

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, А.Е. Богомолов, к.м.н., Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

# Современные подходы к лечению пищевой аллергии

**За последние два десятилетия пищевая аллергия (ПА) стала серьезной проблемой общественного здравоохранения большинства стран мира [1, 2]. Так, только в США у детей в возрасте до 18 лет распространенность ПА увеличилась на 18%, а частота случаев аллергии на арахис – в три раза (с 0,4 до 1,4%) [3, 4]. ПА является основной причиной анафилаксии при оценке данных по отделениям неотложной помощи во всех возрастных группах. При этом число госпитализаций при пищевой анафилаксии увеличилось более чем в три раза за последние десять лет в США и Великобритании [3, 5, 6]. По оценкам аллергологов США, около 30 тыс. анафилактических реакций, 2000 госпитализаций и 200 смертей в год связаны именно с ПА [7]. Все это диктует необходимость дальнейшей разработки рациональной терапии и профилактики ПА.**

Лечение больных ПА представляет собой трудную задачу. Основными принципами терапии пациентов являются комплексный подход и этапность проведения мероприятий, направленных как на устранение клинических симптомов непереносимости пищевых продуктов, так и на профилактику их обострений. При ПА она может быть разделена на специфическую и неспецифическую. Специфическими методами лечения ПА являются:

- элиминация пищевых аллергенов (использование специальных диет);
  - антигенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) пищевыми аллергенами.
- К неспецифической терапии пациентов с ПА относится использование следующих фармакологических лекарственных средств:
- антигистаминных препаратов (АГП);
  - топических, реже системных глюкокортикоидов (ГК);
  - стабилизаторов мембран тучных клеток;
  - антицитокинных и антилейкотриеновых препаратов;
  - ферментных препаратов;
  - гепатопротекторов;
  - энтеросорбентов;
  - антигельминтных препаратов;
  - пробиотиков и пребиотиков.

Элиминация (исключение) из пищевого рациона причинно-значимых пищевых аллергенов является главным подходом в лечении больных ПА, а также единственным эффективным методом терапии пациентов, у которых пищевая гиперчувствительность обусловлена употреблением редких продуктов (например, земляники, ракообразных, шоколада и пр.). При этом необходимо исключить из рациона больных ПА и те продукты питания, в которые данные пищевые аллергены входят даже в следовых количествах. Однако прежде чем совсем исключить молоко, можно попробовать заменить сырое молоко на кипяченое или коровье молоко на козье. Кроме того, следует ограничить употребление продуктов, богатых гистамином и его либераторами, тирамином, гистидином и пищевыми добавками. Далее для пациента следует разработать индивидуальную диету с учетом его возраста, массы тела, энергетических затрат, сопутствующих заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы и пр.

Диетотерапия как способ лечения ПА используется с давних пор. Она требует индивидуального подхода к больному, адекватной замены исключенных продуктов равными по питательной ценности и калорийности, с хорошей переносимостью и усвояемостью. Тактика назначения элиминационных диет зависит от периода обследования пациента с ПА. Вначале, опираясь на клинические симптомы и анамнестические сведения о непереносимости тех или иных пищевых продуктов, назначаются элиминационные диеты, например гипоаллергенные, без- и низколактозные, безмолочные, аглиадиновые рационы. Эмпирическая элиминационная диета предусматривает также исключение продуктов, обладающих высокой сенсибилизирующей способностью (яиц, рыбы, грибов, кофе, какао, шоколада, меда, цитрусовых, моркови, клубники, малины, помидоров, орехов, черной и красной смородины, ананаса, дыни и др.), экстрактивных веществ, а затем уже и выявленных причинно-значимых аллергенов.

При использовании гипоаллергенной диеты в первую очередь необходимо исключить:

- морепродукты, черную и красную икру, большинство сортов рыбы;
- молочные продукты, сыры;
- яйца;

- копчености (мясо, рыбу, сосиски, сардельки, колбасу);

- все маринованные и консервированные продукты, особенно продающиеся в магазинах в банках;

- приправы, специи, соусы;

- красные овощи – помидоры, морковь, красный перец, свеклу, а также баклажаны, квашеную капусту, шавель, сельдерей;

- красные и оранжевые фрукты и ягоды: ананасы, дыню, красные яблоки, клубнику, малину, землянику, чернику, вишню, виноград, хурму, гранаты, сливы и т.д.;

- все цитрусовые фрукты;

- все газированные и фруктовые воды;

- ароматизированную жевательную резинку и йогурт;

- курагу, изюм, инжир, финики;

- мед, орехи;

- грибы;

- карамель, мармелад, шоколад;

- кофе, какао;

- алкогольные напитки;

- продукты, в составе которых присутствуют красители, ароматизаторы, консерванты, эмульгаторы;
- экзотические для данной местности продукты.

Перечень продуктов, ограниченных гипоаллергенной диетой, включает:

- некоторые из злаков (пшеницу, рожь);

- гречку и кукурузу;

- жирную свинину, баранину, конину, кролика, индейку;

- некоторые ягоды и фрукты: бананы, персики, абрикосы, смородину (красную и черную), арбуз, клюкву, бруснику;

- некоторые овощи: картофель, горох, зеленый перец, бобовые;

- травяные отвары.

Показаны к употреблению низкоаллергенные продукты:

- кисломолочные продукты – натуральные йогурты без пищевых добавок (с небольшим сроком хранения), кефир, ряженка, творог;

- нежирная говядина, свинина, курица;

- треска, морской окунь, некоторые другие сорта рыбы;

- печень, язык, почки;

- рисовые, гречневые, кукурузные хлебцы;

- зелень и овощи – капуста белокочанная, цветная и брюссельская, огурцы, зеленый салат, брокколи, шпинат, петрушка, укроп, кабачки, брюква, репа, патиссоны;

- овсяная, перловая, рисовая и манная крупа;

- оливковое, подсолнечное, сливочное масло;

- зеленые яблоки, белая смородина, крыжовник, белая черешня, груши;

- сушеные яблоки и груши, чернослив;

- некрепкий чай, компоты из яблок и груш, отвар шиповника;

- негазированная минеральная вода.

Гипоаллергенная диета должна соблюдаться 2-3 нед взрослыми и 7-10 дней детьми. В случае улучшения состояния пациента в этот период времени исключенные продукты постепенно, по одному вводятся в рацион. Если после употребления продукта в течение трех дней вновь обостряется ПА, то это позволяет идентифицировать «виновный» пищевой аллерген. Вводить новые продукты следует не чаще, чем один раз в три дня, поскольку гиперчувствительность может проявляться при накоплении аллергенов в организме.

Известно, что антигены в растворимой форме более толерогенны, чем в нерастворимой. Растворимость пищевых белков может быть нарушена, например в процессе приготовления продуктов. Так, при приготовлении арахиса жаривание снижает

растворимость и увеличивает связывание арахис-специфических IgE [8]. Кроме того, раннее введение аллергена в пищевой рацион может быть важно для предотвращения развития ПА у детей раннего возраста. В некоторых странах, где арахисовое масло вводят в рацион маленьких детей (например, в Израиле), темпы роста ПА на арахис являются более низкими, чем у генетически схожих детей в других странах (например, в Великобритании) [9, 10]. Исследование, посвященное роли в развитии ПА возраста и сроков введения наиболее частых пищевых аллергенов в рацион, в настоящее время проводится в Великобритании. Оно включает детей в возрасте от 4 до 10 мес, которые либо должны получать арахис с пищей регулярно три раза в неделю, либо вообще избегать его употребления до 3-летнего возраста. Завершение исследования ожидается в 2013 г. и, несомненно, продемонстрирует интересные результаты (<http://www.leapstudy.co.uk>). Следует отметить, что состояние желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, ферментный набор, состав микрофлоры кишечника пациента также являются факторами, играющими важную роль в развитии толерантности к пищевым продуктам, а коррекция данных нарушений должна входить в режим терапии больных ПА.

АСИТ, являющаяся наиболее перспективным методом лечения пациентов с атопией, при ПА пока демонстрирует противоречивые результаты. Чаще она рекомендуется в тех случаях, когда у больного имеют место IgE-зависимые механизмы развития заболевания, а продукт-аллерген относится к жизненно необходимым (например, молоко для детей). Хотя попытки гипосенсибилизации пациентов с ПА предпринимаются уже около 100 лет [11], большинство исследований в этом направлении было выполнено в последние 25 лет, начиная с работы Patriarca [12], которая продемонстрировала успешное лечение ПА к коровьему молоку, яйцам, рыбе и фруктам с использованием стандартизированных протоколов. Wawer в 1999 г. [13] опубликовал описание истории болезни 12-летней девочки с аллергией на коровье молоко, где было показано, что использование пикового метода пероральной АСИТ также может быть эффективным. Дальнейшие работы Patriarca показали, что применение пероральной АСИТ пищевыми аллергенами сопровождалось позитивной динамикой уровня аллергенспецифических IgE и IgG4, сходной с аналогичными при подкожной АСИТ аэроаллергенами [14, 15]. Эти исследования показали, что дефекты оральной толерантности, вызывающие ПА, потенциально могут быть преодолены за счет пероральной АСИТ.

С целью расширения сферы применения АСИТ при ПА в настоящее время акцент в ее использовании был смещен на детей и направлен на изучение долгосрочной толерантности к пищевым аллергенам. В пилотном изучении эффектов АСИТ в лечении ПА на куриное яйцо Buchanan [16] продемонстрировал безопасность 24-месячного курса АСИТ у детей. Успех гипосенсибилизации был подтвержден двойным слепым плацебо-контролируемым методом, но выводов о формировании долгосрочной толерантности сделано не было. Рандомизированное исследование по сравнению результатов АСИТ при аллергии на коровье молоко и аллергии на куриное яйцо, проведенное Staden [17], было направлено на сравнительную оценку сохранности индуцированной толерантности с таковой через 2 мес после прекращения терапии. Исследование



С.В. Зайков

включало 45 детей (25 из них были пролечены с помощью АСИТ и 20 – с помощью диетотерапии) и продемонстрировало значительное снижение уровня аллергенспецифических IgE. При этом пациенты с частичным ответом на АСИТ показали снижение количества аллергенспецифических IgE, но в меньшей степени, в то время как больные с отсутствием ответа на АСИТ не показали никаких изменений в уровне аллергенспецифических IgE. Полученные результаты позволили предположить перспективность применения АСИТ при ПА, но ее эффективность для индукции толерантности осталась неясной.

Критическое отношение ряда исследователей к проведению АСИТ при ПА ранее было связано с вопросом о ее проведении или непроведении при тяжелых формах заболевания. Для решения этой проблемы Longo [18] осуществил исследование эффективности АСИТ у детей с тяжелыми аллергическими реакциями на коровье молоко, которые обычно исключались из других мониторингов при проведении пероральной АСИТ. Результаты исследования показали, что значительно больше детей в группе АСИТ стали полностью толерантны к коровьему молоку после лечения в сравнении с детьми, у которых применялась только диетотерапия (36 против 0%). Кроме того, 16 из 19 детей, которые не стали полностью толерантны, смогли употребить достаточно большое количество коровьего молока без обострения ПА. Важно отметить, что побочные эффекты в группе АСИТ были распространены, но только 3 из 30 пациентов не смогли завершить протокол лечения по этой причине. Следовательно, АСИТ может быть эффективна для лечения больных с ПА практически любой степени тяжести. Аналогичные результаты были продемонстрированы также Skirpak [19] у детей с аллергией на коровье молоко в первом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по сравнению эффективности АСИТ и строгой элиминационной диеты.

До 2009 г. были опубликованы лишь отдельные сообщения о серьезных исследованиях эффективности и безопасности АСИТ при ПА к арахису, которая традиционно считается более тяжелой, чем ПА на коровье молоко и куриные яйца. В настоящее время опубликованы результаты трех независимых проспективных исследований, посвященных АСИТ при аллергии на арахис. Так, Clark [20] описал ее успешное проведение у четырех детей с задокументированной аллергией на арахис, которое заключалось в значительном увеличении порога толерантности к арахису в период после АСИТ – пациенты могли употреблять от 10 до 12 арахисовых зерен (от 2,38 до 2,76 г белка арахиса) без клинических проявлений аллергии. Побочные эффекты при проведении АСИТ были легкими и не препятствовали проведению иммунотерапии.

Продолжение на стр. 40.

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, А.Е. Богомолов, к.м.н.,  
Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

## Современные подходы к лечению пищевой аллергии

Продолжение. Начало на стр. 39.

В последующей работе Jones [21] показал, что уже 27 из 29 детей благополучно завершили АСИТ с формированием толерантности к 16 арахисовым зернам (3900 мг белка арахиса). Оставшиеся двое детей прекратили АСИТ после достижения толерантности к 9 арахисовым зернам (2100 мг), чего достаточно для предупреждения «случайного проглатывания» аллергена. Важно также то, что в этом исследовании было показано, что лежащие в основе клинических эффектов АСИТ изменения касались не только снижения уровня аллергенспецифических IgE и увеличения аллергенспецифических IgG4, ранее продемонстрированных другими исследованиями, но и подавления тучных клеток и базофилов, увеличения активности Т-регуляторных клеток, а также позитивных изменений цитокинового профиля крови пациентов. Кроме того, Blumchen et al. [22] у 14 детей с аллергией на арахис установили, что увеличение порога чувствительности к аллергену, показанное Clark и Jones, продолжается и после прекращения АСИТ в течение 2 нед, а анализ цитокинового профиля крови демонстрирует нормализацию Th1/Th2 баланса.

На фоне повышенного внимания к пероральной АСИТ при ПА в последние годы оценивается потенциал и сублингвального метода ее проведения. Как и пероральная, сублингвальная АСИТ предполагает регулярный прием небольшого количества аллергена, но, в отличие от пероральной АСИТ, где аллерген попадает в организм через пищеварительный тракт, при сублингвальном методе ее проведения аллерген помещается под язык для рассасывания, что длится обычно от 1 до 5 мин. Предположительными преимуществами этого механизма считаются прямое поступление аллергена в кровотоки с избеганием метаболизма в печени, а также доступ к иммунным клеткам Лангерганса в полости рта [23]. С практической точки зрения преимущества сублингвального метода включают простоту введения и потенциал для повышения безопасности лечения вследствие меньших доз аллергена. Так, Mempel [24, 25] описала историю болезни 29-летней женщины с тремя эпизодами анафилаксии после употребления киви, которая прошла успешный курс сублингвальной АСИТ с последующим сохранением толерантности в течение 4 мес после прекращения курса. Epique [26] провел первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование сублингвальной АСИТ у 29 взрослых с ПА на фундук, в результате которого был достигнут значительный рост порога чувствительности к аллергену. Результаты указанных исследований, как и в случае с пероральной АСИТ, предполагают не только успешную гипосенсибилизацию пациентов, но и перспективы для индукции долгосрочной толерантности при ПА.

Решение вопроса об использовании или неиспользовании АСИТ при ПА должно обязательно опираться на аспекты ее возможного побочного действия. В работе Hofmann [27] при анализе безопасности АСИТ арахисом было отмечено, что 93% детей при ее проведении испытывали симптомы обострения ПА в первые дни начала АСИТ, в том числе в 15% случаев для их устранения потребовалось применение эпинефрина. Последующее проведение АСИТ было безопаснее, но в двух случаях все же потребовался эпинефрин для купирования побочных реакций. В письме в редакцию специализированного журнала Immunology, Allergy, Clinics – North America исследователь Varshney [28] описал эпизоды лихорадки во время физических упражнений при приеме аллергенов натошак и при менструации у девочек во время проведения АСИТ. Аналогичные тенденции возникновения побочных реакций также были сообщены и по поводу АСИТ аллергенами коровьего молока и яиц [29]. Все это диктует необходимость проведения дальнейших

исследований для углубленного понимания природы этих реакций и идентификации дополнительных триггеров, способных вызывать нежелательные эффекты АСИТ. Другая причина, способная ограничить применение АСИТ при ПА, связана с соблюдением комплайенса. Так, исследование Blumchen [30], посвященное изучению побочных эффектов применения АСИТ при аллергии к арахису у детей, показало, что в 35% случаев лечение прекращается вследствие развития побочных реакций или плохого комплайенса. Последнее может быть связано с естественным отвращением пациента к аллергену как к еде или из-за вероятности развития побочных реакций. В целом АСИТ считается перспективным методом лечения больных ПА, эффективность и безопасность которого в последние годы активно изучается.

При обострении клинических симптомов ПА широко используются АГП, которые относятся к средствам базисной фармакотерапии. Особенно эффективны H<sub>1</sub>-блокаторы гистамина при клинических проявлениях ПА в форме крапивницы, отека Квинке, конъюнктивита или ринита, а также при усилении кожного зуда у пациентов с atopическим дерматитом. Эффективность H<sub>1</sub>-блокаторов при поражении желудочно-кишечного тракта при ПА не доказана. При этом следует назначать современные неседативные АГП II поколения и их активные метаболиты (цетиризин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, дезлоратадин и пр.). При выраженном кожном зуде дополнительные перспективы имеют АГП с антисеротониновым действием (сехифенадин, хифенадин).

Фармакотерапия при ПА, развивающейся по различным механизмам, а также при тяжелых проявлениях ПА, включает использование и других лекарственных средств, в частности ГК топического и системного действия. Известно, что топические ГК обладают как различной силой терапевтического действия, так и различным профилем безопасности. «Старые» фторированные ГК для местного применения в виде мазей и кремов нередко (особенно при длительном применении) вызывают значительное количество местных и даже системных побочных эффектов, присущих данной группе лекарственных средств. Поэтому среди разнообразия топических ГК лучшим выбором является использование современных нефторированных ГК, обладающих высокой эффективностью и большей безопасностью (мометазон, метилпреднизолон ацепонат, клобетазол и пр.). Системные ГК назначаются лишь при тяжелых проявлениях ПА, аллергическом гастроэнтероколите. Курс лечения ими продолжается, как правило, от 3 до 14 дней.

Профилактическая терапия ПА направлена на предупреждение аллергического воспаления. В последнее время достигнуты определенные успехи в производстве средств, действие которых направлено на торможение секреции медиаторов аллергии. К препаратам этой группы относятся кетотифен и кромогликат натрия. Кетотифен является ингибитором выброса гистамина, лейкотриенов, серотонина из тучных клеток и базофилов. Он блокирует также H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы. Кромогликат натрия для перорального приема предупреждает развитие аллергической реакции на уровне слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Его можно назначать больным с кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА при отсутствии эффекта от диетотерапии и приема АГП. В настоящее время накоплен определенный положительный опыт применения этих препаратов при их длительном употреблении у детей (3-6-12 мес) и в меньшей степени у взрослых.

В последние годы активно изучается эффективность антицитокиновых и антилейкотриеновых (ингибитор экспрессии рецептора лейкотриена (cys-LT1), монтелукаст, меполизумаб) препаратов при некоторых

формах эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта. В частности, показана эффективность монтелукаста и меполизумаба при эозинофильном эзофагите и энтероколите.

Одним из возможных направлений фармакотерапии ПА является коррекция нарушений иммунной системы с применением препаратов, направленных на стимуляцию или угнетение функции клеток, участвующих в иммунном ответе. Во избежание ПА ранее были использованы препараты тимуса, однако слишком обнадеживающих результатов при этом не было получено. Предполагают, что перспективным в лечении аллергических реакций на рыбу будет применение таких иммуномодулирующих методов терапии, как анти-IgE-антитела и искусственные рекомбинантные белки рыбы и морепродуктов [31].

Особое внимание в лечении больных ПА должно уделяться терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. При наличии соответствующих клинических проявлений основными принципами лечения данной патологии являются:

- подавление чрезмерного роста условно-патогенной флоры;
- регуляция и стабилизация анаэробного и аэробного звеньев нормальной кишечной флоры;
- оптимизация моторно-эвакуаторной функции;
- удаление и абсорбция токсинов;
- восстановление нарушенных видов обмена веществ;
- коррекция функции гуморального и клеточного звеньев иммунитета;
- лечение сопутствующих патологий, паразитарных и хронических инфекций.

Своевременная и комплексная терапия сопутствующих заболеваний органов пищеварения способствует повышению эффективности лечения основного заболевания.

Терапия больных ПА может меняться в зависимости от наличия у них острых или затяжных клинических симптомов заболевания. При острых проявлениях заболевания показаны 2-3-дневный голод с последующей гипоаллергенной диетой, применение АГП (возможно кратковременное использование инъекционных форм препаратов I-го поколения с последующим переходом на пероральный прием современных АГП), топических и/или системных ГК, энтеросорбентов. Купирование симптомов анафилактического шока при ПА осуществляется по общим принципам оказания неотложной помощи больным (эпинефрин, преднизолон, диуретики, АГП и пр.). При лечении затяжных проявлений данной патологии показаны гипоаллергенная диета, современные АГП, пероральные ГК (коротким курсом), панкреатические ферменты, терапия сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, печени, дисбиоза кишечника, попытки проведения АСИТ пищевыми аллергенами.

Проходит ли со временем ПА? Это вопрос, на который всегда хотят получить конкретный ответ как пациенты, так и их лечащие врачи. Существуют два распространенных мифа о ПА: «Пищевая аллергия – это на всю жизнь» и «С возрастом пищевая аллергия проходит». Однако в основном ПА проходит у детей, реагирующих в раннем возрасте на молочный белок, яйца, цитрусовые, сою и пшеничный белок – глютен. Подсчитано, что только 21% детей с аллергией на арахис спонтанно перерастают сенсибилизацию к нему [32]. Несмотря на эту тенденцию, последние данные показали, что ПА с сенсибилизацией к молоку и куриным яйцам становится все более стойкой и дети перерастают ее к подростковому возрасту, а не в первые 5-6 лет жизни, как считалось ранее [33, 34]. Напротив, гиперчувствительность к арахису, орехам, рыбе и ракообразным, пищевым красителям, как правило, остается на всю жизнь.

Таким образом, непереносимость пищевых продуктов, одним из видов которой является ПА, – важная междисциплинарная проблема медицины, требующая от врачей различных специальностей знаний механизмов развития, многообразия клинических проявлений, современных подходов к диагностике, лечению и профилактике данного патологического состояния.

### Литература

1. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 261-277.
2. Sicherer S.H. Epidemiology of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010.
3. Branum A.M., Lukacs S.L. Food Allergy Among Children in the United States. *Pediatrics.* 2009.
4. Sicherer S.H., Munoz-Furlong A., Godbold J.H., Sampson H.A. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (6): 1322-1326.
5. Gupta R., Sheikh A., Strachan D.P., Anderson H.R. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax.* 2007; 62 (1): 91-96.
6. Decker W.W., Campbell R.L., Manivannan V. et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (6): 1161-1165.
7. Yocum M.W., Butterfield J.H., Klein J.S. et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (2 Pt 1): 452-456.
8. Kopper R.A., Odum N.J., Sen M. et al. Peanut protein allergens: the effect of roasting on solubility and allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 136 (1): 16-22.
9. Levy Y., Broides A., Segal N. et al. Peanut and tree nut allergy in children: role of peanut snacks in Israel? *Allergy.* 2003; 58 (11): 1206-1207.
10. Du Toit G., Katz Y., Sasieni P. et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (5): 984-991.
11. Sampson H.A. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2004; 113 (5): 805-819.
12. Patriarca C., Romano A., Venuti A. et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1984; 12 (4): 275-281.
13. Bauer A., Ekanayake Mudiyansele S., Wigger-Alberti W. et al. Oral rush desensitization to milk. *Allergy.* 1999; 54 (8): 894-895.
14. Patriarca G., Buonomo A., Roncallo C. et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2002; 15 (1): 53-58.
15. Patriarca G., Nucera E., Roncallo C. et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17 (3): 459-465.
16. Buchanan A.D., Green T.D., Jones S.M. et al. Egg oral immunotherapy in non anaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119 (1): 199-205.
17. Staden U., Rolinck-Werminghaus C., Brewe F. et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007; 62 (11): 1261-1269.
18. Longo G., Barbi E., Berti I. et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121 (2): 343-347.
19. 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; 122 (6): 1154-1160.
20. Clark A.T., Islam S., King Y. et al. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy.* 2009; 64 (8): 1218-1220.
21. Jones S.M., Pons L., Roberts J.L. et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (2): 292-300. 300 e291-297.
22. Blumchen K., Ulbricht H., Staden U. et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (1): 83-91 e81.
23. Allam J.P., Wurtzen P.A., Reinartz M. et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (3): 638-645 e631.
24. Mempel M., Rakoski J., Ring J. et al. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (6): 1406-1409.
25. Kerzl R., Simonowa A., Ring J. et al. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119 (2): 507-508.
26. Enrique E., Pineda F., Malek T. et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116 (5): 1073-1079.
27. Hofmann A.M., Scurlock A.M., Jones S.M. et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (2): 286-291. 291 e281-286.
28. Varshney P., Steele P.H., Vickery B.P. et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (6): 1351-1352.
29. Staden U., Rolinck-Werminghaus C., Brewe F. et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007; 62 (11): 1261-1269.
30. Blumchen K., Ulbricht H., Staden U. et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (1): 83-91 e81.
31. Sampson H.A. Food anaphylaxis // *Br Med Bull.* 2000; 56 (4): 925-935.
32. Skolnick H.S., Conover-Walker M.K., Koerner C.B. et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107 (2): 367-374.
33. Skripak J.M., Matsui E.C., Mudd K. et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (5): 1172-1177.
34. Savage J.H., Matsui E.C., Skripak J.M. et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (6): 1413-1417.