

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13055>

Пищевая аллергия: тренды развития технологий аллергенспецифической иммунотерапии

У.В. Кутас, В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, О.С. Федорова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Пищевая аллергия остаётся актуальной проблемой современного мира, ухудшает качество жизни пациентов и членов семьи. Одним из наиболее перспективных методов терапии пищевой аллергии является аллергенспецифическая иммунотерапия.

Цель — анализ результатов клинических исследований эффективности и безопасности современных технологий аллергенспецифической иммунотерапии в лечении пищевой аллергии, опубликованных за последние три года.

Материалы и методы. Проведён поиск и анализ научных публикаций с использованием ресурсов PubMed и eLibrary, каталогизирующих биомедицинскую научную литературу. В обзор включены оригинальные исследования, опубликованные за период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2022 года.

Результаты. Обзор позволил систематизировать данные, накопленные за последние три года, отражающие основные тенденции в аллергенспецифической иммунотерапии пищевой аллергии. Анализ исследований продемонстрировал современные подходы к аллергенспецифической иммунотерапии в виде оральной и эпикутанной иммунотерапии и затронул аспекты эффективности и безопасности данных методов. В когортах пациентов с пищевой аллергией оральная и эпикутанная технологии показали высокую эффективность в достижении толерантности и десенсибилизации к пищевому триггеру. В ходе проведённого анализа выявлено, что эпикутанная иммунотерапия характеризуется высоким уровнем приверженности пациентов к лечению.

Заключение. Необходимы дальнейшие масштабные клинические исследования по изучению современных методик аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с пищевой аллергией для формирования стандартизированных протоколов терапии.

Ключевые слова: пищевая аллергия; лечение; иммунотерапия; аллергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ.

Как цитировать:

Кутас У.В., Прокопьева В.Д., Федотова М.М., Федорова О.С. Пищевая аллергия: тренды развития технологий аллергенспецифической иммунотерапии // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 321–331. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13055>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13055>

Food allergy: Trends in the development of allergen-specific immunotherapy technologies

Uliana V. Kutas, Valeriya D. Prokopyeva, Marina M. Fedotova, Olga S. Fedorova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Food allergy is an urgent problem for public health around the world. One of the most promising methods of food allergy treatment is allergen-specific immunotherapy.

AIM: to analyze the results of clinical studies on the effectiveness and safety of modern allergen-specific immunotherapy technologies in the treatment of food allergies published over the past three years.

MATERIALS AND METHODS: A search and analysis of scientific publications was carried out using resources cataloging biomedical scientific literature: PubMed and eLibrary. The review includes original studies published between January 1, 2020 and December 31, 2022.

RESULTS: The review made it possible to systematize the data accumulated over the past three years, reflecting the main trends in allergen-specific immunotherapy of food allergy. The analysis of studies showed modern approaches to oral and epicutaneous immunotherapy and affected the efficacy and safety of these types of treatment. In food allergy cohorts, the allergen-specific immunotherapy approach of oral and epicutaneous allergen-specific immunotherapy has been shown to be highly effective in achieving tolerance and desensitization to the food trigger it was revealed that epicutaneous allergen-specific immunotherapy is characterized by a high level of adherence of patients to treatment.

CONCLUSION: It is necessary to continue conducting large-scale clinical studies on modern methods of allergen-specific immunotherapy in patients with food allergies to form standardized therapy protocols.

Keywords: food allergy; treatment; immunotherapy; allergen-specific immunotherapy; ASIT.

To cite this article:

Kutas UV, Prokopyeva VD, Fedotova MM, Fedorova OS. Food allergy: Trends in the development of allergen-specific immunotherapy technologies. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):321–331. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13055>

Список сокращений

АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия

БКМ — белки коровьего молока

ОИТ — оральная иммунотерапия

ПА — пищевая аллергия

ПКИТ — подкожная иммунотерапия

СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия

ЭПИТ — эпикутанная (накожная) иммунотерапия

ОБОСНОВАНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) остаётся актуальной проблемой современной клинической медицины. Распространённость данного заболевания неуклонно растёт, а клинические проявления характеризуются нередко тяжёлыми реакциями, включая анафилактический шок [1, 2]. Распространённость ПА в мире составляет около 4% у детей и 1% взрослых, и значительно увеличилась за последние десятилетия [1]. Данное заболевание требует больших финансовых затрат как для системы здравоохранения, так и для семьи пациента [3]. Наличие ПА приводит к необходимости соблюдения элиминационных мероприятий, а также снижает качество жизни пациентов и членов семей [1].

На данный момент не существует стандартизированного лечения ПА, способного вызвать пожизненную толерантность к пищевому триггеру и вылечить пациентов от ПА. Основным методом лечения пациентов с ПА является строгая элиминационная диета с исключением триггерных аллергенов [4]. Однако данный подход довольно сложно соблюсти по ряду обстоятельств, в том числе по причине наличия скрытых аллергенов в пищевых продуктах. Современные данные по раннему введению аллергенной пищи младенцам для снижения заболеваемости ПА не имеют стандартизированных протоколов лечения и не могут широко внедряться в рутинную практику врача [4]. В этой связи перед научным сообществом стоит вопрос о необходимости разработки эффективных и безопасных терапевтических методов в отношении ПА.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является вариантом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, включая ПА. АСИТ оказывает широкий спектр воздействия на компоненты иммунной системы, а именно: снижает активацию тучных клеток и эозинофилов, способствует образованию аллергенспецифических регуляторных T- и B-клеток, изменяет уровень IgE и IgG4 [5]. Иммунотерапия причинно-значимыми пищевыми аллергенами включает введение возрастающих доз определённого продукта питания для достижения поддерживающей дозы с целью десенсибилизации [2, 5, 6]. В исследованиях, посвящённых изучению лечения пациентов с ПА, исследователи сосредоточились на основных способах АСИТ, а именно оральной (ОИТ), сублингвальной (СЛИТ), подкожной (ПКИТ) и эпикутанной (ЭПИТ) иммунотерапии [5].

Цель данного систематического обзора — провести анализ результатов клинических исследований по эффективности и безопасности современных технологий АСИТ в лечении ПА, опубликованных за последние три года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён поиск и анализ научных публикаций с использованием ресурсов, каталогизирующих биомедицинскую научную литературу, — PubMed и eLibrary. В обзор включены оригинальные исследования, результаты которых опубликованы за период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2022 года.

Анализ проведён по следующему алгоритму.

1-й этап. Первичный поиск публикаций по ключевым словам и заголовкам. Для поиска в системе PubMed использованы ключевые слова «food allergy», «treatment». Поиск в электронной библиотеке eLibrary осуществляли по следующим словам: «пищевая аллергия», «лечение». На данном этапе проанализированы материалы 779 статей из системы PubMed, из eLibrary — 124.

2-й этап. Проанализированы материалы публикаций, полученных при первоначальном поиске, и исключены работы ($n=861$), не соответствующие критериям отбора, дубликаты.

3-й этап. Проведён тщательный анализ полного текста 42 публикаций. На данном этапе исключены обзорные публикации, ретроспективные исследования и т.д. По результатам третьего этапа для подготовки обзора в анализ включены 15 публикаций, содержащих данные о результатах клинических исследований, соответствующих критериям включения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследований

В соответствии с методологией включены рандомизированные двойные плацебоконтролируемые исследования ($n=4$), открытые рандомизированные исследования ($n=8$), метаанализы ранее выполненных исследований ($n=3$). Большинство исследований выполнены с участием популяции детей, в рамках одного исследования рекрутирована группа взрослых. Выборки включали разные этнические группы как европейского, так и азиатского происхождения.

В проанализированных исследованиях изучались современные стратегии АСИТ на спектр значимых аллергенов, таких как арахис ($n=10$), белок коровьего молока ($n=2$), белок куриного яйца ($n=4$), пшеница ($n=1$). Период наблюдения за пациентами, получавшими АСИТ, по данным опубликованных исследований, продолжался от 6 месяцев до 5 лет.

В исследованиях, включённых в обзор, изучены современные подходы к иммунотерапии, включая специфическую оральную ($n=10$) и эпикутанную (накожную) ($n=5$) иммунотерапию.

Оральная иммунотерапия

Исследования, направленные на изучение ОИТ, основываются на разработанной ранее концепции о том, что постоянный приём небольших доз аллергена в течение длительного времени приводит к возникновению толерантности к нему [1]. Так, механизм формирования толерантности при ОИТ связан с антигенспецифической супрессией клеточного или гуморального иммунного ответа после воздействия антигена путём перорального введения [7]. Ранее воздействие антигена через желудочно-кишечный тракт приводит к снижению реактивности при дальнейшем воздействии аллергена местным или системным путём [8].

Несмотря на достаточно длительный период изучения ОИТ, данный метод во многих странах до сих пор не имеет широкой реализации в лечении ПА [9]. На данный момент в мире официально зарегистрирован только один препарат для ОИТ ПА, предназначенный для пациентов с аллергией на арахис, показавший значительные успехи в двойных плацебоконтролируемых исследованиях. Показано, что спустя 12 месяцев от начала лечения 67,2% реципиентов переносят 600 мг белка арахиса при ОИТ по сравнению с 4% в группе плацебо [1].

В последние годы продолжает активно изучаться эффективность и безопасность данного подхода в лечении, что открывает перспективу возможности внедрения ОИТ в клиническую практику [10].

Пищевая аллергия на арахис

Арахис остаётся одной из частых причин возникновения аллергических реакций у больных ПА во всём мире. Сенсibilизация к данному аллергену формируется, как правило, в детстве и персистирует во взрослом возрасте [11, 12]. Арахис является ведущей причиной тяжёлых анафилактических реакций [11, 13, 14].

Достигнуты положительные результаты в изучении эффективности ОИТ в отношении аллергии к арахису. При изучении метода ОИТ с использованием арахиса исследователи применяли специализированный порошок, содержащий белок данного аллергена [15, 16]. Ранее в плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом испытании PALISADE (Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in

Children and adults) в популяции от 4 до 55 лет ($n=551$) в период наблюдения 12 месяцев порошок арахиса AR101 доказал свою безопасность и эффективность [15, 16]. По результатам исследования, 67,2% участников, получавших активное лечение, в сравнении с 4% представителей плацебо-группы смогли переносить 600 мг и более порошка арахиса AR101 [15]. Данный препарат является стандартизированным пероральным биологическим препаратом, одобренным в США и Европе и зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для снижения тяжести аллергических реакций у пациентов с аллергией на арахис [16, 17].

Далее проведено открытое последующее исследование (PALISADE follow-on study), в котором изучали влияние продолжительного приёма поддерживающей дозы (300 мг в день) порошка арахиса AR101 в группе детей в возрасте от 4 до 17 лет. Исследовались два режима приёма препарата: 1,5 года (группа А, $n=110$) и 2 года (группа В, $n=32$). Исследованы новые подходы режимов дозирования аллергена, отвечающих высокой безопасности и большей эффективности в достижении толерантности. Выявлено, что ежедневное использование поддерживающей дозы (300 мг в день) порошка аллергена арахиса в течение 1,5 лет (группа А) или 2 лет (группа В) привело к стойкой толерантности к 2000 мг арахиса с последующей десенсibilизацией у 48,1 и 80,8% испытуемых соответственно. Общая частота нежелательных явлений снижалась на протяжении всего периода воздействия (от старта лечения в исследовании PALISADE и по его окончании, в открытом исследовании спустя 2,5 или 3 года наблюдения в общей сложности) [16].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании порошка AR101 фазы III в группе детей 4–17 лет с подтверждённой аллергией на арахис изучали эффективность поддерживающих доз данного порошка (300 мг). Участники наращивали дозу принимаемого порошка, содержащего арахис, начиная с 0,5 мг до целевой дозы 300 мг в течение 40 недель. Далее пациенты наблюдались в последующем открытом шестимесячном исследовании, где продолжали приём поддерживающей дозы (300 мг) в течение всего периода испытаний. В течение этого срока большинство нежелательных реакций расценивались как лёгкой или умеренной степени. Наиболее частыми нежелательными реакциями были симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта [18].

По результатам двух метаанализов показано, также, что риск потенциально опасных для жизни реакций от ОИТ, несмотря на хорошие показатели по достижению десенсibilизации, оказался одинаковым на разных этапах лечения, частота использования адреналина была низкой после того, как субъекты достигли фазы длительного лечения, в большинстве исследований тяжёлые

реакции наблюдались на первом этапе иммунотерапии [19, 20]. Так, в метаанализе, посвящённом изучению ОИТ аллергеном арахиса, показано, что нежелательные реакции, требующие лечения адреналином, возникали у 7,6% участников с частотой 2,0 на 10 000 [19]. Другой метаанализ, включающий 12 рандомизированных исследований ОИТ аллергенами арахиса, показал, что более высокая доля пациентов, получающих ОИТ, достигла десенсибилизации (OR=12,4; ДИ 95% 6,8–22,6) по сравнению с группой контроля. Однако имело место увеличение риска анафилаксии (OR=3,1; ДИ 95% 1,8–5,6), использования адреналина и серьёзных нежелательных реакций (OR=2,2; ДИ 95% 1,3–3,8), медиана длительности наблюдения составила 1 год [20].

Пищевая аллергия на коровье молоко

Аллергия на белки коровьего молока (БКМ) — воспроизводимая реакция на один или несколько молочных белков, протекающая по разным иммунным механизмам, как IgE-опосредованным, так и клеточно-опосредованным [21–23]. Наибольшую значимость аллергия на БКМ представляет в педиатрической практике, оказывая значительное влияние на физическое и психическое здоровье младенца [24].

В состав коровьего молока входят белки фракции казеина (*as1*-, *as2*, β - и κ -казеины) и сывороточного белка (α - и β -лактоглобулин), которые содержат последовательные и конформационные эпитопы [25]. Термическая обработка коровьего молока приводит к изменению конформации белка, что обуславливает изменение аллергенности продуктов, содержащих БКМ [25]. Клинические исследования показали, что больше половины детей с IgE-опосредованной аллергией к БКМ могут переносить термически обработанное (топлёное) молоко, которое входит в состав кеков, пирожных и хлеба [26]. За последние годы в мировой литературе появилось такое понятие, как «молочная лестница», применимое для пациентов с аллергией на БКМ, которое включает в себя постепенное введение продуктов, содержащих БКМ, для расширения рациона питания [25, 27]. Так, в открытом рандомизированном контролируемом исследовании, нацеленном на изучение безопасности, эффективности и качества жизни пациентов с аллергией к БКМ, оценивали значение однократного приёма цельного коровьего молока у детей в возрасте до 12 месяцев перед введением в рацион топлёного коровьего молока по «молочной лестнице». Первая группа пациентов перед началом терапии однократно получала 0,5 мг БКМ под контролем врача с последующим введением в рацион топлёного молока по «молочной лестнице» в домашних условиях, в отличие от исследуемых группы контроля, которые предварительно однократно не получали БКМ. Наблюдение за пациентами проводили в течение 12 месяцев [27]. Через 6 месяцев наблюдения 73% детей в первой

группе в сравнении с 50% детей группы контроля достигли 6-й и выше ступени переносимости БКМ по «молочной лестнице». К 12-му месяцу наблюдения 65% пациентов первой группы в сравнении с 35% из группы контроля полностью завершили «молочную лестницу» (12-я ступень — введение в рацион пастеризованного коровьего молока), также было выявлено, что однократный приём низких доз коровьего молока в присутствии исследователя повышает приверженность родителей к продолжению введения молочных продуктов и достижения конечного этапа «молочной лестницы», а прогресс от введения топлёного молока значительно снижает уровень беспокойства матери, что повышает качество жизни семьи [27].

Несмотря на то, что принцип введения коровьего молока по «молочной лестнице» набирает популярность в терапии, до сих пор остаются вопросы по срокам начала введения молочных продуктов, а также возможности расширения рациона питания, что требует дальнейшего изучения безопасности и эффективности различных режимов терапии.

Пищевая аллергия на куриное яйцо

Куриное яйцо, как и коровье молоко, является одним из распространённых аллергенов в детском возрасте, при этом аллергия может сохраняться и во взрослом возрасте [23, 28]. Наряду с арахисом, куриное яйцо считается одним из главных триггеров, вызывающих анафилактические реакции [29]. Белок куриного яйца широко входит в рацион питания современного человека. Наличие аллергии на данный продукт значительно снижает разнообразие рациона и качество жизни пациентов [28].

По данным молекулярной аллергологии, куриное яйцо содержит более 30 белковых молекул, однако десенсибилизация к каждому компоненту имеет разную клиническую значимость, что связано с разными физико-химическими свойствами молекул. Основными аллергенами куриного белка являются овальбумин, кональбумин, овомукоид, лизоцим, в желтке — альфа-ливетин, которые имеют разную устойчивость к воздействию температурой или пищеварительными ферментами [30].

В многоцентровом рандомизированном открытом плацебоконтролируемом исследовании в группе детей в возрасте с 3 до 16 лет ($n=96$) изучались безопасность и эффективность использования продуктов, в состав которых входит термически обработанное (печёное) куриное яйцо в сравнении с порошком сырого яичного белка. В исследование были включены участники, толерантные к печённому куриному яйцу, но имеющие аллергию на термически необработанное куриное яйцо. В терапии использовали доступные пищевые ингредиенты, приготовленные по заранее разработанным рецептам, где типичная доза печёного куриного яйца составляла около 2000 мг (один маффин или 1/3 цельного яйца).

Вторая группа получала стандартизированный порошок из высушенного яичного белка (пастеризованное, сырое яйцо), начиная с 0,1 мг с постепенным повышением дозы до целевой 2000 мг в течение 2 лет [31]. Приверженность к лечению была достаточно высокой в обеих группах пациентов — 89,7 и 95,1% соответственно.

Показано, что 11% пациентов достигли стойкой толерантности после приёма печёного куриного яйца по сравнению с 42% пациентов, принимавших яичный порошок, что демонстрирует слабый клинический эффект ОИТ в группе пациентов, толерантных к обработанному (печёному), но чувствительных к сырому куриному яйцу. Снижение уровня аллергенспецифического IgE к яичному белку и уменьшение диаметра волдыря при кожных пробах также были более выраженными у пациентов, принимавших яичный порошок [31].

В рамках рандомизированного плацебоконтролируемого исследования влияния яичного порошка на формирование толерантности и десенсибилизации, по результатам 4-летнего периода наблюдения за детьми в возрасте 5–18 лет с аллергией на белок куриного яйца ($n=55$), выявлено, что 75% пациентов, получавших ОИТ, достигли десенсибилизации к аллергенам куриного яйца после 22 месяцев лечения. По завершении 4-летнего протокола 50% детей достигли устойчивой невосприимчивости к белку куриного яйца, а 28% — десенсибилизации. Исследование показало, что 95% пациентов, достигших устойчивой невосприимчивости, не ограничивали себя в рационе питания ни в приёме куриных яиц, ни продуктов, содержащих яйцо [32].

В нерандомизированном контролируемом клиническом исследовании в азиатской популяции детей с аллергией на куриное яйцо ($n=113$) изучали эффективность и безопасность «медленной» ОИТ с использованием низких доз аллергена куриного яйца (от 0,2 до 5,0 г, совокупная курсовая доза белка составляла 980 мг яичного белка) [33]. Положительный эффект после 12 месяцев терапии был достигнут у 34,7% пациентов, получавших яичный белок, по сравнению с группой контроля (11,1%).

В иранском исследовании в течение 6 месяцев проводили лечение пациентов с использованием низких доз яичного белка. Выявлено достижение толерантности, снижение аллергенспецифического IgE и диаметра волдыря при проведении кожного прик-теста в группе пациентов с ПА к куриному яйцу ($n=8$) в сравнении с группой контроля [34]. Однако данное исследование имеет значительные недостатки в связи с крайне малой выборкой ($n=11$).

При расширении рациона питания, содержащего белок куриного яйца, применим принцип «яичная лестница», что включает различный уровень термической обработки продуктов и их постепенное введение в диету [31]. Однако до сих пор нет стандартизированных подходов к срокам введения яичного белка в рацион.

Пищевая аллергия на пшеницу

Пшеница — одно из широко потребляемых продовольственных зёрен в мире за счёт широкой распространённости в различных климатических зонах, а также широкого использования в пищевой промышленности. В структуре аллергической сенсibilизации пшеница является одним из основных пищевых триггеров [35]. Распространённость непереносимости пшеницы, связанной с IgE-зависимым механизмом, варьирует от 0,2 до 4% в различных регионах [36–38].

В исследовании, выполненном в Японии, посвящённом изучению эффективности ОИТ у пациентов с анафилаксией к пшенице, оценивали эффективность приёма низких доз аллергена пшеницы для лечения тяжёлой аллергии. Исследуемая группа включала 27 детей в возрасте от 5 до 18 лет с анафилаксией к пшенице в анамнезе и подтверждённой посредством орального провокационного теста с 53 мг белка пшеницы аллергией. В данном исследовании показано, что приём низких доз пшеницы (50–75 мг) при использовании ОИТ безопасно индуцирует иммунологические изменения, обеспечивает десенсибилизацию и приводит к переносимости 400 мг, а также снижает риск развития нежелательных симптомов из-за случайного употребления аллергена, не вызывая при этом тяжёлых клинических проявлений, что улучшает качество жизни пациентов [39].

В азиатской популяции детей с аллергией на пшеницу ($n=42$) изучали эффективность и безопасность медленной ОИТ низкими дозами аллергена в рамках открытого нерандомизированного исследования (стартовая доза от 0,2 до 5,0 г, совокупная доза белка составляла 226 мг пшеницы). После лечения низкими дозами в течение одного года эффективность отмечена у 37,5% пациентов группы ОИТ против 10% группы контроля [33].

Эпикутанная иммунотерапия

Один из современных подходов АСИТ — ЭПИТ — набирает популярность в лечении ПА. Данный метод основан на накожном введении аллергена при помощи пластыря. Преимуществом данного метода является отсутствие инвазивного приёма триггерного аллергена перорально или инъекционно. В исследовании, проведённом на мышах, показано, что нанесённый накожно антиген арахиса индуцирует толерантность Т-клеток, способствует переключению иммунного ответа от Th2 к Th1 и увеличивает количество регуляторных Т-клеток с последующим снижением уровня IgE и формированием долговременной толерантности у мышей, сенсibilизированных к арахису [40]. Ранее проведённые исследования по изучению ЭПИТ с использованием аллергена арахиса показали эффективность и безопасность данного метода [41–43].

В многоцентровом рандомизированном проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в группе пациентов в возрасте от 4 до 25 лет

изучали ЭПИТ с использованием пластыря (Viaskin Peanut), содержащего аллерген арахиса. Пациенты были рандомизированы на 3 группы в соответствии с применяемым режимом терапии: пластыри с аллергеном в дозе 100 мкг, 250 мкг и плацебо использовали в течение 52 недель. Затем в течение 130 недель все участники переходили на режим терапии пластырем 250 мкг [44]. Показано, что спустя 130 недель терапии десенсибилизация наступила у 5% участников в группе плацебо против 20,8% в группе, стартовой со 100 мкг, и 36% в группе, стартовой с 250 мкг, и сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, а медиана успешно переносимой дозы изменилась на 11,5 мкг, 141,5 мкг и 400 мкг соответственно.

В другом рандомизированном многоцентровом плацебоконтролируемом клиническом исследовании фазы III изучали безопасность ЭПИТ с использованием аллергена арахиса у детей в возрасте 4–11 лет в форме пластыря (доза 250 мкг) в течение 6 месяцев использования. У 72,3% детей, включённых в исследование, в анамнезе была анафилаксия на арахис. Как минимум об одном эпизоде местной кожной реакции на фоне лечения сообщили 100% испытуемых, использующих пластырь в дозе 250 мкг, и 83,8% пациентов группы плацебо. По результатам исследования, наблюдалась одинаковая частота нежелательных реакций у всех пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе анафилаксии [45]. Ранний возраст начала терапии также был предиктором успеха в дальнейшем формировании толерантности и десенсибилизации [44, 46, 47].

По данным анализа исследований за последние 3 года, посвящённых ЭПИТ, данный метод показывает высокий уровень приверженности к лечению, что составляет более 90% [44, 45, 47, 48]. Можно отметить также, что данный метод улучшает качество жизни пациентов и их родителей, а количество нежелательных эффектов значительно ниже в сравнении с ОИТ [44, 48]. Методика остаётся ещё мало изученной, но имеет большие перспективы и требует дальнейшего проведения исследований, посвящённых эффективности и безопасности данного метода, для формирования стандартов лечения с использованием ЭПИТ в широкой медицинской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительный рост распространённости ПА в мире диктует необходимость проведения клинических исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности современных подходов к терапии ПА с высоким уровнем приверженности пациентов к лечению.

В ходе анализа опубликованных результатов клинических исследований и метаанализов в когортах пациентов с ПА подходы к АСИТ в виде ОИТ и ЭПИТ показали

высокую эффективность и в достижении толерантности и десенсибилизации к пищевому триггеру.

Следует отметить, что во всех исследованиях, посвящённых ОИТ, результаты показали, что приём низких доз аллергена приводит к десенсибилизации и меньшему количеству нежелательных реакций. В ходе проведённого анализа выявлено, что ЭПИТ характеризуется высоким уровнем приверженности пациентов к лечению.

Важно отметить, что многие исследования результативности ОИТ и ЭПИТ выполнены с учётом различных этнических особенностей в разных географических регионах (США, Япония, страны Европы), однако опубликованных клинических исследований в российской популяции не найдено. В связи с этим проведение масштабных клинических исследований, посвящённых современным методикам АСИТ у пациентов с ПА в российской популяции с использованием подходов ОИТ или ЭПИТ в лечении ПА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: У.В. Кутас — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста; В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста; О.С. Федорова — формулирование концепции, анализ литературных источников, редактирование и написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. U.V. Kutas — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text; V.D. Prokopieva, M.M. Fedotova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text; O.S. Fedorova — concept formulation, analysis of literary sources, text editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elghoudi A., Narchi H. Food allergy in children: The current status and the way forward // *World J Clin Pediatr.* 2022. Vol. 11, N 3. P. 253–269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253
2. Peters R.L., Barret D.Y., Soriano V.X., et al. No cashew allergy in infants introduced to cashew by age 1 year // *J All Clin Immunol.* 2021. Vol. 147, N 1. P. 383–384. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.003
3. Bilaver L.A., Chadha A.S., Doshi P., et al. Economic burden of food allergy // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019. Vol. 122, N 4. P. 373–380. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014
4. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. The EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
5. Schoos A.M., Bullens D., Chawes B.L., et al. Immunological outcomes of allergen-specific immunotherapy in food allergy // *Front Immunol.* 2020. N 11. P. 568598. doi: 10.3389/fimmu.2020.568598
6. Nurmatov U., Dhami S., Arasi S., et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 8. P. 1133–1147. doi: 10.1111/all.13124
7. Savilahti E.M., Saarinen K.M., Savilahti E. Cow's milk allergy and the development of tolerance // *Eur J Nutr.* 2010. Vol. 49, N 8. P. 501–504. doi: 10.1007/s00394-010-0109-8
8. Kim K.S., Surh C.D. Induction of immune tolerance to dietary antigens // *Adv Exp Med Biol.* 2015. N 850. P. 93–118. doi: 10.1007/978-3-319-15774-0_8
9. Anagnostou K., Stiefel G., Brough H., et al. Active management of food allergy: An emerging concept // *Arch Dis Childhood.* 2015. Vol. 100, N 4. P. 386–390. doi: 10.1136/archdischild-2014-306278
10. Halken S., Larenas-Linnemann D., Roberts G. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy // *Pediatr All Immunol.* 2017. Vol. 28, N 8. P. 728–745. doi: 10.1111/pai.12807
11. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. The EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 992–1007. doi: 10.1111/all.12423
12. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., et al. Food allergy // *Nat Rev Dis Primers.* 2018. N 4. P. 17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
13. Grabenhenrich L.B., Dolle S., Moneret-Vautrin A., et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European anaphylaxis registry // *J All Clin Immunol.* 2016. Vol. 137, N 4. P. 1128–1137.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
14. Baseggio C.A., Ierodiakonou D., Gowland M.H., et al. Food anaphylaxis in the United Kingdom: Analysis of national data, 1998–2018 // *BMJ.* 2021. N 372. P. n251. doi: 10.1136/bmj.n251
15. Vickery B.P., Vereda A., Casale T.B., et al.; PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy // *New Eng J Med.* 2018. Vol. 379, N 21. P. 1991–2001. doi: 10.1056/NEJMoa1812856
16. Fernandez-Rivas M., Vereda A., Vickery B.P., et al. Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 3. P. 991–1003. doi: 10.1111/all.15027
17. Highlights of prescribing information [интернет]. PALFORZIA [Peanut (*Arachis hypogaea*) Allergen Powder-dnfp] Powder for oral administration Initial U.S. Approval: 2020. [cite 07/2022]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/134838/download>. Дата обращения: 15.08.2023.
18. Ciaccio C., Goldsobel A.B., Anagnostou A., et al. Participant characteristics and safety outcomes of peanut oral immunotherapy in the RAMSES and ARCO11 trials // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022. Vol. 129, N 6. P. 758–768.e4. doi: 10.1016/j.anai.2022.07.033
19. Grzeskowiak L.E., Tao B., Knight E., et al. Adverse events associated with peanut oral immunotherapy in children: A systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 659. doi: 10.1038/s41598-019-56961-3
20. Tice J.A., Guzauskas G.F., Hansen R.N., et al. The effectiveness and value of oral immunotherapy and viaskin peanut for peanut allergy // *J Manag Care Spec Pharm.* 2020. Vol. 26, N 5. P. 620–623. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.5.620
21. Hill D.J., Firer M.A., Shelton M.J., Hosking C.S. Manifestations of milk allergy in infancy: Clinical and immunologic findings // *J Pediatrics.* 1986. Vol. 109, N 2. P. 270–276. doi: 10.1016/s0022-3476(86)80384-5
22. Fiocchi A., Schunemann H.J., Brozek J., et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): A summary report // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126, N 6. P. 1119–1128. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011
23. Venter C., Meyer R., Ebisawa M., et al. Food allergen ladders: A need for standardization // *Pediatr Allergy Immunol.* 2022. Vol. 33, N 1. P. e13714. doi: 10.1111/pai.13714
24. Dunn G.A., Cullinane C., Daly D.A., et al. Longitudinal validity and responsiveness of the food allergy quality of life questionnaire: Parent form (FAQLQ-PF) in children 0–12 years following positive and negative food challenges // *Clin Exp Allergy.* 2010. Vol. 40, N 3. P. 476–485. doi: 10.1111/J.1365-2222.2010.03454
25. Venter C., Brown T., Shah N., et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: A UK primary care practical guide // *Clin Translat Allergy.* 2013. Vol. 3, N 1. P. 23. doi: 10.1186/2045-7022-3-23
26. Nowak-Wegrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H., et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 122, N 2. P. 342–347. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043
27. D'Art Y.M., Forristal L., Byrne A.M., et al. Single low-dose exposure to cow's milk at diagnosis accelerates cow's milk allergic infants' progress on a milk ladder programme // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 9. P. 2760–2769. doi: 10.1111/vce.15312
28. Savage J.H., Matsui E.C., Skripak J.M., et al. The natural history of egg allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 6. P. 476–485. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03454.x
29. Toit G.D., Foong R.M., Lack G. Prevention of food allergy: Early dietary interventions // *Allergol Int.* 2016. Vol. 65, N 4. P. 370–377. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.001
30. Федотова М.М., Федорова О.С., Коновалова У.В., и др. Пищевая аллергия к куриному яйцу: обзор современных исследований // *Бюллетень сибирской медицины.* 2018. Т. 17, № 2. С.156–166. doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-156-166
31. Kim E.H., Perry T.T., Wood R.A., et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 146, N 4. P. 851–862. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.040
32. Kim E.H., Jones S.M, Burks A.W., et al. A 5-year summary of real-life dietary egg consumption after completion of a 4-year egg powder oral immunotherapy (eOIT) protocol // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 145, N 4. P. 1292–1295. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.045

33. Sugiura S., Kitamura K., Makino A., et al. Slow low-dose oral immunotherapy: Threshold and immunological change // *Allergol Int.* 2020. Vol. 69, N 4. P. 601–609. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.008
34. Dana V.G., Fallahpour M., Shoormasti R.S., et al. Oral immunotherapy in patients with IgE mediated reactions to egg white: A clinical trial study // *Immunol Invest.* 2022. Vol. 51, N 3. P. 630–643. doi: 10.1080/08820139.2020.1863979
35. Ricci G., Andreozzi L., Cipriani F., et al. Wheat allergy in children: A comprehensive update // *Medicina.* 2019. Vol. 55, N 7. P. 400. doi: 10.3390/medicina55070400
36. Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R.J., et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 121, N 5. P. 1210–1218.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.019
37. Ostblom E., Lilja G., Ahlstedt S., et al. Patterns of quantitative food-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children // *Allergy.* 2008. Vol. 63, N 4. P. 418–424. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01575.x
38. Fleischer D.M., Perry T.T., Atkins D., et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study // *Pediatrics.* 2012. Vol. 130, N 1. P. e25–32. doi: 10.1542/peds.2011-1762
39. Nagakura K.I., Yanagida N., Sato S., et al. Low-dose-oral immunotherapy for children with wheat-induced anaphylaxis // *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31, N 4. P. 371–379. doi: 10.1111/pai.13220
40. Dioszeghy V., Mondoulet L., Dhelft V., et al. The regulatory T cells induction by epicutaneous immunotherapy is sustained and mediates long-term protection from eosinophilic disorders in peanut-sensitized mice // *Clin Exp Allergy.* 2014. Vol. 44, N 6. P. 867–881. doi: 10.1111/cea.12312
41. Dupont C., Kalach N., Soulaïnes P., et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 5. P. 1165–1167. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.029
42. Jones S.M., Agbotounou W.K., Fleischer D.M., et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: A phase 1 study using the Viaskin Patch // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 137, N 4. P. 1258–1261. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.008
43. Stacie M.J., Sicherer S.H., Burks A.W., et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139, N 4. P. 1242–1252.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.017
44. Scurlock A.M., Burks A.W., Sicherer S.H., et al. Epicutaneous immunotherapy for treatment of peanut allergy: Follow-up from the consortium for food allergy research // *J Allergy Clin Immunol.* 2021. Vol. 147, N 3. P. 992–1003. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.027
45. Pongracic J.A., Gagnon R., Sussman G., et al. Safety of epicutaneous immunotherapy in peanut-allergic children: REALISE randomized clinical trial results // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022. Vol. 10, N 7. P. 1864–1873.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.017
46. Fleischer D.M., Shreffler W.G., Campbell D.E., et al. Long-term, open-label extension study of the efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy in children: PEOPLE 3-year results // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 146, N 4. P. 863–874. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.028
47. Xiong L., Lin J., Luo Y., et al. The efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for allergic diseases: A systematic review and meta-analysis // *Int Arch Allergy Immunol.* 2020. Vol. 181, N 3. P. 170–182. doi: 10.1159/000504366
48. Dunn G.A., Fleischer D.M., Campbell D.E., et al. Improvements in quality of life in children following epicutaneous immunotherapy (EPIT) for peanut allergy in the PEPITES and PEOPLE studies // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 1. P. 216–224. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.015

REFERENCES

1. Elghoudi A, Narchi H. Food allergy in children: The current status and the way forward. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(3):253–269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253
2. Peters RL, Barret DY, Soriano VX, et al. No cashew allergy in infants introduced to cashew by age 1 year. *J All Clin Immunol.* 2021;147(1):383–384. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.003
3. Bilaver LA, Chadha AS, Doshi P, et al. Economic burden of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(4):373–380. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014
4. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
5. Schoos AM, Bullens D, Chawes BL, et al. Immunological outcomes of allergen-specific immunotherapy in food allergy. *Front Immunol.* 2020;(11):568598. doi: 10.3389/fimmu.2020.568598
6. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(8):1133–1147. doi: 10.1111/all.13124
7. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Cow's milk allergy and the development of tolerance. *Eur J Nutr.* 2010;49(8):501–504. doi: 10.1007/s00394-010-0109-8
8. Kim KS, Surh CD. Induction of immune tolerance to dietary antigens. *Adv Exp Med Biol.* 2015;(850):93–118. doi: 10.1007/978-3-319-15774-0_8
9. Anagnostou K, Stiefel G, Brough H, et al. Active management of food allergy: An emerging concept. *Arch Dis Childhood.* 2015;100(4):386–390. doi: 10.1136/archdischild-2014-306278
10. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr All Immunol.* 2017;28(8):728–745. doi: 10.1111/pai.12807
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992–1007. doi: 10.1111/all.12423
12. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;(4):17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
13. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European anaphylaxis registry. *J All Clin Immunol.* 2016;137(4):1128–1137.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
14. Baseggio CA, Ierodiakonou D, Gowland MH, et al. Food anaphylaxis in the United Kingdom: Analysis of national data, 1998–2018. *BMJ.* 2021;(372):n251. doi: 10.1136/bmj.n251

15. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al.; PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *New Eng J Med*. 2018;379(21):1991–2001. doi: 10.1056/NEJMoA1812856
16. Fernandez-Rivas M, Vereda A, Vickery BP, et al. Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy. *Allergy*. 2022;77(3):991–1003. doi: 10.1111/all.15027
17. Highlights of prescribing information [Internet]. PALFORZIA [Peanut (*Arachis hypogaea*) Allergen Powder-dnfp] Powder for oral administration Initial U.S. Approval: 2020. [cite 07/2022]. Available from: <https://www.fda.gov/media/134838/download>. Accessed: 15.08.2023.
18. Ciaccio C, Goldsobel AB, Anagnostou A, et al. Participant characteristics and safety outcomes of peanut oral immunotherapy in the RAMSES and ARCO11 trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(6):758–768. doi: 10.1016/j.anaai.2022.07.033
19. Grzeskowiak LE, Tao B, Knight E, et al. Adverse events associated with peanut oral immunotherapy in children: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):659. doi: 10.1038/s41598-019-56961-3
20. Tice JA, Guzauskas GF, Hansen RN, et al. The effectiveness and value of oral immunotherapy and viaskin peanut for peanut allergy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(5):620–623. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.5.620
21. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: Clinical and immunologic findings. *J Pediatr*. 1986;109(2):270–276. doi: 10.1016/s0022-3476(86)80384-5
22. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119–1128. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011
23. Venter C, Meyer R, Ebisawa M, et al. Food allergen ladders: A need for standardization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(1):e13714. doi: 10.1111/pai.13714
24. Dunn GA, Cullinane C, Daly DA, et al. Longitudinal validity and responsiveness of the food allergy quality of life questionnaire: Parent form (FAQLQ-PF) in children 0–12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):476–485. doi: 10.1111/J.1365-2222.2010.03454
25. Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: A UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):23. doi: 10.1186/2045-7022-3-23
26. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342–347. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043
27. D'Art YM, Forristal L, Byrne AM, et al. Single low-dose exposure to cow's milk at diagnosis accelerates cow's milk allergic infants' progress on a milk ladder programme. *Allergy*. 2022;77(9):2760–2769. doi: 10.1111/vce.15312
28. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):476–485. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03454.x
29. Toit GD, Foong RM, Lack G. Prevention of food allergy: Early dietary interventions. *Allergol Int*. 2016;65(4):370–377. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.001
30. Fedotova MM, Fedorova OS, Konovalova UV, et al. Food allergy to chicken egg: A review of modern research. *Bulletin Siberian Med*. 2018;17(2):156–166. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-156-166
31. Kim EH, Perry TT, Wood RA, et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):851–862. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.040
32. Kim EH, Jones SM, Burks AW, et al. A 5-year summary of real-life dietary egg consumption after completion of a 4-year egg powder oral immunotherapy (eOIT) protocol. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1292–1295. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.045
33. Sugiura S, Kitamura K, Makino A, et al. Slow low-dose oral immunotherapy: Threshold and immunological change. *Allergol Int*. 2020;69(4):601–609. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.008
34. Dana VG, Fallahpour M, Shoormasti RS, et al. Oral immunotherapy in patients with IgE mediated reactions to egg white: A clinical trial study. *Immunol Invest*. 2022;51(3):630–643. doi: 10.1080/08820139.2020.1863979
35. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, et al. Wheat allergy in children: A comprehensive update. *Medicina*. 2019;55(7):400. doi: 10.3390/medicina55070400
36. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1210–1218.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.019
37. Ostblom E, Lilja G, Ahlstedt S, et al. Patterns of quantitative food-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children. *Allergy*. 2008;63(4):418–424. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01575.x
38. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatr*. 2012;130(1):e25–32. doi: 10.1542/peds.2011-1762
39. Nagakura KI, Yanagida N, Sato S, et al. Low-dose-oral immunotherapy for children with wheat-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(4):371–379. doi: 10.1111/pai.13220
40. Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V, et al. The regulatory T cells induction by epicutaneous immunotherapy is sustained and mediates long-term protection from eosinophilic disorders in peanut-sensitized mice. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(6):867–881. doi: 10.1111/cea.12312
41. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1165–1167. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.029
42. Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: A phase 1 study using the Viaskin Patch. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1258–1261. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.008
43. Stacie MJ, Sicherer SH, Burks AW, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1242–1252.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.017
44. Scurlock AM, Burks AW, Sicherer SH, et al. Epicutaneous immunotherapy for treatment of peanut allergy: Follow-up from the consortium for food allergy research. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):992–1003. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.027
45. Pongratic JA, Gagnon R, Sussman G, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy in peanut-allergic children: REALISE randomized clinical trial results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;10(7):1864–1873. e10. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.017
46. Fleischer DM, Shreffler WG, Campbell DE, et al. Long-term, open-label extension study of the efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy in children: PEOPLE 3-year results. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):863–874. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.028

47. Xiong L, Lin J, Luo Y, et al. The efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for allergic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(3):170–182. doi: 10.1159/000504366

48. Dunn GA, Fleischer DM, Campbell DE, et al. Improvements in quality of life in children following epicutaneous immunotherapy (EPIT) for peanut allergy in the PEPITES and PEOPLE studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):216–224. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.015

ОБ АВТОРАХ

*** Кутас Ульяна Вениаминовна;**

адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;
ORCID: 0000-0003-3495-0832;
elibrary SPIN: 2301-5750;
e-mail: uliaka007@gmail.com

Прокопьева Валерия Дмитриевна;

ORCID: 0000-0002-0728-5825;
eLibrary SPIN: 1072-4300;
e-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

Федотова Марина Михайловна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-7655-7911;
eLibrary SPIN: 1488-8189;
e-mail: fedotova.letter@gmail.com

Федорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7130-9609;
elibrary SPIN: 5285-4593;
e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

AUTHORS' INFO

*** Ulyana V. Kutas;**

address: 2 Moscovski trakt, 634050 Tomsk, Russia;
ORCID: 0000-0003-3495-0832;
elibrary SPIN: 2301-5750;
e-mail: uliaka007@gmail.com

Valeria D. Prokopyeva;

ORCID: 0000-0002-0728-5825;
eLibrary SPIN: 1072-4300;
e-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

Marina M. Fedotova, MD, Cand Sci (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-7655-7911;
eLibrary SPIN: 1488-8189;
e-mail: fedotova.letter@gmail.com

Olga S. Fedorova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-7130-9609;
elibrary SPIN: 5285-4593;
e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author