovėse, tikėtina, dėl šio augalo paplitimo mieste kaip dekoratyvinio [9, 10].

Gyvūnų alergenų grupėje dominavo įsijautrinimas katės alergenų komponentui Fel d 1, jautrių buvo daugiau kaip

penktadalis tirtųjų. Šis baltymas pasižymi stipriu alergizuojančiu poveikiu ir ilgai išlieka aplinkoje, todėl jo įtaka reikšminga tiek Lietuvoje, tiek kitose Europos šalyse, ypač vaikų populiacijoje [11]. Įsijautrinimas šuns alergenams, ypač kalikreinui, buvo tris kartus retesnis, kas taip pat atitinka kitų tyrimų duomenis.

Dulkių erkutės išlieka vienu dažniausių vidaus aplinkos alergenų. Dažniausiai nustatyti Der p 23 ir Lep d 2 komponentai, kuriems jautrių daugiau buvo Žemaitijoje, mažiau – Aukštaitijoje. Tai siejama su drėgnesnėmis klimato sąlygomis pajūryje, nors šiai prielaidai patvirtinti reikėtų platesnių tyrimų. Analogiškas išvalgas pateikia ir kiti autoriai, pabrėžiantys, kad drėgnesnė aplinka lemia didesnę dulkių erkučių paplitimą [12].

Geliančių vabzdžių nuodams jautrūs buvo dešimtadalis tiriamųjų. Daugiausia įsijautrinusiųjų nustatyta Aukštaitijoje. Be to, įsijautrinimas vapsvos alergenų komponentui Ves v 5 buvo dažnesnis suaugusiųjų grupėje nei vaikų, kas atitinka kitų tyrimų duomenis, rodančius su amžiumi didėjantį sensibilizacijos dažnį [13].

Pelėsių komponentams jautrių tiriamųjų buvo nedaug, tačiau tendencingai daugiau jų nustatyta kaimo vietovėse nei miestuose. Tai galima paaiškinti drėgnesne aplinka, kompostavimo ar žemės ūkio veikla, o miestuose mažesnė drėgmė ir geresnė higiena riboja pelėsių plitimą. Dažniausias pelėsių alergenai buvo *Alternaria alternata* (Alt a 1).

Maisto alergenams jautrūs buvo beveik trečdalis tirtųjų. Vaikams dažniausiai pasireiškė jautrumas pienui, kiaušiniui ir kviečiams, kas atitinka ir kitų Europos tyrimų duomenis, kur vaikystėje dominuoja gyvūniniai baltymai ir pagrindiniai grūdai. Suaugusiesiems labiau būdingas jautrumas riešutams (ypač lazdynų) bei jūros gėrybėms. Lietuvoje dažniausi maisto alergenai buvo kiaušinis ir jūros gėrybės, pasižymintys dideliu baltymų kiekiu. Augalinės kilmės maisto produktų grupėje išsiskyrė įsijautrinimas braškės (Fra a 1+3) ir obuolio (Mal d 1) alergenų komponentams, kuriems jautrių buvo reikšmingai daugiau – tai gali būti paaiškinama kryžminėmis reakcijomis su beržo žiedadulkėmis, nes šie produktai turi profilinų, artimų Bet v 1 komponentui. Braškė ir obuolys yra dažni kasdienėje mityboje, be to, obuoliai prieinami ištisus metus, todėl sensibilizacijos rizika didesnė. Vaikų grupėje aktualus buvo ir sojos Gly m 4 alergenų komponentas, ypač Aukštaitijoje, o gyvūninės kilmės baltymams įsijautrinimas vaikystėje buvo gerokai retesnis. Šie duomenys sutampa su kitų autorių atliktų tyrimų išvadomis, kad vaikystėje dominuoja jautrumas pieno, kiaušinių ir vaisių baltymams, o kryžminės reakcijos su žiedadulkėmis (ypač Bet v 1) lemia dažnesnį įsijautrinimą obuoliui ar braškei [14–16].

Apibendrinant galima teigti, kad įsijautrinimo spektras Lietuvoje daugeliu aspektų atitinka kitų Šiaurės ir Vidurio Europos šalių duomenis: vyraujantys sensibilizacijos šaltiniai yra žiedadulkės, gyvūnų epitelio alergenai bei dulkių erkutės. Vis dėlto nustatyti regioniniai skirtumai – didesnis dulkių erkučių paplitimas Žemaitijoje bei ryškesnis įsijautrinimas pievinės knisažolės ar braškės alergenų komponentams Klaipėdos mieste – leidžia daryti prielaidą, kad vietiniai aplinkos veiksniai gali turėti reikšmingos įtakos alergijų pasireiškimo ir paplitimo variacijoms skirtinguose šalies regionuose.

IŠVADOS

Tyrimo duomenimis, Lietuvos regionuose nustatyti statistškai reikšmingi įsijautrinimo alergenams skirtumai. Žemaitijoje dažniau pasireiškė jautrumas dulkių erkučių komponentams (*Lep d 2*, *Der p 23*) ir katės alergenų komponentui *Fel d 1*, taip pat pelėsinų grybų alergenams. Pietų Lietuvoje daugiau tiriamųjų buvo įsijautrinę meliono (*Cuc m 2*), o Žemaitijoje – kiaušinio (*Gal d 2*) alergenų komponentui. Vertinant amžiaus grupes nustatyta, kad daugiausia įsijautrinusių vaikų buvo Žemaitijoje (63 %), kur reikšmingai dažniau fiksuotas jautrumas gyvūnų epitelio, dulkių erkučių ir pelėsių alergenams. Aukštaitijos vaikų grupėje dažnesnis buvo įsijautrinimas buko (*Fag s 1*), sojos (*Gly m 4*) ir braškės (*Fra a 1+3*) alergenų komponentams. Vaikų grupėje taip pat reikšmingai dažniau nei suaugusiųjų nustatytas jautrumas širšių nuodų (*Ves v 5*) alergenų komponentams. Analizuojant miesto ir regiono gyventojų duomenis paaiškėjo, kad miestų gyventojai dažniau buvo įsijautrinę žiedadulkių, gyvūniniam ir augalinės kilmės maisto alergenams, o regionų gyventojai – pelėsiams. Klaipėdos miesto gyventojams reikšmingai dažniau pasireiškė įsijautrinimas žolinių augalų žiedadulkių (*Phl p 5*, *Phl p 6*, *Sec c*, *Cyn d*) ir braškių (*Fra a 1+3*) alergenų komponentams.

Atsižvelgiant į tai, kad Lietuva yra nedidelės teritorijos valstybė, o kai kuriuose regionuose imtis buvo palyginti maža, daryti apibendrintas išvadas sudėtinga, vis dėlto tikėtina, kad didesnės imties tyrimai galėtų dar aiškiau atskleisti regioninius įsijautrinimo skirtumus.

Gauta: 2025 09 29 Priimta spaudai: 2025 11 12

Summary

SPECIFIC IgE TESTING FOR ALLERGEN SENSITIZATION ACROSS DIFFERENT REGIONS OF LITHUANIA

Vitalija Kazakevičienė, Megė Černiauskienė, Loreta Bagdonaitė

Objective. The aim of this study was to evaluate the prevalence of sensitization to specific allergens across different regions of Lithuania, based on the results of specific immunoglobulin E (sIgE) testing, and to compare sensitization patterns between pediatric

and adult populations as well as among the country's ethnographic regions and major cities. Our goal was to identify regional characteristics of sensitization to various allergen groups that may have implications for the epidemiology and diagnosis of allergic diseases.

Materials and Methods. The study analyzed data from 1151 individuals presenting with suspected allergy. Serum samples from venous blood were collected and tested between February 2021 and February 2023. Allergen-specific IgE antibodies were determined using the ALEX2 quantitative immunoassay.

Results. Of the 1151 participants, 656 (57%) were sensitized to at least one allergen. The most common sensitizations were to pollen allergens (particularly birch *Bet v 1*) and animal allergens. A significantly higher prevalence of sensitization to the cat allergen *Fel d 1* was observed among children in Klaipėda, while sensitization to dust mite antigens was more frequent in the Žemaitija region. Nearly one-fifth of participants were sensitized to plant-derived food allergens, most commonly to strawberry (*Fra a 1+3*) and apple; strawberry sensitization was more frequent in Aukštaitija. Within the animal-derived food allergen group, a significant difference was observed for the egg component *Gal d 2* ($p = 0.002$), with the highest sensitization rates in Žemaitija. Sensitization to contact allergens was rare (3%), while insect venom sensitization was detected in 8% of participants, more frequently in Aukštaitija. In children, sensitization showed more pronounced regional differences—those from Žemaitija were more frequently sensitized to inhalant allergens, including dust mites, molds, strawberries, and legumes. Among residents of major Lithuanian cities, the highest sensitization rates were recorded in Klaipėda.

Conclusions. Significant regional differences in allergen sensitization were identified in Lithuania. In Žemaitija, sensitization to dust mite allergen components (*Lep d 2*, *Der p 23*), cat allergen (*Fel d 1*), egg component (*Gal d 2*), and molds was more frequent, whereas in Southern Lithuania sensitization to melon (*Cuc m 2*) predominated. Among children, the highest sensitization burden was observed in Žemaitija, where specific IgE to animal epithelium, dust mites (*Der p 2*, *Der p 23*, *Der f 1*, *Der f 2*), and molds (*Alt a 1*) was more common. In Aukštaitija, children were more often sensitized to beech (*Fag s 1*), soy (*Gly m 4*), and strawberry (*Fra a 1+3*), while sensitization to wasp venom (*Ves v 5*) was also more prevalent in children compared to adults. The analysis of urban versus regional populations showed that sensitization to molds was more frequent in rural regions, whereas pollen and food allergen sensitization was more common in cities. In Klaipėda, sensitization to grass pollen components (*Phl p 5.0101*, *Phl p 6*, *Sec c pollen*, *Cyn d*) and strawberry (*Fra a 1+3*) was particularly marked.

Keywords: specific IgE, allergen sensitization, regional differences, Lithuania, ALEX2, children, adults, pollen allergens, food allergens, dust mites, epidemiology.

LITERATŪRA

1. Zare Marzouni H, Farid-Hosseini R, Jabari-Azad F, Tavakkol-Afshari J, Tehranian F, Khoshkhui M, et al. CD14 as A Serum Immune Biomarker and Genetic Predisposition Factor for Allergic Rhinitis. *Iran J Otorhinolaryngol* 2019 Jan; 31(102): 1–9. PMID: 30783593; PMCID: PMC6368989.
2. Subočiušė-Stuliova T. Alergijų diagnostikos ir gydymo moksliniai pagrindai: in vivo ir in vitro tyrimų metodika. Publikuota: 2024-07-25. <https://nvspl.lt/news/alergiju-diagnostikos-ir-gydymo-moksliniai-pagrindai-in-vivo-ir-in-vitro-tyrimu-metodika>.
3. Kiewiet MBG, van der Valk JPM, Arasi S, Papadopoulos NG, Beyer K, Glaumann S, et al. Molecular allergy diagnostics using dried blood spots: a multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34(6): e13961. doi:10.1111/pai.13961. PubMed PMID: 36815272.
4. Malinauskienė L, Chomičienė A, Černiauskas K, Kvedarienė V, Blažienė A, Dubakienė R ir kt. *Alergologija ir klinikinė imunologija*. Vilniaus universiteto leidykla, 2023. ISBN 978-609-07-0848-4.
5. Nagata Y, Suzuki R. FcεRI. A Master Regulator of Mast Cell Functions. *Cells* 2022 Feb 11; 11(4): 622. doi: 10.3390/cells11040622. PMID: 35203273; PMCID: PMC8870323.
6. Vitte J, Vibhushan S, Bratti M, Montero-Hernandez JE, Blank U. Allergy, Anaphylaxis and Nonallergic Hypersensitivity: IgE, Mast Cells, and Beyond. *Med Princ Pract* 2022; 31(6): 501–15.
7. Allergies in Europe: regional differences in sensitization profiles identified in children for the first time. Peer-Reviewed Publication. Medical University of Vienna, 2023.
8. Ziemianin M, Waga J, Czarnobilska E, Myszkowska D. Changes in qualitative and quantitative traits of birch (*Betula pendula*) pollen allergenic proteins in relation to pollution contamination. *Environ Sci Pollut Res* 2021; 28(29): 39952–65. doi:10.1007/s11356-021-13483-8.
9. Castagnoli R, Senatore AA, Solfa M, Marseglia GL, Badolato R. *Basic Mechanisms of Allergy*. Textbook of Pediatric Allergy. Springer, Cham. 2024. https://doi.org/10.1007/978-3-031-71283-8_2.
10. Sampath V, Abrams ME, Bahman A, Beyer K, Nadeau KC, Brough HA, et al. Food allergy across the globe. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(6): 1347–64. ISSN 0091-6749. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.018>.
11. Grönlund H, Holmquist I, Gafvelin G, van Hage M, Nilsson OB, Hariri M, et al. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources. *World Allergy Organ J* 2020; 13(5): 100118. doi:10.1016/j.waojou.2020.100118.
12. Cibella F, Ferrante G, Cuttitta G, La Grutta S, Passalacqua G, Viegi G, et al. The burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7(1): 44–50. doi:10.4168/aaair.2015.7.1.44.
13. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Mohamed OE, Krishna MT. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2019; 49(7): 942–52. doi:10.1111/cea.13402.
14. Mahler V, Esch RE, Kleine-Tebbe J, Lavery WJ, Plunkett G, Vieths S, Bernstein DI. Understanding differences in allergen immunotherapy products and practices in North America and Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(3): 813–28. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.024.
15. Trogen B, Jacobs S, Nowak-Węgrzyn A. Early Introduction of Allergenic Foods and the Prevention of Food Allergy. *Nutrients* 2022 Jun 21; 14(13): 2565. doi: 10.3390/nu14132565. PMID: 35807745; PMCID: PMC9268235.
16. Bartha I, Almulhem N, Santos AF. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021-2023. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153(3): 576–94. ISSN 0091-6749. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.918>.