

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1491>

Активное формирование толерантности при аллергии на белки коровьего молока

**А.А. Галимова¹, С.С. Вязанкина¹, С.Г. Макарова^{1,2}, О.А. Ерешко¹**¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Пищевая аллергия — это потенциально опасное для жизни состояние, при котором нет одобренных патогенетических методов лечения, кроме элиминации причинного аллергена и купирования острых аллергических состояний. IgE-опосредованная форма пищевой аллергии остаётся серьёзной проблемой во всём мире. Её распространённость неуклонно растёт и является тяжёлым психосоциальным и экономическим бременем для пациентов и их семей. Коровье молоко и продукты на его основе являются важными компонентами рациона ребёнка, которые вводятся в питание детей первого года жизни, однако могут являться причиной аллергических реакций. Традиционное ведение детей с аллергией к белкам коровьего молока заключается в назначении элиминационной безмолочной диеты, и значительная часть пациентов формирует толерантность к молочным белкам к возрасту 5 лет. Однако при персистирующих формах аллергии к белкам коровьего молока ставится вопрос о необходимости «активной» тактики ведения пациентов с целью формирования толерантности. Оральная иммунотерапия — многообещающий подход к лечению пищевой аллергии, основанный на поэтапном увеличении принимаемого продукта до достижения поддерживающей дозы, по аналогии со стандартизированной иммунотерапией к респираторным аллергенам. Каждый этап оральной иммунотерапии следует рассматривать как персонализированную терапию.

Настоящий обзор содержит анализ имеющихся исследований эффективности оральной иммунотерапии в лечении аллергии к белкам коровьего молока.

Ключевые слова: пищевая аллергия; аллергия к белкам коровьего молока; иммунотерапия пищевыми аллергенами; аллергениммуноотерапия; оральная иммунотерапия

Для цитирования: Галимова А.А., Вязанкина С.С., Макарова С.Г., Ерешко О.А. Активное формирование толерантности при аллергии на белки коровьего молока // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 116–125. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1491>

Active tolerance development in allergy to cow-based milk proteins

A.A. Galimova¹, S.S. Vyazankina¹, S.G. Makarova^{1,2}, O.A. Ereshko¹¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Food allergy is a potentially life-threatening condition without approved pathogenetic treatments other than eliminating the causal allergen and relief of acute allergic conditions. Immunoglobulin G-mediated form of food allergy remains a serious and growing problem worldwide. Its prevalence is steadily increasing and is a severe psychosocial and economic burden for patients and their families. Cow-based milk and products are important components of a child's diet, which are introduced at their first year of life, which can cause allergic reactions. The traditional management of children with cow-based milk allergy includes eliminating the dairy-free diet, and a significant number of patients form milk protein tolerance by the age of 5 years. However, with persistent forms of allergy to cow-based milk proteins, the need for “active” tactics of patient management to form tolerance arises. Oral immunotherapy is a promising approach to food allergy treatments based on a gradually increased allergen by analogy with standardized immunotherapy for respiratory allergens until reaching a maintenance dose. Each stage of oral immunotherapy should be considered as a personalized therapy.

This review contains an analysis of available studies on the effectiveness of oral immunotherapy in the treatment of cow-based milk protein allergy.

Keywords: food allergy; cow-based milk protein allergy; allergen-specific immunotherapy; oral immunotherapy

For citation: Galimova AA, Vyazankina SS, Makarova SG, Ereshko OA. Active tolerance development in allergy to cow-based milk proteins. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):116–125. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1491>

Статья поступила 11.10.2021
Received: 11.10.2021

Принята к печати 19.12.2021
Accepted: 19.12.2021

Опубликована 24.12.2021
Published: 24.12.2021

Введение

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) — распространённое заболевание, встречающееся у детей преимущественно раннего возраста [1, 2] с предполагаемой частотой в развитых странах от 0,5 до 3% в возрасте 1 года [1, 3–6]. АБКМ может проявляться серьёзными гастроинтестинальными, кожными и даже дыхательными симптомами [7]. У детей до 1 года, по данным Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), частота аллергии на белки коровьего молока (БКМ) на момент опроса (self-reported point prevalence) составляла 4,2%, у детей 2–5 лет — 3,75%, при этом аллерген-специфические иммуноглобулины E (allergen-specific immunoglobulins E, asIgE) к этому белку выявлялись в 1,6 и 6,8% случаев соответственно [8].

По данным исследования EuroPrevall [9], частота подтверждённой АБКМ в популяции европейских детей ($n=12\,049$) составила 0,59% в первые два года жизни, при этом 0,5–1,5% младенцев находились на естественном и 2–5% — на искусственном вскармливании.

IgE-опосредованная форма пищевой аллергии (ПА) — потенциально опасное для жизни состояние, оказывающее негативное влияние на качество жизни пациента. При IgE-опосредованной форме ПА симптомы обычно появляются в течение нескольких минут или часов после употребления в пищу аллергена. Кожные реакции, включая крапивницу, ангионевротический отёк и эритему, являются наиболее частыми клиническими симптомами IgE-опосредованной аллергии на пищевые белки. К типичным, хотя и не частым респираторным симптомам относят ринорею и бронхоспазм. Признаки и симптомы ПА, связанные с желудочно-кишечным трактом, включают тошноту, рвоту, боль в животе и диарею. Самой тяжёлой реакцией считается анафилаксия, которая развивается быстро и может привести к фатальному исходу [8]. Учитывая полученные данные пилотного исследования по результатам валидированного опросника (FLIP), очевидно, что качество жизни в таких семьях снижается за счёт ограничения рациона и ухудшения качества питания ребёнка [10]. Русскоязычная

версия опросника включает 18 вопросов, которые разделены на три группы: питание; эмоции и здоровье; повседневная жизнь. Для оценки результатов использовалась психометрическая шкала, с градацией баллов от 7 до 0, где 7 баллов — максимальное влияние заболевания на жизнь членов семьи больного ребёнка, а 0 баллов — отсутствие какого-либо негативного влияния.

Успех лечения детей с АБКМ во многом зависит от ранней диагностики и своевременного назначения адекватной терапии.

Формирование толерантности к белкам коровьего молока

В детском возрасте естественное развитие толерантности к БКМ — явление частое, однако позитивный прогноз зависит от формы ПА и исходных титров asIgE. Существует тенденция к сохранению клинических проявлений ПА и в старшем возрасте, что не только ограничивает рацион питания пациентов, но и ведёт к хронизации патологического процесса [11], обуславливая тем самым низкое качество жизни больных и их семей, связанное с развитием разных уровней тревожности и социальных ограничений [12]. Ранее считалось, что формирование толерантности происходит более чем у 80% детей с АБКМ в возрасте 3–5 лет [2, 7, 9], но с учётом последних данных, формирование толерантности может наступать в более поздние сроки [8, 11, 13].

Нами проведено пятилетнее наблюдение за детьми с АБКМ [14] с целью изучения факторов формирования толерантности к БКМ, включающей как IgE, так и не-IgE-опосредованную форму ПА. Выявлено, что длительное персистирование аллергии более характерно для IgE-опосредованных форм заболевания. Это может быть связано с наличием у детей хронической алергопатологии, нарушением нутритивного статуса и отсутствием снижения уровня asIgE к молочным белкам. Так, к концу первого года жизни толерантность к БКМ сформировалась у 27,5% всей наблюдаемой группы, к концу второго года жизни — ещё у 22,8%. К пяти годам полная переносимость молочных продуктов была выявлена в 63,3% случаев. Результаты нашего

наблюдения свидетельствуют о том, что вероятность формирования естественной толерантности у детей, которые не переносят молочный белок к двухлетнему возрасту, значительно снижается в будущем [14], что согласуется с данными других исследований [9, 11, 15, 16].

В настоящее время наиболее эффективным и широко используемым подходом к лечению ПА является использование элиминационной диеты, длительность которой определяется в зависимости от выраженности клинических проявлений и результатов обследования ребёнка. Согласно современным рекомендациям, соблюдать элиминационную диету необходимо не менее 6 мес при лёгких и среднетяжёлых реакциях ПА [8, 17].

Детям, находящимся на искусственном вскармливании, при необходимости соблюдения безмолочной диеты назначаются лечебные смеси, при этом формулы на основе глубокого гидролиза и аминокислот, несмотря на их высокую пищевую ценность и широкое применение в качестве заменителя молока у детей с АБКМ [18, 19], могут ограничивать выбор родителей из-за высокой стоимости и специфических вкусовых качеств.

Помимо формирования толерантности в результате соблюдения элиминационной диеты, переносимость пищевых белков при IgE-опосредованной форме ПА может достигаться в результате проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) пищевым белком [20]. По сообщениям ЕААСИ, такой подход может увеличить переносимый ребёнком объём пищи, облегчить аллергические симптомы и снизить риск потенциально опасных для жизни аллергических реакций [20]. Так, в 2020 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) был одобрен продукт для проведения АСИТ при аллергии к арахису.

В настоящее время продолжаются исследования стратегии АСИТ у пациентов с ПА в целом и АБКМ в частности.

Перспективные стратегии лечения аллергии к белкам коровьего молока

Для снижения риска аллергических реакций у детей, не сформировавших естественную толерантность к БКМ, были разработаны новые стратегии контролируемого перорального воздействия БКМ в качестве иммунотерапии при установленной ПА [20, 21]. На основании результатов немасштабных контролируемых и неконтролируемых исследований, представленных в таблице, иммунотерапия пищевыми продуктами рассматривается как перспективный подход для лечения пациентов с ПА [20, 21]. Данный метод следует тем же принципам, что и иммунотерапия при симптомах сезонного и круглогодичного аллергического ринита.

Оральная иммунотерапия (ОИТ) исследуется в качестве альтернативной тактики ведения детей раннего возраста с АБКМ, и её эффективность была подтверждена несколькими исследованиями [29, 37–39].

Считается, что раннее начало терапии может иметь преимущество в снижении возможных рисков, связанных с нарушением пищевого поведения, а также в улучшении качества жизни семей путём снижения беспокойства родителей по поводу тяжёлых клинических реакций, связанных со случайным попаданием аллергена с пищей [29].

Протоколы ОИТ для пациентов с АБКМ не стандартизированы и к настоящему времени не рекомендованы для широкой клинической практики. Действующие протоколы ОИТ состоят из 3 этапов: начальная фаза повышения дозы (приём небольшого количества молока ниже порогового значения и повышение уровня дозы в течение первых нескольких дней), фаза набора дозы и фаза поддержания. В настоящее время идёт подробное изучение механизмов воздействия ОИТ при персистирующей форме АБКМ у детей с раннего возраста [29]. Описано несколько происходящих при ОИТ иммунологических изменений, в частности подавление реактивности тучных клеток и базофилов [40], снижение соотношения Т-хелперов (Th2/Th1), увеличение образования регуляторных Т-клеток (FOXP3+) с выработкой интерлейкина-10 антигенпрезентирующими клетками и активацией иммунных клеток, которые вместе с трансформирующим фактором роста-бета (TGF- β) индуцируют продукцию IgG4 и IgA [41]. Предполагается, что asIgG4 к пищевым белкам во время ОИТ может оказывать антигеннейтрализующий эффект и снижать чувствительность базофилов и тучных клеток с подавлением продукции asIgE. Отмечается также своего рода конкуренция между аллергенспецифическими антителами IgG4, IgA и IgE за связывание с аллергеном, что приводит к снижению количества и разнообразия IgE [42, 43].

В исследовании А. Martorell-Calatayud и соавт. [25] было установлено, что пероральная десенсибилизация эффективна у значительного числа двухлетних детей с АБКМ. После однолетнего периода наблюдения 90% детей (27 из 30) в группе иммунотерапии стали полностью толерантными, тогда как в контрольной группе, которая продолжала соблюдение безмолочной диеты, только 23% участников достигли толерантности. Однако у 80% детей группы ОИТ ($n=30$) отмечались некоторые аллергические реакции, и одному пациенту потребовался адреналин. Наиболее частыми проявлениями были крапивница, ангионевротический отёк с последующим кашлем. Оральная десенсибилизация оказалась эффективной в качестве альтернативы элиминационной диете при лечении двухлетних детей с АБКМ [25].

Таблица. Обзор литературы по эффективности оральной иммунотерапии при аллергии к белкам коровьего молока
Table. Literature review on the effectiveness of oral immunotherapy in allergy to cow's milk

Автор, год	Тип молока	Популяция, <i>n</i>	Возраст, лет	Тяжёлые реакции	Толерантность	АИТ
Goldberg и соавт., 2015 [22]	Кипячёное молоко	14	6–16	-	21% (1,3 г. БКМ)	ОИТ
Takahashi и соавт., 2016 [23]	Молоко, подогретое в микроволновой печи	31	5–17	-	45,2% (200 мл)	ОИТ
Rajno и соавт., 2010 [24]	Свежее молоко	15	4–10	2 пациента развили тяжёлую реакцию	67% (200 мл)	ОИТ
Martorell-Calatayud и соавт., 2011 [25]	Свежее молоко	30	2–3	1 пациент использовал инъекцию адреналина	90% (200 мл)	ОИТ
Mota и соавт., 2018 [26]	Свежее молоко	42	2–18	-	92% (200 мл)	ОИТ
De Schryver и соавт., 2019 [27]	Свежее молоко	41	6–18	15,8% (в 2 случаях наблюдалась тяжёлая анафилаксия)	73,2% (200 мл)	ОИТ
Skripak и соавт., 2008 [28]	Свежее молоко	13	6–17	4 пациента использовали адреналин	36% (>150 мл)	ОИТ
Berti и соавт., 2019 [29]	Свежее молоко	73	3–11	Ни одному младенцу не требовалась инъекция адреналина	97% (150 мл)	ОИТ
Calvo и соавт., 2021 [30]	Молочная смесь	335	<1	1,3%	98% (150–200 мл молочной смеси)	ОИТ
Wood и соавт., 2016 [31]	Свежее молоко	28	7–17	3 пациента использовали инъекцию адреналина	81,8% (60 мл)	ОИТ + омализумаб
Martorell-Calatayud и соавт., 2016 [32]	Свежее молоко	5	3–11	У 3 пациентов наблюдалась анафилаксия после прекращения приёма омализумаба	100% (200 мл)	ОИТ + омализумаб
Ibáñez-Sandín и соавт., 2021 [33]	Свежее молоко	58	6,3–13,2	У 36,4% пациентов, которые прекратили приём омализумаба, наблюдалась анафилаксия	83,0% (180 мл)	ОИТ + омализумаб
Nowak-Węgrzyn и соавт., 2008 [34]	Кипячёное молоко	100	2,1–17,3	Отсутствовали	9% (240 мл)	ОИТ
Gruzelle и соавт., 2020 [35]	Кипячёное молоко	64	2–16	6 пациентов страдали от обострений астмы (1 пациент использовал 2 инъекции адреналина)	42,2% (254 мл)	ОИТ
Keet и соавт., 2012 [36]	0,2 мл (СЛИТ) и 30 или 60 мл (ОИТ)	30	6–17	Адреналин использовался в 2 случаях СЛИТ и в 4 случаях ОИТ	10% (СЛИТ) и 70% (ОИТ)	СЛИТ + ОИТ

Примечание. ОИТ — оральная иммунотерапия; СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия.

Note. ОИТ — oral immunotherapy; СЛИТ — sublingual immunotherapy.

Однако на сегодня ОИТ молочными белками — это только экспериментальный, но многообещающий метод, при котором лечение АБКМ начинается с небольшого количества аллергена, с постепенным увеличением дозы с целью обучения иммунной системы и повышения порога чувствительности к пищевому белку [13, 44].

В 2010 г. G.V. Rajno и соавт. [24] сообщили о результатах рандомизированного простого слепого контролируемого исследования ОИТ с еженедельным режимом повышения дозы аллергена. Полная толерантность к БКМ (200 мл) была достигнута у 10/15 пациентов, частичная — у 1. Два пациента прекратили иммунотерапию из-за развития тяжёлых реакций, в то время как в контрольной группе чувствительность к БКМ осталась неизменной. Значительное повышение уровня sIgG4 было обнаружено только в активной группе [24]. Исследователи пришли к выводу, что еженедельный протокол с повышением дозировки БКМ был эффективным и достаточно безопасным [20].

В течение последних трёх лет наблюдается долгосрочная эффективность и относительная безопасность проводимой ОИТ в реальной жизни. Так, M. Alves-Correia и соавт. [45] в ходе девятилетнего наблюдения за 4 детьми с тяжёлой (при наличии анафилактической реакции) и длительной IgE-опосредованной АБКМ показали, что ОИТ обеспечивает клиническую толерантность на протяжении 9 лет после завершения терапии, что подтверждается как клиническим, так и иммунным профилем. Проведённое лечение позволяет соблюдать диету без ограничений, что сопряжено с повышением качества жизни пациентов с АБКМ и членов их семей.

Результаты восьмилетнего исследования показали хорошую приверженность протоколу терапии и 93%-ную эффективность, однако у 45% наблюдавшихся пациентов иногда возникали аллергические реакции от лёгкой до умеренной степени тяжести, у 2% — тяжёлые системные реакции, вызванные физической нагрузкой. Пациенты, которые прекратили лечение по протоколу и прервали приём БКМ, утратили клиническую переносимость при небольших количествах аллергена. Вполне вероятно, что эффективность ОИТ сохраняется при условии регулярного потребления БКМ [26].

Несмотря на общую безопасность ОИТ, исследование, посвящённое неблагоприятным эффектам во время проведения ОИТ молоком, выявило нетяжёлые аллергические реакции, контролируемые в домашних условиях, однако также имели место анафилактические реакции, в частности у детей с более высоким уровнем asIgE антител к α -лактальбумину (15,7 кЕ/л) и казеину (143,0 кЕ/л); отношение шансов (95% ДИ) 1,11 (1,01; 1,22) и 1,01 (1,0; 1,03) соответственно [27]. Существует мнение, что для снижения нежелатель-

ных реакций в период проведения ОИТ необходимо ограничение физической активности после потребления аллергенов [46].

В последнее время было разработано несколько подходов для снижения частоты возникновения побочных реакций при проведении ОИТ. Например, в работе Y. Miura и соавт. [47] отмечены эффективность и безопасность, а также иммунологические изменения на фоне длительного фиксированного приёма низкой дозы аллергена при проведении ОИТ у детей с тяжёлой АБКМ. Продолжение приёма БКМ в дозе 3 мл в течение 3 лет позволило детям с тяжёлой АБКМ в дальнейшем потреблять 25 мл молока, что было намного выше поддерживающей дозы [47]. С этой целью также проводилось одновременное лечение моноклональными антителами — омализумабом, что позволило ускорить фазу наращивания дозы и снизить частоту и тяжесть побочных реакций у детей с АБКМ [31, 33, 48].

В небольшом числе исследований описаны эффекты сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) для лечения детей с АБКМ. Так, 8 детей с АБКМ в исследовании D. de Boissieu и C. Dupont [49] получали в течение 6 мес молоко согласно схеме протокола. Увеличение пороговой дозы при проведении провокационной пробы показали 6 детей, завершивших исследование. С.А. Keet и соавт. [36] в своей работе сравнили протоколы СЛИТ и ОИТ, а также комбинированного лечения СЛИТ/ОИТ у 30 детей с АБКМ. Несмотря на то, что ОИТ индуцировала более тяжёлые побочные реакции, она была более эффективна для десенсибилизации к БКМ, чем СЛИТ. Исследования демонстрируют, что ОИТ и СЛИТ снизили продукцию цитокинов Th2 во время терапии [50].

Эпикутанная иммунотерапия для лечения ПА была изучена как альтернативный вариант АСИТ [51]. Лечение хорошо переносилось, побочные эффекты чаще всего проявлялись местными кожными реакциями, а частота развития системной анафилаксии отсутствовала, тем не менее статистически значимого улучшения переносимости кумулятивной накопленной дозы между группами плацебо и активного лечения не наблюдалось. Следует также учитывать, что эпикутанная иммунотерапия не индуцирует соответствующую аллергенспецифическую продукцию IgG, что важно для успеха АСИТ [52].

Заключение

Дети с АБКМ часто сталкиваются с трудностями в питании, имеют высокие риски развития тяжёлых и опасных для жизни аллергических реакций.

Стандартизированные протоколы ОИТ при АБКМ ещё не созданы, поэтому возникает необходимость в безопасных и эффективных методах диагностики, лечения и профилактики. Основываясь на деталь-

ном знании источников вызывающих заболевание аллергенов, уже очевидны новые возможности использования АИТ.

Иммунотерапия пищевыми аллергенами — это новый вариант лечения детей с ПА и захватывающая область исследований, в которой уже продемонстрированы обнадеживающие результаты.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании статьи.

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

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

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

Вклад авторов. А.А. Галимова, О.А. Ерешко — подготовка материала для статьи и написание текста; С.С. Вязанкина — подготовка материала для статьи; С.Г. Макарова — подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. A.A. Galimova, O.A. Ereshko — preparation and writing of the article text; S.S. Vyazankina — preparation of material for the article; S.G. Makarova — preparation and writing of article text, article editing. 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Savage J., Johns C.B. Food allergy: epidemiology and natural history // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015. Vol. 35, N 1. P. 45–59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004
- Venter C., Arshad S.H. Epidemiology of food allergy // *Pediatr Clin N Am.* 2011. Vol. 58, N 2. P. 327–349. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.011
- Lifschitz C., Szajewska H. Cow's milk allergy: Evidence-based diagnosis and management for the practitioner // *Eur J Pediatr.* 2015. Vol. 174, N 2. P. 141–150. doi: 10.1007/s00431-014-2422-3
- Dunlop J.H., Keet C.A. Epidemiology of food allergy // *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018. Vol. 38, N 1. P. 13–25. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.002
- Kattan J.D., Cocco R.R., Jarvinen K.M. Milk and soy allergy // *Pediatr Clin N Am.* 2011. Vol. 58, N 2. P. 407–426. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.005
- Boyce J.A., Assa'a A., Burks A.W., et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report // *Nutrition.* 2011. Vol. 27, N 2. P. 253–267. doi: 10.1016/j.nut.2010.12.001
- Linhart, B., Freidl, R., Elisyutina, O., et al. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 7. P. 1492. doi: 10.3390/nu11071492
- Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
- Schoemaker A.A., Sprickelman A.B., Grimshaw K.E., et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 8. P. 963–972. doi: 10.1111/all.12630
- Петровская М.И., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В. Пилотное исследование по разработке русскоязычной версии опросника по качеству жизни семьи ребенка с пищевой аллергией FLIP. Сборник материалов XIX конгресса педиатров России // *Вопросы современной педиатрии.* 2016. Т. 15, № 5. С. 218.
- Skripak J.M., Matsui E.C., Mudd K., Wood R.A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 5. P. 1172–1177. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.023
- Moen O.L., Opheim E., Trollvik A. Parents experiences raising a child with food allergy; a qualitative review // *J Pediatr Nurs.* 2019. Vol. 46. P. e52–63. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.036
- Wood R.A. Oral Immunotherapy for Food Allergy // *Investig Allergol Clin Immunol.* 2017. Vol. 27, N 3. P. 151–159. doi: 10.18176/jiaci.0143
- Макарова С.Г., Галимова А.А., Фисенко А.П., и др. Маркеры персистенции аллергии к белкам коровьего молока: результаты 5-летнего наблюдения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. Vol. 99, N 2. P. 88–95. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95
- Elizur A., Rajuan N., Goldberg M.R., et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy // *J Pediatr.* 2012. Vol. 161, N 3. P. 482–487. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028
- Kim M., Lee J.Y., Yang H.K., et al. The natural course of immediate-type cow's milk and egg allergies in children // *Int Arch Allergy Immunol.* 2020. Vol. 181, N 2. P. 103–110. doi: 10.1159/000503749
- Клинические рекомендации. Пищевая аллергия [интернет]. 2018. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F-%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2018/16544>. Дата обращения: 15.12.2021.

18. Meyer R., Groetch M., Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 2. P. 383–399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003
19. Dipasquale V., Serra G., Corsello G., Romano C. Standard and specialized infant formulas in Europe: making, marketing, and health outcomes // *Nutr Clin Pract*. 2020. Vol. 35, N 2. P. 273–281. doi: 10.1002/ncp.10261
20. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 4. P. 799–815. doi: 10.1111/all.13319
21. Martorell-Calatayud A., Alonso E., Echeverría L., et al. Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017. Vol. 45, N 4. P. 393–404. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.001
22. Goldberg M.R., Nachshon L., Appel M.Y., et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 6. P. 1601–1606. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.040
23. Takahashi M., Taniuchi S., Soejima K., et al. Two-weeks-sustained unresponsiveness by oral immunotherapy using microwave heated cow's milk for children with cow's milk allergy // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016. Vol. 12, N 1. P. 44. doi: 10.1186/s13223-016-0150-0
24. Pajno G.B., Caminiti L., Ruggeri P., et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. Vol. 105, N 5. P. 376–381. doi: 10.1016/j.anai.2010.03.015
25. Martorell-Calatayud A., De la Hoz B., Ibáñez M.D., et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 9. P. 1297–1304. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03749
26. Mota I., Piedade S., Gaspar Â., et al. Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-term follow-up study // *Asia Pac Allergy*. 2018. Vol. 8, N 3. P. e28. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e28
27. De Schryver S., Mazer B., Clarke A.E., et al. Adverse events in oral immunotherapy for the desensitization of cow's milk allergy in children: a randomized controlled trial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 6. P. 1912–1919. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.007
28. Skripak J.M., Nash S.D., Rowley H., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 122, N 6. P. 1154–1160. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.030
29. Berti I., Badina L., Cozzi G., et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2019. Vol. 30, N 5. P. 572–574. doi: 10.1111/pai.13057
30. Calvo J.B., Adell C.M., Abadía G.I., et al. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy // *Eur J Pediatrics*. 2021. Vol. 180, N 1. P. 291–294. doi: 10.1007/s00431-020-03731-3
31. Wood R.A., Kim J.S., Lindblad R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 4. P. 1103–1110.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.005
32. Martorell-Calatayud C., Michavila-Gómez A., Martorell-Aragónés A., et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy // *Pediatric Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, N 5. P. 544–546. doi: 10.1111/pai.12567
33. Ibáñez-Sandín M.D., Escudero C., Cándón Morillo R., et al. Oral immunotherapy in severe cow's milk allergic patients treated with omalizumab: real life survey from a Spanish registry // *Pediatric Allergy Immunol*. 2021. Vol. 32, N 6. P. 1287–1295. doi: 10.1111/pai.13517
34. Nowak-Węgrzyn 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.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043
35. Gruzelle V., Juchet A., Martin-Blondel A., et al. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy // *J Pediatr Allergy Immunol*. 2020. Vol. 31, N 4. P. 364–370. doi: 10.1111/pai.13216
36. Keet C.A., Frischmeyer-Guerrero P.A., Thyagarajan A., et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 2. P. 448–455.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.023
37. Yanagida N., Sato S., Ebisawa M. Clinical aspects of oral immunotherapy for the treatment of allergies // *Semin Immunol*. 2017. Vol. 30. P. 45–51. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.008
38. Suárez-Fariñas M., Suprun M., Chang, H.L., et al. Predicting development of sustained unresponsiveness to milk oral immunotherapy using epitope-specific antibody binding profiles // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 3. P. 1038–1046. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.028
39. Kauppi T.K., Paasilta M., Kukkonen A.K., et al. Outcome of oral immunotherapy for persistent cow's milk allergy from 11 years of experience in Finland // *Pediatr Allergy Immunol*. 2019. Vol. 30, N 3. P. 356–362. doi: 10.1111/pai.13025
40. Barshow S.M., Kulis M.D., Burks A.W., Kim E.H. Mechanisms of oral immunotherapy // *Clin Exp Allergy*. 2021. Vol. 51, N 4. P. 527–535. doi: 10.1111/cea.13824
41. Freeland D.M., Manohar M., Andorf S., et al. Oral immunotherapy for food allergy // *Semin Immunol*. 2017. Vol. 30. P. 36–44. doi: 10.1016/j.smim.2017.08.008
42. Vickery B.P., Lin J., Kulis M., et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131, N 1. P. 128–134.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.048
43. Shreffler W.G., Wanich N., Moloney M., et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 123, N 1. P. 43–52.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.051
44. Martinolli F., Carraro S., Berardi M., et al. Immunotherapy for food allergies in children // *Curr Pharm Des*. 2014. Vol. 20, N 6. P. 906–923. doi: 10.2174/13816128113199990053

45. Alves-Correia M., Gaspar Â., Borrego L.M., et al. Successful oral desensitization in children with cow's milk anaphylaxis: Clinical and laboratory evaluation up to nine-years follow-up // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019. Vol. 47, N 2. P. 133–140. doi: 10.1016/j.aller.2018.07.007
46. Horino S., Satou T., Nihei M., Miura K. Provocation tests of food and exercise after oral immunotherapy. (In Japanese) // *Arerugi*. 2019. Vol. 68, N 10. P. 1206–1212. doi: 10.15036/arerugi.68.1206
47. Miura Y., Nagakura K.I., Nishino M., et al. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunotherapy for children with severe cow's milk allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2021. Vol. 32, N 4. P. 734–741. doi: 10.1111/pai.13442
48. Takahashi M., Soejima K., Taniuchi S., et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 17453. doi: 10.1038/s41598-017-16730-6
49. De Boissieu D., Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report // *Allergy*. 2006. Vol. 61, N 10. P. 1238–1239. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01196.x
50. Hardy L.C., Smeekens J.M., Kulis M.D. Biomarkers in food allergy immunotherapy // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019. Vol. 19, N 12. P. 61. doi: 10.1007/s11882-019-0894-y
51. Lanser B.J., Leung D.Y. The current state of epicutaneous immunotherapy for food allergy: a comprehensive review // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018. Vol. 55, N 2. P. 153–161. doi: 10.1007/s12016-017-8650-3
52. Campana R., Moritz K., Neubauer A., et al. Epicutaneous allergen application preferentially boosts specific T cell responses in sensitized patients // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 11657. doi: 10.1038/s41598-017-10278-1
9. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963–972. doi: 10.1111/all.12630
10. Petrovskaya MI, Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vinyarskaya IV. A pilot study on the development of a Russian-language version of the questionnaire on the quality of life of the family of a child with food allergy “FLIP”. Collection of materials of the XIX Congress of Pediatricians of Russia. *Current Pediatrics*. 2016;15(S):218. (In Russ).
11. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172–1177. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.023
12. Moen OL, Opheim E, Trollvik A. Parents experiences raising a child with food allergy; a qualitative review. *J Pediatr Nurs*. 2019;46:e52–63. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.036
13. Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):151–159. doi: 10.18176/jiaci.0143
14. Makarova SG, Galimova AA, Fisenko AP, et al. Markers of persistence of allergy to cow's milk proteins: results of 5-year follow-up. *Pediatrics. J Named After G.N. Speransky*. 2020;99(2):88–95. (In Russ). doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95
15. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012;161(3):482–487. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028
16. Kim M, Lee JY, Yang HK, et al. The natural course of immediate-type cow's milk and egg allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(2):103–110. doi: 10.1159/000503749
17. Clinical recommendations. Food allergy [Internet]. 2018. (In Russ). Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F-%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2018/16544>. Accessed: 15.12.2021.
18. Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):383–399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003
19. Dipasquale V, Serra G, Corsello G, Romano C. Standard and specialized infant formulas in Europe: making, marketing, and health outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):273–281. doi: 10.1002/ncp.10261
20. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799–815. doi: 10.1111/all.13319
21. Martorell-Calatayud A, Alonso E, Echeverría L, et al. Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology (SEaic). Oral immunotherapy egg and milk Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):393–404. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.001
22. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive aller-

REFERENCES

1. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45–59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004
2. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2011;58(2):327–349. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.011
3. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: Evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):141–150. doi: 10.1007/s00431-014-2422-3
4. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018;38(1):13–25. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.002
5. Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2011;58(2):407–426. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.005
6. Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutrition*. 2011;27(2):253–267. doi: 10.1016/j.nut.2010.12.001
7. Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, et al. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019;11(7):1492. doi: 10.3390/nu11071492
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045. doi: 10.1111/all.12437

- gic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1601–1606. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.040
23. Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, et al. Two-weeks-sustained unresponsiveness by oral immunotherapy using microwave heated cow's milk for children with cow's milk allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12(1):44. doi: 10.1186/s13223-016-0150-0
24. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(5):376–381. doi: 10.1016/j.anai.2010.03.015
25. Martorell-Calatayud A, De la Hoz B, Ibáñez MD, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1297–1304. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03749
26. Mota I, Piedade S, Gaspar Â, et al. Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-term follow-up study. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(3):e28. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e28
27. De Schryver S, Mazer B, Clarke AE, et al. Adverse events in oral immunotherapy for the desensitization of cow's milk allergy in children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1912–1919. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.007
28. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1154–1160. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.030
29. Berti I, Badina L, Cozzi G, et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5):572–574. doi: 10.1111/pai.13057
30. Calvo JB, Adell CM, Abadía GI, et al. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *Eur J Pediatrics.* 2021;180(1):291–294. doi: 10.1007/s00431-020-03731-3
31. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1103–1110.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.005
32. Martorell-Calatayud C, Michavila-Gómez A, Martorell-Aragonés A, et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy. *Pediatric Allergy Immunol.* 2016;27(5):544–546. doi: 10.1111/pai.12567
33. Ibáñez-Sandín MD, Escudero C, Candón Morillo R, et al. Oral immunotherapy in severe cow's milk allergic patients treated with omalizumab: Real life survey from a Spanish registry. *Pediatric Allergy Immunol.* 2021;32(6):1287–1295. doi: 10.1111/pai.13517
34. Nowak-Węgrzyn 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.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043
35. Gruzelle V, Juchet A, Martin-Blondel A, et al. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy. *J Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(4):364–370. doi: 10.1111/pai.13216
36. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):448–455.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.023
37. Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Clinical aspects of oral immunotherapy for the treatment of allergies. *Semin Immunol.* 2017;30:45–51. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.008
38. Suárez-Fariñas M, Suprun M, Chang HL, et al. Predicting development of sustained unresponsiveness to milk oral immunotherapy using epitope-specific antibody binding profiles. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1038–1046. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.028
39. Kauppi TK, Paasilta M, Kukkonen AK, et al. Outcome of oral immunotherapy for persistent cow's milk allergy from 11 years of experience in Finland. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(3):356–362. doi: 10.1111/pai.13025
40. Barshow SM, Kulis MD, Burks AW, Kim EH. Mechanisms of oral immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(4):527–535. doi: 10.1111/cea.13824
41. Freeland DM, Manohar M, Andorf S, et al. Oral immunotherapy for food allergy. *Semin Immunol.* 2017;30:36–44. doi: 10.1016/j.smim.2017.08.008
42. Vickery BP, Lin J, Kulis M, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):128–134.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.048
43. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):43–52.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.051
44. Martinolli F, Carraro S, Berardi M, et al. Immunotherapy for food allergies in children. *Curr Pharm Des.* 2014;20(6):906–923. doi: 10.2174/13816128113199990053
45. Alves-Correia M, Gaspar Â, Borrego LM, et al. Successful oral desensitization in children with cow's milk anaphylaxis: clinical and laboratory evaluation up to nine-years follow-up. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(2):133–140. doi: 10.1016/j.aller.2018.07.007
46. Horino S, Satou T, Nihei M, Miura K. Provocation tests of food and exercise after oral immunotherapy. (In Japanese). *Alerugi.* 2019;68(10):1206–1212. doi: 10.15036/arerugi.68.1206
47. Miura Y, Nagakura KI, Nishino M, et al. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunotherapy for children with severe cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(4):734–741. doi: 10.1111/pai.13442
48. Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):17453. doi: 10.1038/s41598-017-16730-6
49. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy.* 2006;61(10):1238–1239. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01196.x
50. Hardy LC, Smeekens JM, Kulis MD. Biomarkers in Food Allergy Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(12):61. doi: 10.1007/s11882-019-0894-y
51. Lanser BJ, Leung DY. The current state of epicutaneous immunotherapy for food allergy: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(2):153–161. doi: 10.1007/s12016-017-8650-3
52. Campana R, Moritz K, Neubauer A, et al. Epicutaneous allergen application preferentially boosts specific T cell responses in sensitized patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):11657. doi: 10.1038/s41598-017-10278-1

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Галимова Альбина Альбертовна, м.н.с.;
адрес: Россия, 119991, Москва,
Ломоносовский пр-кт, д. 2, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;
eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Соавторы:

Вязанкина Светлана Святославовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6945-1104>;
eLibrary SPIN: 5222-7651; e-mail: svsvpav@mail.ru

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;
eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Ерешко Оксана Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>;
eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ksenya2005@inbox.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Albina A. Galimova, MD, Junior Research Associate;
address: 2 b. 1, Lomonosovsky prospekt,
Moscow, 119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;
eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Co-authors:

Svetlana S. Vyazankina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6945-1104>;
eLibrary SPIN: 5222-7651; e-mail: svsvpav@mail.ru

Svetlana G. Makarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;
eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Oksana A. Ereshko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>;
eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ksenya2005@inbox.ru