

Кожные тесты в диагностике пищевой аллергии

Н.Д. Титова

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Skin tests in the diagnosis of food allergy

N.D. Titova

Belarusian medical academy of post graduate education, Minsk, Republic of Belarus

Аннотация

Кожные тесты являются важным этапом диагностики пищевой аллергии. Используются несколько видов кожных проб: prick-тест, внутрикожный, патч-тесты, а также отдельный вариант кожных проб – это пробы с нативными (свежими аллергенами) – prick-prick-тесты. Рассмотрены чувствительность, специфичность, возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов при использовании натуральных продуктов при тестировании. Проанализирована безопасность кожных тестов, определены противопоказания к применению. Показаны преимущества свежих продуктов при проведении кожных проб, их высокая чувствительность и отрицательная прогностическая ценность тестов, что позволяет снизить вероятность пропуска истинно реагирующих пациентов с риском тяжелой системной реакции.

Ключевые слова

Prick-prick-тесты, пищевая аллергия, аллергены.

Summary

Skin tests are an important step in diagnosing food allergy. Several types of skin tests are used: prick test, intradermal, patch tests, as well as a special version of skin tests - these are tests with native (fresh allergens) – prick-prick tests. We review sensitivity, specificity, the possibility of false positive and false negative results when using natural products in testing. The safety of skin tests and certain contraindications for their use have to be considered. The advantages of using fresh products specimens for skin tests, their high sensitivity and negative predictive value of tests are described. This allows to reduce the likelihood of missing true positives: the real patients with risk of a severe systemic reaction.

Keywords

Prick-prick tests, food allergy, allergens.

Согласно позиции WAO, 2020 (World Allergy Organization), для диагностики аллергии используются несколько видов кожных проб [1]:

1. Кожный укол (prick-тест): это первый уровень диагностики IgE-опосредованной аллергии. Эти тесты безопасны, имеют высокую чувствительность и хорошую специфичность при правильном выполнении и интерпретации. Отдельный вариант кожных проб - это пробы с нативными (свежими аллергенами) – prick-prick-тесты.
2. Внутрикожный тест: его можно использовать для оценки как немедленной IgE-опосредованной аллергии, так и гиперчувствительности замедленного типа, в зависимости от времени считывания результатов

теста. Он имеет более высокую чувствительность, но меньшую специфичность по сравнению с prick-тестами.

Однако, при оценке пищевой аллергии не следует проводить внутрикожную пробу, так как она не увеличивает диагностические возможности кожных проб, но значительно увеличивает риск возникновения системной реакции. По этой причине внутрикожное тестирование следует проводить только после отрицательного результата prick-теста. Метод скарификационных проб (пробы «царапиной») считается устаревшей методикой, используется редко, так как более травматичен для кожи и несет более высокий риск системной реакции.

3. Патч-тест: используется при клеточно-опосредованных проявлениях повышенной чувствительности замедленного типа и обычно применяется для определения специфических аллергенов при аллергическом контактном дерматите.

Prick-тесты высокочувствительны, но имеют умеренную специфичность, при этом общая чувствительность и специфичность prick-тестов для диагностики пищевой аллергии обычно оцениваются выше 90% и 50% соответственно [2]. Экстракты молока, яиц, сои, рыбы и моллюсков обычно обладают высокой чувствительностью и специфичностью, в отличие от коммерческих экстрактов фруктов и овощей, которые не всегда достаточно чувствительны, поскольку ответственный аллерген может быть лабильным и изменяться в процессе промышленной обработки, что увеличивает вероятность ложноотрицательного результата.

Техника выполнения кожных prick-тестов при использовании коммерческих экстрактов заключается в нанесении капли раствора экстракта аллергена непосредственно на кожу ладонной поверхности предплечья или верхней части спины после очистки 70-процентным спиртовым раствором. Через каплю раствора аллергена при помощи специального ланцета (скарификатора для выполнения кожных prick-тестов) проводится микроукол, проникающий только в поверхностный слой кожи на глубину до 1 мм. Пациент также проходит тестирование с соответствующими положительными (гистамин) и отрицательными (физиологический раствор) контролями. Если на поверхности тучных клеток пациента присутствует специфические к пищевым продуктам IgE-антитела, то клетки дегранулируют, высвобождая гистамин и другие медиаторы, которые вызывают локализованный отек кожи (волдырь) и зону гиперемии вследствие вазодилатации. Каждая капля содержит один экстракт аллергена, хотя для целей скрининга иногда используются смеси близкородственных аллергенов. Тесты следует размещать на расстоянии не менее 2 сантиметров друг от друга. Результаты регистрируются путем измерения наибольшего диаметра волдыря и эритемы (отдельные измерения для каждого) в миллиметрах, через 10 минут для гистаминового контроля и через 15-20 минут для экстрактов аллергена. Реакции кожных проб обычно проходят в течение 30 минут.

Положительный кожный тест при отсутствии соответствующего клинического анамнеза может

указывать на субклиническую сенсibilизацию (т.е. может быть истинно положительным), который в конечном итоге может стать клинически очевидным, или это может быть ложноположительная реакция.

Размер волдыря <3 мм (так же как и уровень IgE-антител к пищевым продуктам <0,35kU/L) при проведении кожных prick-тестов с пищевыми экстрактами аллергенов имеют высокую специфичность и высокую отрицательную прогностическую ценность (negative predictive value – NPV), но низкую чувствительность и положительную прогностическую ценность (positive predictive value – PPV). Чувствительность можно улучшить, используя более высокие пороговые значения, которые варьируются в зависимости от конкретного пищевого аллергена. Многочисленные исследования показали, что 95-процентная PPV для большинства продуктов – это волдырь размером не менее 8 мм [3]. Все, что меньше 3 мм, следует считать отрицательным [4].

Prick to prick-тест – это разновидность кожных тестов, при выполнении которых натуральные продукты являются источниками аллергенов. При помощи кожного скарификатора (ланцета) для выполнения prick-тестов проводится микроукол сначала пищевого продукта, а затем кожи пациента. Для тестирования с фруктами, овощами, другими влагосодержащими продуктами ланцетом для prick-тестирования непосредственно прокалывают продукт несколько раз в разных местах (например, мякоть и кожуру), сухие продукты превращают в пасты, суспензии, натирают ими кожу в месте прокалывания. При выполнении prick-прик-тестирования возможны ложноположительные реакции из-за местно-раздражающего действия, поэтому необходимо проводить дополнительное тестирование на пациентах, не страдающих аллергией. Установлено, что тестирование со свежими продуктами, особенно при использовании фруктов и овощей, повышают чувствительность [5] и специфичность [6] исследования.

При использовании свежих продуктов есть опасность, что неправильная часть продукта может быть использована для проведения тестирования методом prick-prick-теста: например, реакция может быть на кожуру или семена (персик или цитрусовые), а не на мякоть самого фрукта. В испанском исследовании аллергии на персик 80% детей имели положительный prick-тест с кожурой персика, но только 35% дали положительные результаты на мякоть персика [7].

Диагностическая значимость кожных prick-prick-тестов

Многочисленные исследования (см. табл.1) проведены для определения корреляции между результатами prick-тестов, полученными с использованием коммерческих экстрактов и свежих продуктов, корреляции между этими результатами и результатами, полученными с провокационными пероральными пробами.

В исследовании Rancé F. с соавт. было протестировано 430 детей с подозрением на пищевую аллергию, соответствие между положительным prick-тестом и положительными провокационными пробами (к яйцу, арахису и коровьему молоку) составило 58,8% для коммерческих экстрактов и 91,7% для натуральных продуктов. Таким образом, в этой работе продемонстрировано превосходство обычных продуктов питания перед коммерческими экстрактами при определении чувствительности к некоторым пищевым аллергенам [4].

В недавнем исследовании Zivanovic M. с соавт. 571 ребенок в возрасте от 2 месяцев до 6 лет обследован с использованием коммерческих экстрактов предполагаемых пищевых продуктов, свежих продуктов, определением sIgE и/или проведением открытого перорального тестирования. Показано, что свежие пищевые продукты более эффективны в обнаружении сенсibilизации и при уровнях sIgE, превышающих класс 3, могут предсказывать клиническую реактивность без необходимости проведения перорального тестирования. Чувствительность кожных prick-тестов

с коммерческими экстрактами для всех протестированных пищевых продуктов составила (3-35%), в то время как чувствительность кожных тестов на свежую пищу была высокой (50-100%) и показала корреляцию с открытым пероральным тестированием ($p < 0,001$) [17].

В работе Norgaard A. с соавт. чувствительность кожных тестов с коммерческими пищевыми экстрактами составляла 75%, и ни один из тестов не показал корреляции с пероральной пробой, а чувствительность кожных тестов со свежими продуктами составила 100% и показала корреляцию с пероральным тестированием [14].

Rosen J.P. с соавт. провели тестирование многих натуральных пищевых продуктов (тунец, яблоки, персики, креветки, орехи, яйцо, молоко), причем положительные результаты кожных prick-prick-тестов со свежими пищевыми продуктами были как для приготовленных, так и для сырых продуктов, и предложили проходить тестирование с пищевыми продуктами именно в том виде (вареные, сырые продукты), который предположительно вызвал реакцию у пациента. Так, у одного из пациентов результат тестирования кожи с сырыми креветками был отрицательным, в то время как приготовленные на пару креветки дважды дали однозначно положительный результат при проведении prick-prick-тестов, что свидетельствует о том, что приготовление пищи возможно провоцировало образование новых аллергенов, отсутствующих в сыром исходном продукте [5].

Cantani A., Micera M., используя натуральные продукты (коровье молоко, сырые яйца, пшенич-

Таблица 1. Исследования, проведенные с использованием prick-prick-тестов со свежими продуктами [4, 8-17]

Авторы	Год	Продукты
Hannuksela M., Lahti A.	1978	Яблоко, морковь, картофель
Pastorello E.	1985	Яблоко, персик, слива, груша, вишня, абрикос, банан
Sacerdoti et al.	1987	Пшеница, яйцо, молоко, шоколад, рыба, помидоры и др.
Ortolani C. et al.	1989	Яблоко, фундук, арахис, грецкий орех, персик, апельсин, груша, вишня, дыня, банан, миндаль, слива, арбуз, фенхель, помидор, морковь, горох, картофель, фасоль
Cantani A., Mastrandoni F.	1990	Банан, яблоко, морковь, картофель, помидор, пшеница, яйцо
Sampson et al.	1991	Hydrolysate formula
Norgaard et al.	1992	Яйцо, коровье молоко
Ragno et al.	1993	3 hydrolysate formulas
Rancé F. et al.	1997	Яйца, арахис, коровье молоко, персик, яблоко, картофель, арахис, грецкий орех
Cantani A., Micera M.	2006	Яйцо, мука из пшеницы, коровье молоко, апельсин, арахис, банан, морковь, шоколад, клубника, яблоко, картофель, помидор
Zivanovic et al.	2017	Яичный белок, арахис, коровье молока, пшеничная муки, киви, соя

ная мука – готовили смесь из муки и кипяченой воды 2:1,25), протестировали 58 детей с пищевой аллергией и 60 детей контрольной группы без атопии и показали, что prick-prick-тесты очень эффективны и просты в выполнении, и подчеркнули, что пищевая аллергия не может быть исключена только потому, что кожные пробы с коммерческими экстрактами аллергенов отрицательны [16].

Проанализировав двадцать шесть коммерческих экстрактов аллергенов рыбы для кожных тестов от пяти разных производителей, было обнаружено, что экстракты рыбы часто содержат недостаточное количество важных аллергенов, включая парвальбумин и коллаген, что приводит к низкой реактивности IgE. Так, общий белок, концентрация аллергена и реактивность IgE в коммерческих экстрактах различались более чем в 10 раз у разных производителей и видов рыб. Основной рыбный аллерген парвальбумин не был обнаружен иммуноблоттингом в 6 из 26 экстрактов [18].

В исследовании NUT CRACKER показали клинически значимую вариативность экстрактов аллергена из фундука от 9 разных компаний, и даже между двумя разными партиями одной и той же компании. 483 пациента проспективно обследованы с использованием препарата для кожных проб, приготовленного из тонко измельченного раствора свежих орехов или муки из орехов в фиксированных концентрациях (10 мг/мл), частота ложноотрицательных результатов была крайне низкой: 4,5% для пекана, 3,8% для фундука и 0% для грецкого ореха, кешью и фисташек [19]. В другом исследовании проводились кожные prick-тесты с коммерческим экстрактом семян кунжута и экстрактом кунжута с высокой концентрацией белка (100 мг/мл) из кунжутной муки, которые продемонстрировали NPV 100% [20].

В исследовании Patti M.L. с соавт. семь детей с историей немедленных побочных реакций после приема грецкого ореха (проводилось открытое пероральное тестирование), прошли кожное тестирование с использованием как минимум двух доступных коммерческих экстрактов грецкого ореха, также был проведен prick-prick-тест с сырым грецким орехом. Исследование показало чувствительность коммерческих экстрактов грецкого ореха 0-40%, а тест с сырым грецким орехом (орех прокалывали около 20 раз в разных областях и/или натирали им кожу предплечья пациента) был положительным в 7/7 случаев (чувствитель-

ность 100% – тест проводился дважды на обоих предплечьях) [21].

Prick-тест – важный инструмент в руках аллерголога для диагностики и последующего наблюдения за пациентами с пищевой аллергией. Чтобы prick-тесты были оптимальными, они должны иметь высокую точность диагностики и быть стандартизированными для создания 95%-ных пороговых значений, согласованных между разными партиями экстрактов аллергенов. Чтобы решить, следует ли использовать свежие продукты для кожных проб, необходимо доказать, работают ли они лучше, чем коммерческие экстракты, по любому из этих требований [22].

С точки зрения диагностической полезности, важна чувствительность и специфичность теста, т.е. возможность применения теста – высокий уровень отрицательной прогностической ценности (доля правильных отрицательных результатов диагностического теста) и положительная прогностическая ценность (т.е. с какой вероятностью у человека с положительным результатом теста есть признаки). Примером низкой чувствительности теста с экстрактом коммерческих аллергенов по сравнению со свежими продуктами является оральная аллергическая реакция (ОАР), который является результатом сенсибилизации к лабильным аллергенам, присутствующим в свежих фруктах и перекрестно реагирующих с определенными ингаляционными аллергенами, которые обычно разрушаются в процессе производства коммерческих экстрактов. В результате этого тестирование с экстрактами фруктов имеет очень низкую чувствительность при их использовании.

В большинстве случаев при диагностике пищевой аллергии необходимо, чтобы кожные тесты были высокочувствительны и их NPV были очень высокими, чтобы избежать ложноотрицательных диагнозов. Так, отрицательный результат кожного тестирования с пищевыми аллергенами обычно подтверждает отсутствие IgE-опосредованной аллергической реактивности, в случаях, когда NPV превышает 95%. Но будет ли удовлетворен таким результатом теста врач-аллерголог, зная, что есть риск того, что в 5 из 100 случаев пациенты могли бы отреагировать на продукт? Следует также заметить, что для многих коммерческих экстрактов пищевых продуктов NPV составляет значительно ниже 95%. В то же время доказано, что некоторые экстракты для кожных проб, приготовленные из свежих продуктов или муки, в фиксированных концентрациях обеспечивают пороговые значения 95% PPV и даже больше для тех продуктов,

для которых коммерческие экстракты оказались недостаточно чувствительны (как, например, для орехов) [19, 20].

Ложноотрицательные результаты с коммерческими экстрактами (особенно растительными), вероятно, связаны с низкой численностью и отсутствием устойчивости некоторых аллергенов к эндогенным ферментативным процессам. В то же время тесты уколом из свежих продуктов нельзя стандартизировать, натуральные продукты могут обладать раздражающими свойствами, в таких случаях требуется повторить тест на добровольцах, чтобы убедиться, что тест отрицательный у других. Достаточно часто встречаются пищевые контактные дерматиты на руках у людей, занимающихся обработкой пищевых продуктов, например, рыбный сок содержит высокомолекулярные полипептиды, которые вызывают раздражение кожи.

Ложноположительные результаты кожных тестов могут возникать из-за встречающегося в натуральных продуктах гистамина и других вазоактивных аминов. При использовании свежих продуктов нельзя гарантировать стандартную концентрацию пищевого аллергена, и, вероятно, вариабельность от теста к тесту будет значительно больше, по сравнению с коммерческим экстрактом. Не существует надежного способа доказать, что положительный результат prick-теста свидетельствует о наличии IgE или отрицательный результат исключает его обнаружение. Dreborg S., Foucard T. обратили внимание на риск ложноположительных реакций после выявления большого количества детей с положительным prick-prick-тестом на яблоко, картофель и морковь, которые никогда ранее не реагировали на эти продукты [23].

Установлено, чем больше волдырь, тем больше вероятность наличия клинической аллергии [24]. Важно отметить, что размер кожной пробы не коррелирует с тяжестью клинической аллергической реакции. В одном исследовании было показано, что большие размеры положительных кожных проб у детей, протестированных на коровье молоко, яйца и арахис, обладают превосходной специфичностью и PPV [25]. В исследовании, в котором тестировалось 467 детей со средним возрастом три года, использующих коммерческие экстракты, волдырь >8 мм на экстракт арахиса был «100-процентным» диагностическим признаком положительной пищевой пробы на арахис (соответствующая реакция для детей младше двух лет была >4 мм). Эти результаты были подтверждены в последующем при исследовании детей до 16 лет с чувствительностью к арахису, в котором использовались экстракты

других производителей, что позволяет предположить, что результаты могут быть обобщены на детей с подозрением на аллергию на арахис [26]. Подобные пороговые значения еще не были проверены для других распространенных пищевых аллергенов, и результаты нельзя экстраполировать на все популяции.

Безопасность использования кожных проб в диагностике пищевой аллергии

Кожные пробы обычно считаются безопасной процедурой, но были зарегистрированы и реакции гиперчувствительности. По этой причине рекомендуется, чтобы при проведении кожных проб как со свежими продуктами, так и с экстрактами аллергенов всегда было в наличии все необходимое для оказания неотложной помощи оборудование и лекарства, включая адреналин. В литературе описано несколько случаев, связанных с реакциями гиперчувствительности на prick-тесты из свежих продуктов, включая тяжелые (анафилаксия). В частности, Pitsios et al. сообщают о 2 случаях анафилаксии после кожной пробы с сырой и вареной рыбой и с сырым и приготовленным мясом [27], сообщалось также об анафилаксии в результате prick-теста со свежим авокадо, дыней, арбузом и морковью у пациентки, сенсibilизированной к пыльце трав, направленной в отделение аллергологии из-за анафилаксии, вызванной употреблением авокадо, дыни, моркови и арбуза [28].

Риск системных реакций составляет 15–23 на 100 000 кожных проб, проведенных методом укола, в частности анафилаксия – 0,02%. Установлены факторы риска системных реакций гиперчувствительности: женский пол, личная история атопии, предшествующая системная реакция на яд перепончатокрылых, предшествующая анафилаксия на prick-тест с ингаляционными аллергенами, положительный результат кожной пробы на *Betulla v* в анамнезе может быть дополнительным фактором риска анафилаксии у пациентов с ОАС [29]. Кожные пробы следует проводить с осторожностью у пациентов со среднетяжелой или тяжелой астмой, которые ранее перенесли анафилаксию. При кожном тестировании с коммерческими экстрактами аллергенов побочные реакции наблюдались у 14 из 5908 детей, генерализованные аллергические реакции (случаев анафилаксии не было) были у 7 детей (0,12%) и потребовали приема лекарств, вазовагальные реакции – тоже у семи детей (0,12%). Установленными факторами риска аллергических реакций были возраст до 1 года и активная экзема [30].

Противопоказания к проведению кожных тестов

Кожные пробы не следует безосновательно проводить у пациентов с высоким риском анафилактической реакции на тестирование, недавно перенесших анафилактический эпизод, принимающих лекарства, которые могут помешать лечению анафилаксии, или у пациентов с определенными кожными заболеваниями. Высокий риск анафилаксии в ответ на кожные пробы у пациентов с плохо контролируемой астмой, сниженной функцией легких, с анамнезом тяжелых реакций на незначительное количество аллергена. Недавняя анафилаксия (эпизод анафилаксии в течение предыдущего месяца) является противопоказанием к кожной пробе, поскольку она может дать ложноотрицательные результаты. Анафилаксия может временно сделать кожу инертной, полное восстановление реактивности может занять от двух до четырех недель.

Не следует выполнять кожные пробы пациентам с дермографизмом, острой или хронической крапивницей, кожным мастоцитозом из-за возникновения ложноположительных результатов. Результаты кожных проб также трудно будет интерпретировать у пациентов с атопическим дерматитом, поражающим области, где проводится обследование, как из-за изменений качества кожи, так и из-за применения местных лекарственных средств, но пациенты с атопическим дерматитом могут проходить кожные пробы в обычном режиме, если эти тесты выполняются на непораженных участках.

Использование пациентом некоторых лекарственных средств может помешать проведению кожных проб: антигистаминные препараты могут подавлять реактивность кожи на срок от одного до семи дней. Неселективные антигистаминные препараты первого поколения (дифенгидрамин, клемастин) обычно подавляют реактивность кожи на срок от одного до трех дней, антигистаминные препараты второго поколения (цетиризин, лоратадин) могут ослаблять кожные пробы на срок до семи дней [31]. Спреи для носа с антигистаминными препаратами, которые могут всасываться системно, не следует применять в течение трех дней [32]. Антагонисты H₂-рецепторов (например, ранитидин, циметидин) отменяют за 48 часов до тестирования, так как эти лекарства могут снизить реактивность кожи [33].

Использование местных глюкокортикоидов в течение более одной недели может частично

подавить реакцию как на аллергены, так и на гистамин на обработанных участках кожи за счет местного уменьшения количества тучных клеток кожи. В этом случае кожные пробы следует проводить на невоспаленной коже, которая не была обработана топическими глюкокортикоидными препаратами. Лечение омализумабом может снизить реактивность кожи на срок до шести месяцев, хотя реактивность кожи у некоторых людей может вернуться быстрее (например, через четыре-восемь недель после прекращения лечения) [34]. Такролимус (0,1%, применяемый дважды в день в течение двух недель) значительно снижает результаты кожных тестов на аллерген, не влияя на реакцию на гистамин [35]. Эти средства следует отменять в течение одной недели перед кожной пробой.

Лекарственные препараты, применяемые в терапии аллергических заболеваний, которые не влияют на реактивность кожи: антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные бета-агонисты короткого и длительного действия, препараты теофиллина и кромолина (пероральные, назальные или ингаляционные), ингаляционные или интраназальные глюкокортикоиды. Пероральные глюкокортикоиды (от 10 до 60 мг в день), принимаемые в течение двух лет, оказали минимальное влияние на результаты кожных тестов [36]. Бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента не мешают проведению кожного тестирования, но могут потенциально сделать более трудным лечение анафилаксии.

Возраст ребенка до 1 года не является противопоказанием для выполнения кожной пробы, однако кожа младенцев считается менее реактивной, у них чаще встречаются ложноотрицательные результаты, хотя эта разница не была достаточно хорошо изучена [37].

Заключение

Экстракты аллергенов, полученные из природных источников, неоднородны, в некоторых случаях наиболее важные аллергенные белки производятся с помощью рекомбинантной технологии. Отдельные пациенты с аллергией могут быть чувствительны к разным аллергенным молекулам из одного и того же пищевого продукта и даже могут по-разному реагировать на идентичные аллергены, поэтому рекомбинантные аллергены не всегда воспроизводят клинический ответ, наблюдаемый на естественные аллергены, и хотя обладают преимуществом однообразия по составу, они могут не подходить для всех. Таким

образом, преимущество свежих продуктов для проведения кожных проб, помимо их превосходства в диагностике ОАС, их высокая чувствительность и NPV, что позволяет снизить вероятность пропуска истинно реагирующих пациентов с

риском тяжелой системной реакции, поэтому для диагностики пищевой аллергии следует выполнять тесты как со стандартизированными и/или рекомбинантными аллергенами, так и со свежими продуктами.

Литература

1. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W. et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020; 13(2): 100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
2. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Mar; 96 (3 Suppl. 2): 61-68. PMID: 16597066.
3. Foong R.X., Dantzer J.A., Wood R.A. et al. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 71.
4. Rancé F., Juchet A., Brémont F. et al. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy.* 1997 Oct; 52(10): 1031-1035. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02427.x. PMID: 9360758.
5. Rosen J.P., Selcow J.E., Mendelson L.M. et al. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol.* 1994 Jun; 93(6): 1068-1070. doi: 10.1016/s0091-6749(94)70056-7. PMID: 8006311.
6. Alessandri C., Zennaro D., Scala E. et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitization. *Clin Exp Allergy.* 2011, 42: 441-450.
7. Boyano-Martínez T., Pedrosa M., Bolver T. et al. Peach allergy in spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 168-172.
8. Hannuksela M., Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Derm* 1978; 4: 79-84.
9. Pastorello E. Terapia della sindrome orticaria-angioedema allergia e intolleranza alimentare. 17° Congresso della Società Italiana di Allergologia Immunologia Clinica 1985; 273-280.
10. Sacerdoti G., Sproviero S., Franzese A. et al. Studio preliminare sull'affidabilità diagnostica dei tests cutanei nell'orticaria-angioedema correlata alla alimentazione. In: Ruggieri F, ed. *Atti del Terzo Workshop Latino sulle Allergie Alimentari.* Roma: Fisons Italchimici 1989: 17-26.
11. Ortolani C., Ispano M., Pastorello E.A. et al. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Mar; 83(3): 683-690. doi: 10.1016/0091-6749(89)90083-3. PMID: 2926087.
12. Cantani A., Mastrantoni F. The skin prick test and prick + prick technique in the diagnosis of food allergy in children. 1st Italian-Hungarian Symposium: New Trends in Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Roma 12-13.10.1990.
13. Sampson H.A., Bernhisel-Broadbent J., Yang E. et al. Safety of a casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991; 118: 520-525.
14. Norgaard A., Skov P.S., Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults: comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 1992; 22(10): 940-947.
15. Ragno V., Giampietro G.P., Bruno G., Businco L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 760-762.
16. Cantani A., Micera M. The prick by prick test is safe and reliable in 58 children with atopic dermatitis and food allergy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006 May-Jun; 10(3): 115-120. PMID: 16875044.
17. Zivanovic M., Atanasković-Marković M., Medjo B. et al. Evaluation of food allergy in children by skin prick tests with commercial extracts and fresh foods, specific ige and, open oral food challenge-our five years experience in food allergy work-up. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2017 Apr; 16(2): 127-132. PMID: 28601052.
18. Thimo R. et al. Variability of allergens in commercial fish extracts for skin prick testing. *Allergy* 2019; 74.7: 1352-1363.
19. Elizur A., Appel M.Y., Nachshon L. et al. NUT Co Reactivity - Acquiring knowledge for elimination recommendations (NUT CRACKER) study. *Allergy* 2018; Mar, 73(3): 593-601. doi: 10.1111/all.13353. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29127694.
20. Appel M.Y., Nachshon L., Elizur A. et al. Evaluation of the basophil activation test and skin prick testing for the diagnosis of sesame food allergy. *Clin Exp Allergy.* 2018 Aug; 48(8): 1025-1034. doi: 10.1111/cea.13174.
21. Patti M.L., De Rose C., Brancato F. et al. Sensitivity of prick test with walnut commercial extracts and of prick by prick with raw walnut compared with open food challenge in walnut allergy: Low SPT sensitivity in walnut allergy. *Acta Biomedica Atenei Parmensis* 2021; 92, S1 (Apr.): e2021067. doi: 10.23750/abm.v92iS1.10043.
22. Arnon E., Goldberg M.R. Pro: skin prick testing with fresh foods. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2020; vol. 124, №5: 441-442.
23. Dreborg S., Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983; 38: 167-172.
24. Sporik R., Hill D.J., Hosking C.S. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy.* 2000 Nov; 30(11): 1540-1546. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00928.x. PMID: 11069561.
25. Hill D.J., Heine R.G., Hosking C.S. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Oct; 15(5): 435-441. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00188.x. PMID: 15482519.
26. Roberts G., Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jun; 115(6): 1291-1296. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.038. PMID: 15940149.
27. Pitsios C., Dimitriou A., Kontou-Fili K. Allergic reactions during allergy skin testing with food allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009 Aug; 41(4): 126-128. PMID: 19877567.
28. Hernández-Moreno K.E., Diez L.S. Reacción sistémica desencadenada por una prueba por punción cutánea con alimentos frescos. Informe de un caso [Systemic reaction after performing a food prick-to-prick test. A case report]. *Rev Alerg Mex.* 2017 Jan-Mar; 64(1): 126-129. Spanish. doi: 10.29262/ram.v64i1.200. PMID: 28188719.
29. Galindo-Pacheco L.V., O'Farrill-Romanillos P.M., Amaya-Mejía A.S. et al. Anafilaxia secundaria a pruebas cutáneas prick-to-prick para alimentos y sus factores de riesgo [Anaphylaxis

secondary to prick-to-prick tests to foods and its risk factors]. *Rev Alerg Mex.* 2014; Jan-Mar, 61(1): 24-31.

30. Norrman G., Fälth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children - prevalence and possible risk factors. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 May; 20(3): 273-278. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00761.x. PMID: 19220772.

31. dos Santos R.V., Magerl M., Mlynek A. et al. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; Jun, 102(6): 495-499. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60123-8. PMID: 19558008.

32. Pearlman D.S., Grossman J., Meltzer E.O. Histamine skin test reactivity following single and multiple doses of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; Sep, 91(3): 258-262. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63527-2. PMID: 14533657.

33. Kupczyk M., Kupryś I., Bocheńska-Marciniak M. et al. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Nov-

Dec; 28(6): 711-715. doi: 10.2500/aap.2007.28.3064. PMID: 18201437.

34. Corren J., Shapiro G., Reimann J. et al. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Feb; 121(2): 506-511. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.026. PMID: 18269927.

35. Gradman J., Wolthers O.D. Suppressive effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children. *Pediatr Dermatol.* 2008 Mar-Apr; 25(2): 269-270. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00651.x. PMID: 18429800.

36. Des Roches A., Paradis L., Bougeard Y.H. et al. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Sep; 98(3): 522-527. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70085-4. PMID: 8828529.

37. Sicherer S.H., Allen K., Lack G. et al. Critical Issues in Food Allergy: A National Academies Consensus Report. *Pediatrics* 2017; 140.

Сведения об авторе

Титова Надежда Дмитриевна – профессор кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», д.м.н., доцент. Тел. +375259488050, e-mail: nadytitova@mail.ru.

Поступила 2.12.2021 г.