

Sylwia Małgorzewicz¹
Eliza Wasilewska²

¹Zakład Żywnienia Klinicznego i Dietetyki,
Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Alergologii, Gdański Uniwersytet
Medyczny

Diagnostyka niepożądanych reakcji na pokarm

Diagnosis of adverse reactions to food

STRESZCZENIE

Niepożądane nietoksyczne reakcje na pokarm stanowią coraz częstszy problem w populacji wielu krajów, w tym również Polski. Należy wśród nich wyróżnić te, w których zaangażowany jest układ immunologiczny (tj. alergię), oraz reakcje nieimmunologiczne, tak zwane nietolerancje pokarmowe. Różnorodność mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie objawów chorobowych powoduje, że diagnostyka niepożądanych reakcji na pokarm jest trudna i stanowi wyzwanie dla lekarza klinicysty. W pracy przedstawiono możliwości diagnostyczne alergii i nietolerancji pokarmowych porównując je do tradycyjnych wystandaryzowanych metod po nowoczesne badania z zakresu medycyny molekularnej i genetycznej.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 62–68)

Słowa kluczowe: alergia pokarmowa, nietolerancja pokarmowa, diagnostyka alergii pokarmowej

ABSTRACT

Adverse, nontoxic reactions to food are an increasingly frequent problem in the population of many countries, including Poland. Among the adverse reactions to food are: allergy, when the immune system is involved and food intolerance, nonimmune-mediated. The variety of mechanisms responsible for the occurrence of symptoms causes the diagnosis of adverse reactions to food is extremely difficult in clinical practice. The paper presents the diagnostic possibilities of food allergies and intolerances, from traditional to modern methods based on molecular and genetic medicine.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 62–68)

Key words: food allergy, food intolerance, allergy diagnosis

WSTĘP

Niepożądana nietoksyczna reakcja na pokarm, według definicji ustalonej przez *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) w 2001 roku, to każda nieprawidłowa reakcja organizmu,

która wystąpiła po spożyciu pokarmu niezawierającego substancji toksycznych [1]. Wyróżnia się reakcje alergiczne i niealergiczne. Reakcję alergiczną definiuje się jako odpowiedź, w którą zaangażowany jest układ immunologiczny. Reakcje alergiczne

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz
Zakład Żywnienia Klinicznego i Dietetyki GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel. 58 349 27 24/23
e-mail: sylwiam@gumed.edu.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

dzieli się na IgE-zależne i IgE-niezależne. W przypadku reakcji IgE-zależnych objawy nietolerancji pojawiają się z reguły natychmiast, przy czym nasilenie objawów waha się od niewielkiego stopnia do postaci bardzo nasilonych, wstrząsu anafilaktycznego i stanu zagrożenia życia łącznie. Ten typ reakcji wymaga szczegółowej diagnostyki, z uwzględnieniem możliwości prewencji anafilaksji [2, 3].

Reakcje nieimmunologiczne to takie, w których za powstanie niepożądanych objawów po spożyciu pokarmów nie odpowiada układ immunologiczny. Podstawą takich reakcji może być wrodzony bądź nabyty defekt enzymatyczny (np. nietolerancja laktozy, galaktozy), działanie farmakologiczne substancji zawartych w pokarmach (np. nietolerancja kwasu salicylowego), czy mechanizm pseudoalergii (pokarmy bogate w histaminę lub uwalniające endogenną histaminę na drodze nieimmunologicznej czy działanie dodatków chemicznych dodawanych do żywności, tzw. *food additives*) [4, 5]. Ujednolicenie definicji niepożądanych reakcji spowodowało częściowe uporządkowanie nazewnictwa oraz określenie patomechanizmów i metod diagnostycznych rozpoznawania alergii i nietolerancji pokarmowych. W pracy opisano postępowanie diagnostyczne stosowane w rutynowej diagnostyce klinicznej oraz metody, które dotychczas stosowane do badań naukowych, stają się coraz bardziej użyteczne w praktyce lekarskiej.

DIAGNOSTYKA ALERGII POKARMOWYCH

Wywiad

Wywiad w chorobach alergicznych, szczególnie pokarmowych, jest niezwykle istotny. Należy zwrócić uwagę na ilość, częstość i skład spożywanych pokarmów. Działanie alergenów może zostać wzmocnione sztucznymi dodatkami do żywności. Znane jest także zjawisko alergii krzyżowej, tj. alergia na alergeny wziewne może spowodować

odpowieź organizmu na alergeny pokarmowe zawierające taką samą strukturę białka, na przykład zespół brzoza–jabłko. Warto podkreślić występowanie zespołu alergii powysiłkowej. Rozpoznaje się go wówczas, gdy objawy alergii pojawiają się po spożyciu określonych pokarmów tylko wtedy, gdy po posiłku podjęty został wysiłek fizyczny. Nasilenie objawów zależy też od wieku, kondycji pacjenta i występowania chorób towarzyszących. Wskazane jest, by pacjent lub rodzic w przypadku pacjenta małoletniego, prowadzili dzienniczek objawów i spożywanych pokarmów — ułatwia to zebranie dokładnego wywiadu.

Badanie przedmiotowe

Alergia pokarmowa może wywołać objawy ze strony jednego bądź wielu narządów. Najczęstszymi narządami, w których manifestuje się alergia są: przewód pokarmowy, skóra, układ oddechowy [6, 7]. Należy mieć na uwadze fakt, że alergii mogą towarzyszyć objawy neurologiczne — bóle i zwroty głowy, ogólne objawy rozbicia, spadku nastroju, bądź odwrotnie zespołu hiperkinetycznego [8, 9]. W przypadku anafilaksji występują objawy wstrząsowe z zaburzeniami z układu krążenia, oddechowego, często z towarzyszącą pokrzywką i świądem skóry [3].

Punktowe testy skórne (*prick*)

Punktowe testy skórne badają pulę swoistych przeciwciał IgE obecną w skórze. W praktyce wykonuje się testy z alergenami powietrzno pochodnymi (ze względu na możliwość istnienia alergii krzyżowych) oraz pokarmowymi. Pacjent powinien być przygotowany do testów (nie może przyjmować leków przeciwhistaminowych i stosować maści steroidowych na skórę w miejscu zakładania testów). Czułość i swoistość testów skórnych wynosi odpowiednio 95 i 50% i jest limitowana jakością odczynników [10]. W celu zwiększenia swoistości

▶▶ Reakcję alergiczną definiuje się jako odpowiedź, w którą zaangażowany jest układ immunologiczny ◀◀

stosuje się testy skórne z alergenami naturalnymi (tj. surowcami pokarmowymi nieprzetworzonymi, np. kawałkami owoców lub warzyw). Technikę zakładania testów opisano szczegółowo w standardach Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [11].

Oznaczanie stężenia sIgE we krwi

Oznaczanie stężenia puli krążących we krwi sIgE ma przewagę nad punktowymi testami skórnymi w niewielu przypadkach. Młody wiek pacjenta, zmiany skórne, niemożność odstawienia leków przeciwhistaminowych powodują, że korzystniejsze może być oznaczenie sIgE we krwi. W praktyce popularne są tak zwane panele pokarmowe, oznacza się wówczas sIgE przeciw kilkunastu alergenom z jednej próbki krwi. Czułość i swoistość oznaczeń sIgE zależą od metody i laboratorium i są mniejsze dla alergenów pokarmowych niż aeroalergenów [12, 13].

Próby prowokacji

W przypadku alergii IgE-niezależnej zrozumiałym jest, że zarówno punktowe testy skórne, jak i oznaczenie sIgE we krwi nie jest w stanie zidentyfikować alergenu, ale również w przypadku alergii IgE-zależnej nie zawsze istnieje możliwość dokładnej diagnostyki wymienionymi powyżej sposobami. Stosuje się wówczas próby prowokacyjne. Istnieje wiele rodzajów prób prowokacyjnych, ale najbardziej ceniona, nazwana „złotym standardem” w diagnostyce nadwrażliwości pokarmowej jest metoda podwójnie ślepej próby kontrolowana placebo [10]. W próbie tej ani pacjent, ani lekarz nie wiedzą, jaki alergen pokarmowy jest podawany. Wymaga ona specjalnie przygotowanych oznakowanych kapsułek. Otwarte próby prowokacyjne są mniej wiarygodne, mają jednak zastosowanie w przypadku niemowląt i małych dzieci.

Diagnostyczne diety eliminacyjne

Diety eliminacyjne są mało wiarygodnym narzędziem diagnostycznym, wymagają bo-

wiem dużej dokładności w przestrzeganiu zaleceń oraz unikania tak zwanych alergenów ukrytych. Częściej stosuje się je jako element leczniczy. Wykluczenie pokarmu powinno trwać co najmniej 4 tygodnie. Należy pamiętać, że dieta eliminacyjna musi być prawidłowo zbilansowana pod względem zawartości wszystkich składników odżywczych i energetycznych. Dieta eliminacyjna nie może prowadzić do niedożywienia oraz nie może być bardziej dokuczliwa niż sama choroba alergiczna [14].

Molekularna diagnostyka alergii

Badanie molekularne komponentów antygenowych CRD (*component-resolved diagnostics*) to oznaczenie sIgE skierowanego przeciwko określonym fragmentom cząsteczki alergenu. Oznacza to możliwość identyfikacji pojedynczego alergenu będącego w pokarmie odpowiedzialnego za reakcje nadwrażliwości. Z punktu widzenia klinicznego jest to ważne, pozwala bowiem ustalić profil immunologiczny alergii u badanego pacjenta, bardziej precyzyjnie niż przy oznaczaniu sIgE opartych na ekstraktach zawierających mieszaniny alergenów oznaczanego białka. Ponadto metoda ta pomaga przewidzieć wystąpienie konkretnych objawów, bowiem z alergią na poszczególne alergeny może się wiązać odmienny obraz kliniczny, a czasami i rokowanie. Kolejną zaletą metody CRD jest możliwość odróżnienia pierwotnej alergii pokarmowej od alergii krzyżowej. Oznaczanie pojedynczego alergenu przy znajomości jego właściwości, na przykład termolabilności umożliwia określenie konkretnych zaleceń dietetycznych i tolerancji danego pokarmu, na przykład po obróbce cieplnej [15].

Jako przykład można przedstawić alergię na białka mleka krowiego. W standardowej diagnostyce oznaczane było stężenie sIgE przeciwko białku mleka krowiego bez różnicowania poszczególnych alergenów białkowych zawartych w kazeinie i serwat-

▶▶ Czułość i swoistość oznaczeń sIgE zależą od metody i laboratorium i są mniejsze dla alergenów pokarmowych niż aeroalergenów ◀◀

▶▶ Istnieje wiele rodzajów prób prowokacyjnych, ale najbardziej ceniona, nazwana „złotym standardem” w diagnostyce nadwrażliwości pokarmowej, jest metoda podwójnie ślepej próby kontrolowana placebo ◀◀

ce. Metoda CRD umożliwia precyzyjne określenie alergenów mleka krowiego, co pozwala na szczegółowe rozpoznanie alergii, w tym najbardziej niekorzystną i niebezpieczną nadwrażliwość typu natychmiastowego na alergen kazeiny (Bos d 8) zwłaszcza frakcji alfa s 1 kazeiny. Alergia ta z reguły manifestuje się reakcjami o typie anafilakcji. Z kolei wykrycie sIgE przeciw alergenowi albuminy białka wołowego wiąże się z alergią krzyżową na mięso wołowe [16].

Testy aktywacji komórek

Kluczowym założeniem testów aktywacji komórek jest fakt, że nawet wykazanie obecności sIgE (wyżej wymienionymi metodami) nie przesądza o tym, czy osoba będzie reagowała na kontakt z danym alergenem manifestując objawy kliniczne. Dodatkowo testy skórne i oznaczanie sIgE diagnozują jedynie reakcje alergiczne typu I (tzw. IgE-zależne). Testy aktywacji komórek opierają się na zasadzie inkubowania krwi pacjenta z ekstraktem alergenowym w celu aktywowania komórek reakcji alergicznych do uwalniania przez nie mediatorów reakcji alergicznej (IgE-zależnej i IgE-niezależnej). Obecnie dostępne testy badają aktywację bazofilów, eozynofilów, limfocytów. Do testów badających aktywację bazofilów należy: test uwalniania histaminy z bazofilów (BAT, *basofil activation test*), test uwalniania tryptazy z bazofilów, test uwalniania leukotrienów z bazofilów i komórek tucznych (tzw. CAST-ELISA). W wymienionych testach miarą aktywacji bazofila jest pomiar stężenia uwalnianej przez niego substancji-odpowiednio: histaminy, tryptazy lub leukotrienów. Innym rodzajem testów jest pomiar aktywacji bazofila poprzez ocenę ekspresji jego antygenów: CD63 lub/i CD203b metodą cytometrii przepływowej. Ocena aktywacji eozynofilów możliwa jest przez pomiar stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP, *eosynofil cation protein*).

Do oceny aktywacji limfocytów służy test transformacji blastycznej, test hamowania migracji leukocytów, ocena antygenu PCNA, antygenu proliferacyjnego Ki-67. Można badać aktywację limfocyta poprzez ocenę ekspresji antygenu CD69 tak zwanej wczesnej aktywacji [17, 18]. Minusem wymienionych testów są: niezadowalająca czułość i swoistość.

Badania genetyczne

Alergia pokarmowa należy do chorób złożonych, w których kluczową rolę odgrywa dziedziczenie poligenowe modyfikowane przez czynniki środowiskowe. Dzięki badaniom genetycznym z użyciem klasycznych metod badawczych, tj. analizy sprzężeń, metody genu kandydującego, klonowania pozycyjnego zidentyfikowano wiele potencjalnych genów ryzyka. Wśród genów kandydackich wymienia się mutacje genów kodujących filagrynę (chromosom 1 q21 — białko odpowiedzialne za barierę ochronną skóry i nabłonka), polimorfizmy nukleotydowe FOXP3 (czynnika transkrypcyjnego limfocytów Treg), polimorfizmy genów kodujących STAT6 (czynnik przekazujący sygnały z receptorów błonowych do jądra komórkowego), SPINK5 (białkowe inhibitory proteaz serynowych w nabłonkach wielowarstwowych). Wymienione badania mają znaczenie w poznawaniu mechanizmów rozwoju alergii pokarmowych ale nie w codziennej praktyce lekarskiej [19–21].

DIAGNOSTYKA NADWRAŻLIWOŚCI NIEIMMUNOLOGICZNYCH (NIETOLERANCJI POKARMOWYCH)

Podobnie jak w diagnostyce alergii pokarmowych tak i w reakcjach nietolerancji pokarmowej podstawową rolę odgrywają wywiad i badanie przedmiotowe pacjenta. Ze względu na dużą różnorodność mechanizmów powstania nietolerancji pokarmowej dodatkowe badania i testy są różne dla poszczególnych typów nadwrażliwości.

►► Podobnie jak w diagnostyce alergii pokarmowych tak i w reakcjach nietolerancji pokarmowej podstawową rolę odgrywają wywiad i badanie przedmiotowe pacjenta ◀◀

▶▶ Nietolerancje enzymatyczne są spowodowane niedoborem lub brakiem enzymów, odpowiedzialnych najczęściej za wchłanianie węglowodanów. Niedobór enzymów może mieć podłoże genetyczne lub wynikać z choroby układu pokarmowego ◀◀

▶▶ Nietolerancje farmakologiczne i/lub chemiczne spowodowane są substancjami farmakologicznymi i/lub chemicznymi zawartymi w żywności ◀◀

▶▶ Celiakia (choroba trzewna, *sprue* nietropikalna) jest enteropatią zapalną jelita cienkiego o podłożu immunologicznym wywołaną nietolerancją glutenu ◀◀

NIETOLERANCJE ENZYMATYCZNE

Spowodowane są niedoborem lub brakiem enzymów, odpowiedzialnych najczęściej za wchłanianie węglowodanów. Niedobór enzymów może mieć podłoże genetyczne lub wynikać z choroby układu pokarmowego, która wtórnie prowadzi do uszkodzenia nabłonka jelitowego, na przykład stany zapalne jelit o etiologii wirusowej, bakteryjnej, infestacje pasożytnicze (lamblioza, tasiemczyca, giardioza), czy w przebiegu alergii pokarmowej. Należy wówczas poszukiwać i udowodnić nabyty charakter dysfunkcji. Badania stosowane w diagnostyce nietolerancji cukrów to: badanie stolca — oznaczenia pH stolca (diagnostyczne pH < 5,5), zawartość substancji redukujących w stolcu (< 0,5%), testy obciążeniowe cukrem, pomiary aktywności disacharydaz w biopatach jelitowych. W nietolerancji laktozy największe znaczenie ma wodorowy test oddechowy, w którym dokonuje się pomiaru stężenia wodoru w wydychanym powietrzu po spożyciu laktozy. W nietolerancjach spowodowanych defektami enzymatycznymi, w których dobrze udowodniono defekty genowe według dziedziczenia jednogennego coraz częściej znajduje zastosowanie diagnostyka genetyczna, na przykład w nietolerancji laktozy analiza polimorfizmów genu LCT-13910 oraz -22018 [22].

NIETOLERANCJE FARMAKOLOGICZNE I/LUB CHEMICZNE

Spowodowane są substancjami farmakologicznymi i/lub chemicznymi zawartymi w żywności. Dużą grupą związków wywołujących objawy nietolerancji pokarmowej są związki dodawane do konserwowania i przetwarzania żywności, tak zwane *food additives*. Kolejną grupę nietolerancji pokarmowych tworzą niepożądane reakcje na aminy biogenne (tzw. reakcje pseudoalergiczne), gdy mediatory reakcji alergicz-

nych, na przykład histamina, dostarczana jest w znacznych ilościach w spożytym pokarmie (np. szpinak, pomidory), lub gdy spożycie pokarmów powoduje uwalnianie endogennej histaminy (np. przez czekoladę, truskawki). W wymienionych przypadkach „złotym standardem”, podobnie, jak w przypadku alergii pokarmowych, jest próba podwójnie zaślepią i kontrolowana placebo. Dodatkowo przydatne mogą być testy aktywacji komórek (np. w nietolerancji farmakologicznej spowodowanej kwasem acetylosalicylowym u chorych, u których wystąpił wstrząs anafilaktyczny i niebezpieczne jest przeprowadzenie próby prowokacji).

NIETOLERANCJA GLUTENU

Celiakia (choroba trzewna, *sprue* nietropikalna) jest enteropatią zapalną jelita cienkiego o podłożu immunologicznym wywołaną nietolerancją glutenu. Dużą rolę odgrywa prawidłowo zebrany wywiad oceniający występowanie innych chorób i nieprawidłowości towarzyszących celiakii (np. cukrzyca typu 1, choroby autoimmunologiczne, zmiany skórne — choroba Durin-ga, niedokrwistość, zaburzenia miesiączkowania, próchnica, osteoporoza szczególnie u młodych osób). Pomocne są badania immunologiczne: przeciwciała przeciwgliadynowe (AGA) w klasie IgA i IgG [swoistość 98%, czułość 50%], przeciwciała przeciwko endomysium (EMA) w klasie IgA i IgG (swoistość 89%, czułość 99%), przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej (TTG) w klasie IgA (swoistość 98%, czułość 99%). Rozstrzygająca w postawieniu prawidłowego rozpoznania jest gastroskopia z oceną biopatów nabłonka jelit, na podstawie której opiera się klasyfikacja celiakii według Marsha-Oberhubera i Corazza. Celiakia jest związana z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-DQ2 (90–95% chorych na celiakię) oraz HLA-DQ8 (5–10% chorych na celi-

kię), dlatego pomocne są badania genetyczne, a nieobecność obu wymienionych markerów pozwala na wykluczenie choroby trzewnej. Wówczas przy utrzymujących się niepożądanych reakcjach organizmu na spożyty gluten należy uwzględnić przejściową nietolerancję glutenu, powstałą wskutek na przykład infekcji lub infestacji pasożytniczej przewodu pokarmowego czy alergii pokarmowej. Przy długo utrzymującej się nietolerancji glutenu, w badaniach laboratoryjnych można wykazać: niedokrwistość mikrocytarną z niedoboru żelaza lub rzadziej makrocytarną z niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego.

PODSUMOWANIE

Jedno z pierwszych opracowań dotyczących szeroko rozumianych nietolerancji pokarmowych autorstwa Kennedy'ego ukazało się w 1936 roku w *British Medical Journal*, a autor wskazywał na trudności diagnostyczne tych jednostek chorobowych [23]. Pomimo upływu ponad 70 lat diagnostyka nadwrażliwości immunologicznych i nieimmunologicznych wciąż pozostaje trudna. W wytycznych EAACI i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego podstawową rolę nadal odgrywa szczegółowy wywiad i badanie przedmiotowe pacjenta. W alergiach oznaczanie sIgE za pomocą testów skórnych i/lub oznaczenia sIgE we krwi. Badania genetyczne dobrze diagnozują defekty enzymatyczne dziedziczone jednogennie. Pozostałe metody wymagają standaryzacji w zakresie czułości i swoistości oraz zastosowania klinicznego. „Złotym standardem” pozostaje podwójnie kontrolowana zaślepią próba z placebo [24]. Należy mieć na uwadze, że w diagnostyce różnicowej niepożądanych reakcji pokarmowych, a więc w planowaniu testów i badań laboratoryjnych, należy uwzględnić stany zapalne jelit o etiologii infekcyjnej, zakażenia pasożytnicze, nieswoiste zapalenia jelit, wady ana-

tomiczne, zespoły niedoborów immunologicznych, zespół jelita drażliwego, choroby wątroby, trzustki, żołądka, mukowiscydozę, choroby endokrynologiczne.

PIŚMIENNICTWO:

1. Johansson S.G.O., Hourihane J.O'B., Bousquet J. i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
2. Macdougall C., Cant A., Colver A. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch. Dis. Child* 2002; 86: 236–239.
3. Bock S.A., Muñoz-Furlong A., Sampson H.A. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 107: 191–193.
4. Hanuksela M., Haahtela T. Hypersensitivity reactions to food additives. *Allergy* 1987; 42: 567–575.
5. Wasilewska E., Małgorzewicz S. Niepożądane reakcje pokarmowe na dodatki do żywności. *Forum Zaburzeń Metabol.* 2015; 6: 8–13.
6. Kagan R.S. Food allergy: an overview. *Environ Health Perspec* 2003; 111: 223.
7. Sampson H.A. Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (2 suppl.): S540-7.
8. Kelsay K. Psychological aspects of food allergy. *Curr Allergy Asthma Reports* 2003; 3: 41–46.
9. Pearson D.J. Psychologic and somatic interrelationships in allergy and pseudoallergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 351–360.
10. Sampson H.A., Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double blind, placebo controlled food challenge in children with atopic dermatitis. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 1984; 74: 26–33.
11. Kruszewski J., Silny W., Mazurek H., Czarnecka-Operacz M. Testy skórne. W: Standardy w Alergologii. Część I Pod patronatem Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Dom Wydawniczy Benkowski 2003.
12. Malolepszy J., Mędrala W., Kuna P. Oznaczanie całkowitego stężenia IgE i alergenowo swoistych IgE w surowicy. W: Standardy w Alergologii. Część I Pod patronatem Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. The UCB Institute of Allergy. 2003: 29–34.
13. Gluck J. Wykrywanie swoistych IgE — *in vivo* czy *in vitro*? *Alergia Astma Immunol.* 2012; 17: 51–56.
14. Zawadzka-Krajewska A. To nie pierwotna prewencja alergii pokarmowej. *Alergia* 2013; 3: 61–62.
15. Fiocchi A., Nowak-Węgrzyn A. The fascinating world of molekular diagnosis in the management of food allergy: nondum matura est. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 11: 200–203.
16. Fiocchi A., Bouygue G.R., Albarini M., Restani P. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 11: 216–221.
17. Grzegorzczak J., Kujawiak M., Klos Z. Testy aktywacji komórek w alergii i nadwrażliwości. *Alergia Astma Immunol.* 2008; 13: 67–72.
18. Potapińska O., Demkow U., Wąsik M. Cytometryczna ocena aktywacji bazofilów w diagnostyce chorób

- alergicznym. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 152–158.
19. Pałgan K., Bartuzi Z. Czynniki genetyczne i środowiskowe w rozwoju alergii na pokarmy. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2012; 66: 385–391.
 20. Krogulska A., Borowiec M., Polakowska E. i wsp. FOXP3, IL-10, TGF- β genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *J. Clin. Immunol.* 2011; 31: 205–215.
 21. Szczepankiewicz A. Alergia pokarmowa—rola czynników genetycznych i środowiskowych. *Alergia* 2014; 1: 15–17.
 22. Pałgan K., Bartuzi Z. Genetic aspects of food allergy. *Post. Dermatol. Alergol.* 2011; 28: 103–106.
 23. Kennedy A.M. Food allergy. *Br. Med. J.* 1936; 1: 869–874.
 24. Kaczmarski M., Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E. Polish statement on food allergy in children and adolescents. *Post. Dermatol. i Alergol.* 2011; 28: 331–367.