

# Пищевая аллергия у детей: вызовы терапии и стандартизация исходов

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-4-18>

УДК 616-056.3+616-08-039.73

Дата поступления: 10.08.2024

Дата принятия: 12.09.2024

Дата публикации: 30.09.2024

**Федорова Л. А.<sup>1,2</sup>, Петрова Ю. В.<sup>1</sup>, Левина Д. М.<sup>1</sup>, Корсунский И. А.<sup>1</sup>, Корсунский А. А.<sup>1</sup>, Мунблит Д. Б.<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ, 123317, Шмитовский проезд, 29, г. Москва, Россия<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Трубецкая ул., 8, стр. 2, г. Москва, Россия**Федорова Людмила Анатольевна** — к. м. н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, КИДЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID ID: 0000-0001-9154-3219, e-mail: fedorova\_l\_a@staff.sechenov.ru.**Петрова Юлия Викторовна** — врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ ORCID ID: 0009-0000-3356-3633, e-mail: petra200@yandex.ru.**Левина Дарья Михайловна** — врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ ORCID ID: 0000-0001-6322-7294, e-mail: levinadasha95@mail.ru.**Корсунский Илья Анатольевич** — д. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ ORCID ID: 0000-0002-7822-2477, e-mail: iliakors@gmail.com.**Корсунский Анатолий Александрович** — д. м. н., профессор, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, КИДЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID ID: 0000-0002-9087-1656, e-mail: korsunskiy\_a\_a@staff.sechenov.ru.**Мунблит Даниил Борисович** — д. м. н., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, КИДЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID ID: 0000-0001-9652-6856, e-mail: munblit\_d\_b@staff.sechenov.ru.

## Резюме

**Актуальность.** Пищевая аллергия (ПА) является серьезной проблемой здравоохранения, особенно среди детей, с возрастающей распространенностью. Она оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и их семей из-за необходимости избегать аллергенов и рисков тяжелых аллергических реакций, таких как анафилаксия. Несмотря на активные исследования, основное лечение по-прежнему заключается в элиминационной диете, что ограничивает возможности пациентов и требует поиска новых терапевтических решений.

**Цель обзора.** Настоящий обзор направлен на обобщение современных методов лечения пищевой аллергии, рассмотрение актуальных проблем при оценке эффективности интервенций и обсуждение важности стандартизации исходов клинических исследований для улучшения их сопоставимости и практической значимости.

**Содержание.** Обзор включает обсуждение современных терапевтических подходов к лечению пищевой аллергии, таких как оральная, эпикутанная и сублингвальная иммунотерапии, которые демонстрируют положительные результаты в достижении толерантности к аллергенам. Особое внимание уделяется проблемам безопасности этих методов, особенно у детей, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований. Кроме того, рассматриваются перспективы использования биологических препаратов, таких как омализумаб, в терапии пищевой аллергии. Также обсуждаются сложности в выборе и стандартизации конечных точек в клинических исследованиях, где большинство фокусируется на десенсибилизации и иммунологических показателях, тогда как такие пациент-ориентированные исходы, как качество жизни, остаются недостаточно изученными. Внедрение «наборов основных исходов» представляет важный шаг для улучшения сопоставимости данных и формирования более объективной базы для клинических рекомендаций.

**Выводы.** Обзор подчеркивает значительный прогресс в лечении пищевой аллергии, однако отмечает необходимость дальнейших исследований для обеспечения безопасности новых терапий, особенно для детей. Стандартизация исходов в клинических испытаниях играет ключевую роль для улучшения качества и сопоставимости исследований, что, в свою очередь, будет способствовать разработке более эффективных клинических рекомендаций и улучшению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** гармонизация, пищевая аллергия, клинические исследования, лечение, набор ключевых исходов

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Федорова Л.А., Петрова Ю.В., Левина Д.М., Корсунский И.А., Корсунский А.А., Мунблит Д.Б. Пищевая аллергия у детей: вызовы терапии и стандартизация исходов. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (3): 4–18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-4-18>

## Для корреспонденции:

Мунблит Даниил Борисович, кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней, КИДЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва.

Адрес: 119991, г. Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2, Россия.

E-mail: munblit\_d\_b@staff.sechenov.ru.

## For correspondence:

Daniil B. Munblit, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, KIDZ, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow.

Address: 119991, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia.

E-mail: munblit\_d\_b@staff.sechenov.ru.

# Food allergy in children: treatment challenges and outcome standardization

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-4-18>

Date of receipt: 10.08.2024

Date of acceptance: 12.09.2024

Date of publication: 30.09.2024

**Lyudmila A. Fyodorova<sup>1,2</sup>, Yulia V. Petrova<sup>1</sup>, Daria M. Levina<sup>1</sup>, Ilya A. Korsunsky<sup>1</sup>, Anatoliy A. Korsunsky<sup>1</sup>, Daniil B. Munblit<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, 123317, Shmitovskiy passage, 29, Moscow, Russia*

<sup>2</sup> *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia*

**Lyudmila Anatolyevna Fyodorova** — Cand. Sci., docent, department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID ID: 0000-0001-9154-3219, e-mail: fedorova\_l\_a@staff.sechenov.ru.

**Yulia Viktorovna Petrova** — allergist-immunologist, Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, ORCID ID: 0009-0000-3356-3633, e-mail: petra200@yandex.ru.

**Daria Mikhailovna Levina** — allergist-immunologist, Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, ORCID ID: 0000-0001-6322-7294, e-mail: levinadasha95@mail.ru.

**Ilya Anatolyevich Korsunsky** — Dr. Sci., allergist-immunologist, Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, ORCID ID: 0000-0002-7822-2477, e-mail: iliakors@gmail.com.

**Anatoliy Alexandrovich Korsunsky** — Dr. Sci., professor, department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID ID: 0000-0002-9087-1656, e-mail: korsunskiy\_a\_a@staff.sechenov.ru.

**Daniil Borisovich Munblit** — Dr. Sci., professor, department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID ID: 0000-0001-9652-6856, e-mail: munblit\_d\_b@staff.sechenov.ru.

## Summary

**Relevance.** Food allergy (FA) is an important public health concern, particularly among children, with an increasing prevalence. It is associated with a significant decrease in the quality of life for patients and their families due to the need to avoid allergens and the risk of severe allergic reactions, such as anaphylaxis. Despite active research, the primary treatment remains elimination diets, which limit patients' options and highlight the need for new therapeutic solutions.

**Aim of the review.** This review aims to summarize the current treatment methods for food allergy, discuss the challenges in evaluating the effectiveness of interventions, and highlight the importance of standardizing outcomes in clinical trials to improve comparability and practical relevance.

**Content.** The review discusses modern therapeutic approaches for food allergy, such as oral, epicutaneous, and sublingual immunotherapies, which have shown positive results in achieving tolerance to allergens. Special attention is given to safety concerns, particularly for children, emphasizing the need for further research. The potential use of biological agents, such as omalizumab, in food allergy treatment is also explored. The review addresses challenges in choosing and standardizing endpoints in clinical trials, where most focus on desensitization and immunological markers, while patient-centered outcomes, such as quality of life, remain under-researched. The implementation of "core outcome sets" is highlighted as an important step toward improving data comparability and forming a more objective basis for clinical recommendations.

**Conclusions.** The review emphasizes significant progress in food allergy treatment but notes the need for further research to ensure the safety of new therapies, particularly for children. Standardizing outcomes in clinical trials plays a key role in improving the quality and comparability of research, which will, in turn, help develop more effective clinical guidelines and improve patients' quality of life.

**Keywords:** harmonization, food allergy, clinical trials, treatment, core outcome sets

**Conflict of interests:** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Fyodorova L.A., Petrova Y.V., Levina D.M., Korsunsky I.A., Korsunsky A.A., Munblit D.B. Food allergy in children: treatment challenges and outcome standardization. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (3): 4–18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-4-18>

## ВСТУПЛЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) представляет собой значимую и растущую проблему общественного здравоохранения во всем мире. ПА — это иммунологически опосредованная реакция организма на определенные продукты питания, которая может варьироваться от легких кожных реакций до тяже-

лых и жизнеугрожающих состояний, таких как анафилаксия. За последние десятилетия распространенность ПА, особенно среди детей, значительно увеличилась, что делает ее предметом пристального внимания исследователей и клиницистов [1].

Несмотря на развитие методов диагностики и лечения, на данный момент основным методом

**Список сокращений/List of abbreviations:**

|                |                                                                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ДИ:</b>     | доверительный интервал                                                        |
| <b>ОИТ:</b>    | оральная иммунотерапия                                                        |
| <b>ПА:</b>     | пищевая аллергия                                                              |
| <b>РКИ:</b>    | рандомизированное клиническое исследование                                    |
| <b>ЭоЭ:</b>    | эозинофильный эзофагит                                                        |
| <b>CDLQI:</b>  | индекс качества жизни в дерматологии у детей                                  |
| <b>COMFA:</b>  | основные меры оценки исходов для пищевой аллергии.                            |
| <b>COS:</b>    | набор ключевых исходов                                                        |
| <b>DLQI:</b>   | индекс качества жизни в дерматологии                                          |
| <b>EASI:</b>   | индекс площади и тяжести экземы                                               |
| <b>EPIT:</b>   | эпикутанная иммунотерапия                                                     |
| <b>EREFS:</b>  | шкала эндоскопической оценки референса ЭоЭ                                    |
| <b>FLG:</b>    | филаггрин                                                                     |
| <b>FAQLQ:</b>  | опросник качества жизни у пациентов с пищевой аллергией                       |
| <b>HLA:</b>    | человеческий лейкоцитарный антиген                                            |
| <b>HOME:</b>   | инициатива «гармонизация методов оценки исходов для экземы»                   |
| <b>IDQoL:</b>  | индекс качества жизни в дерматологии у младенцев                              |
| <b>IL:</b>     | интерлейкин                                                                   |
| <b>POEM:</b>   | ориентированная на пациента мера оценки экземы                                |
| <b>PROMs:</b>  | оценка результатов, сообщаемых пациентом                                      |
| <b>RR:</b>     | относительный риск                                                            |
| <b>sIgE:</b>   | специфический иммуноглобулин E                                                |
| <b>SCIT:</b>   | подкожная иммунотерапия                                                       |
| <b>SLIT:</b>   | сублингвальная иммунотерапия                                                  |
| <b>SPINK5:</b> | ингибитор серинпротеазы 5-го типа                                             |
| <b>SPIRIT:</b> | стандартные элементы протокола: рекомендации для интервенционных исследований |
| <b>SPT:</b>    | прик-тест                                                                     |
| <b>Th:</b>     | T-хелперы                                                                     |
| <b>Tregs:</b>  | T-регуляторные клетки                                                         |

управления ПА остается элиминация аллергена, что существенно ограничивает качество жизни пациентов и их семей [2]. Это особенно актуально для детей, чья социальная активность и психологическое состояние напрямую связаны с ограничениями в питании и риском случайного контакта с аллергенами [3]. Современные интервенционные методы, такие как иммунотерапия, направлены на повышение толерантности к аллергенам и потенциальное достижение ремиссии, однако остаются вызовы, связанные с безопасностью и эффективностью данных подходов.

Кроме того, возникает вопрос о том, какие исходы и результаты наиболее релевантны для оценки эффективности лечения ПА [4]. Традиционно многие клинические исследования сосредоточены на таких исходах, как десенсибилизация и иммунологические изменения, в то время как пациент-ориентированные исходы, такие как качество жизни и субъективные восприятия лечения, нередко остаются без должного внимания. Это подчеркивает необходимость стандартизации и гармонизации данных в клинических исследованиях ПА [5].

Цель данной статьи заключается в предоставлении обзора потенциальных подходов лечения пищевой аллергии, обсуждении ключевых проблем оценки эффективности интервенций, а также перспектив по стандартизации исходов в исследованиях и практике, с учетом их важности для пациентов и клинических решений.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Рост заболеваемости ПА среди детей представляет собой сложную проблему общественного здравоохранения и, вероятнее всего, обусловлен сочетанием генетических, экологических и диетических факторов. За последние десятилетия ПА стала серьезной угрозой, особенно в экономически развитых странах, где пожизненная распространенность варьируется от 4 до 7 % [6]. В Соединенных Штатах за период с 1997 по 2011 год заболеваемость ПА среди детей увеличилась на 50 % [7]. Этот рост подчеркивает многофакторную природу ПА, на развитие которой влияют как наследственные факторы, так и воздействие окружающей среды и изменения в питании.

Недавно опубликованный систематический обзор, обобщающий данные касательно распространенности ПА в Европе [8], продемонстриро-

вал, что совокупная пожизненная распространенность «самостоятельно заявленной» ПА составила 19,9% (95%; доверительный интервал (ДИ) 16,6–23,3), а точечная распространенность — 13,1% (95%; ДИ 11,3–14,8). Точечная распространенность сенсibilизации по данным специфического иммуноглобулина E (sIgE) составила 16,6% (95%; ДИ 12,3–20,8), по данным прик-тестов (SPT) — 5,7% (95%; ДИ 3,9–7,4), а по результатам провокационных проб — 0,8% (95%; ДИ 0,5–0,9). Хотя пожизненная распространенность ПА, как «самостоятельно заявленной», так и по данным положительных результатов провокационных проб изменилась незначительно, точечная распространенность «самостоятельно заявленной» ПА, sIgE и SPT увеличилась по сравнению с предыдущими оценками. Это может отражать как реальное увеличение случаев ПА, так и возросшую осведомленность, расширение списка оцениваемых продуктов или рост числа исследований в странах с недостатком данных в предыдущих обзорах.

К числу наиболее распространенных аллергенов, вызывающих реакции у детей, относятся коровье молоко, куриные яйца, арахис, орехи, рыба и морепродукты. Согласно систематическому обзору Panesar с соавт. [9], белок коровьего молока являлся причиной 29% случаев ПА у детей, а белок куриного яйца — 25%. Белки, входящие в состав данных продуктов, часто вызывают реакции у младенцев и детей раннего возраста. Однако распространенность ПА варьируется в зависимости от географических и этнических факторов. Например, исследования показывают, что у детей азиатского происхождения в Австралии распространенность атопического дерматита и аллергии на арахис выше, по сравнению с детьми других этнических групп [10].

ПА часто сопровождается другими атопическими заболеваниями, такими как астма и атопический дерматит. Так, до двух третей детей с атопическим дерматитом могут проявлять симптомы ПА, несмотря на отсутствие сенсibilизации к распространенным аллергенам окружающей среды [11]. Факт сочетания ПА с другими аллергическими заболеваниями говорит о наличии общих патофизиологических механизмов, что подчеркивает важность поиска интегративных стратегий лечения, направленных на облегчение проявлений сразу нескольких аллергических заболеваний.

Генетические факторы также играют ключевую роль в развитии ПА. Suaini с соавт. в рамках систематического обзора, в который вошли данные 32 исследований, выделили специфические генетические полиморфизмы, ассоциированные с ПА [12]. Ассоциации были выявлены для генов FLG, HLA, IL10, IL13, а также определены другие варианты, включая SPINK5, SERPINB и C11orf30. Тем не менее генетические факторы не могут полностью объяснить быстрый рост заболеваемости ПА. По всей видимости, экологические факторы, особенно связанные с питанием и воздействием аллергенов в раннем возрасте, играют важную роль в формировании иммунного ответа. Исследования показывают, что раннее введение аллергенных продуктов, таких как арахис, может снизить риск развития ПА [13], что в последние годы повлияло на пересмотр рекомендательных документов, касающихся питания младенцев во многих странах [14].

ПА оказывает значительное влияние на психическое благополучие детей и их семей. Дети с пищевыми аллергиями чаще испытывают тревожные расстройства, депрессию и социальную изоляцию по сравнению со сверстниками [15]. Постоянная необходимость избегать аллергенов и страх перед возможными тяжелыми реакциями создают значительное эмоциональное напряжение для детей и их родителей. Это эмоциональное бремя подчеркивает важность включения психологической поддержки в планы лечения ПА, обеспечивая равное внимание как психическому, так и физическому здоровью.

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Несмотря на активные исследования интервенционных методов терапии ПА, основным методом лечения по-прежнему остается элиминация причинно-значимого аллергена [1]. Элиминация чаще всего применяется в рутинной клинической практике и в Российской Федерации, в отсутствие других альтернативных вариантов. Несмотря на то что подобный подход позволяет снизить риск возникновения острых аллергических состояний, длительное избегание «аллергенов» значительно влияет на качество жизни, ограничивая диету ребенка и создавая психологические трудности для их семей. В последние годы различные методы лечения были

направлены на преодоление этих ограничений с целью активной десенсибилизации и поиска эффективных интервенционных стратегий.

Одним из наиболее перспективных методов является оральная иммунотерапия (ОИТ), которая заключается в постепенном введении аллергенных продуктов под медицинским наблюдением для повышения «порога аллергической реакции». ОИТ продемонстрировала свою эффективность в улучшении качества жизни детей с пищевой аллергией. Исследование Epstein-Rigbi с соавт. [16] показало, что ОИТ позитивно влияет как на детей, так и на их родителей, снижая уровень тревожности и улучшая повседневную жизнь. Однако безопасность ОИТ остается предметом беспокойства, так как на фоне проводимой терапии отмечаются нежелательные реакции, включая анафилаксию, что требует строгого медицинского наблюдения.

Некоторые эксперты считают, что ОИТ может привести к «устойчивой нечувствительности» у значительной части детей [17], что вселяет надежду на возможность развития долгосрочной ремиссии у пациентов с ПА. Механизм действия ОИТ заключается в переключении с Th2-ответа, который способствует продукции IgE и аллергическим реакциям, на более сбалансированный Th1/Th2-ответ, что способствует формированию толерантности [18]. Это подтверждается изменениями в цитокиновом профиле и составе иммунных клеток после проведенной ОИТ, включая снижение уровней цитокинов, связанных с Th2, и увеличение числа регуляторных Т-клеток [19]. Комбинация же ОИТ с такими адъювантами, как омализумаб (анти-IgE моноклональное антитело), продемонстрировало свою эффективность в улучшении результатов лечения, особенно у детей с множественной пищевой аллергией [20, 21], и этот подход дает обнадеживающие результаты в отношении пациентов с более комплексными аллергическими профилями.

Эпикутанная иммунотерапия (ЕРИТ) предлагает менее инвазивную альтернативу, доставляя «аллергены» через кожу с помощью специальных пластырей. Этот метод привлек внимание благодаря потенциально меньшему риску системных реакций по сравнению с ОИТ. Клинические испытания показали эффективность ЕРИТ для арахиса, приведя к увеличению количества переносимого белка. В одном из последних иссле-

дований положительный исход отмечался у 67 % детей в группе вмешательства по сравнению с 33,5 % в группе плацебо (разница риска составила 33,4 процентных пункта; 95 % доверительный интервал 22,4–44,5;  $p < 0,001$ ) [22]. Механизм действия ЕРИТ включает активацию регуляторных Т-клеток (Tregs) и в том числе модуляцию локальных иммунных ответов в коже, что потенциально может привести к развитию системной толерантности [23]. Более низкий риск тяжелых побочных эффектов делает ЕРИТ привлекательным вариантом для маленьких детей, которые подвержены более высокому риску серьезных аллергических реакций [18].

Сублингвальная иммунотерапия (SLIT) заключается в размещении экстрактов аллергенов под языком для их абсорбции через слизистую оболочку рта. Этот метод активно используется в лечении аллергического ринита, но ряд исследований оценивал ее эффективность в лечении ПА. В двух клинических исследованиях, сравнивающих эффективность оральной иммунотерапии (ОИТ) и сублингвальной иммунотерапии (SLIT) при аллергии на арахис и коровье молоко, было установлено, что ОИТ более эффективно вызывает десенсибилизацию по сравнению с SLIT [24, 25]. Однако ОИТ также сопровождалась более высокой частотой симптомов и умеренно-тяжелых реакций, требующих использования эпинефрина, а также большим числом случаев прекращения терапии. Таким образом, данные указывают на то, что SLIT может предложить более высокий профиль безопасности, с меньшим числом системных реакций, чем при ОИТ [26]. Иммунологические механизмы SLIT схожи с ОИТ и включают индукцию Tregs и переключение иммунного ответа в сторону толерантности [18].

Подкожная иммунотерапия (SCIT), традиционно применяемая при аллергиях на пыльцу и клещей домашней пыли, также изучается в качестве альтернативы для лечения ПА. SCIT предполагает введение экстрактов аллергенов с помощью инъекций, что с течением времени может привести к десенсибилизации. Хотя SCIT эффективна для лечения аллергий на «классические аллергены» окружающей среды, ее применение при ПА ограничено из-за высокого риска тяжелых анафилактических реакций [17].

В 2024 году администрация по делам продовольствия и медикаментов (FDA) в США одо-

брило омализумаб для лечения детей и взрослых с одной или несколькими пищевыми аллергиями. Решение было принято в первую очередь по результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ), опубликованного в *New England Journal of Medicine* [27]. Из 118 участников, получавших омализумаб, 67 % достигли основной конечной точки (способность участников переносить 600 мг или более белка арахиса), по сравнению с 7 %, получавших плацебо. С точки зрения безопасности значительных различий между группами не наблюдалось, за исключением более частых реакций в месте инъекции в группе омализумаба.

Изучение интервенционных подходов лечения ПА у детей продолжает активно развиваться, и такие методы, как ОИТ, ЕРIT, SLIT и SCIT, предлагают различные преимущества и вызовы. Продолжение исследований необходимо для оптимизации этих методов, повышения безопасности и углубления понимания иммунологических механизмов, лежащих в их основе. Важным аспектом остается учет психосоциальных факторов, что позволит создать более всеобъемлющий и ориентированный на пациента подход к лечению.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

РКИ направлены на определение эффективности конкретного метода лечения, однако мы чаще всего не задумываемся над нюансами определения эффективности. Оценка эффективности тесно связана с выбором соответствующих исходов / конечных точек, которые служат ключевыми показателями успешности лечения и пользы для пациентов. Четко определенные и клинически значимые исходы необходимы для правильной интерпретации результатов исследований, что позволяет извлечь полезные выводы для клинической практики. Важность аккуратного и тщательного выбора первичных конечных точек обсуждается во многих областях медицины, например в исследованиях, связанных с нейрокognитивными исходами при тестировании детских смесей [28], где четкость и релевантность конечных точек являются решающими для получения информативных результатов. Эксперты указывают на необходимость более четкого определения показателей, основанных на «оценке результатов, сообщаемых пациентом» (PROMs),

в онкологических исследованиях для точного отражения воздействия лечения на качество жизни пациентов [29].

Измерение PROMs, классическим примером которого является оценка качества жизни, чрезвычайно важно, так как дает возможность отражать опыт и восприятие лечения самими пациентами, что помогает лучше понять его эффективность безотносительно области медицины, в которой проводится исследование. D'Souza и соавт. демонстрировали ценность PROMs в исследованиях амилоидоза, где пациент-ориентированные исходы дают важные сведения о влиянии лечения на повседневную жизнь [30], а Taylor и соавт. рекомендуют учитывать такие аспекты, как участие в повседневной жизни, в качестве дополнительного показателя в исследованиях хронической боли, что помогает глубже и лучше оценить влияние терапии на пациентов [31].

Высокая гетерогенность определений и методов измерения исходов в различных клинических исследованиях представляет собой значительное препятствие для метасинтеза данных и проведения систематических обзоров. Как отмечают Gianola и соавт. [32], несоответствия в отчетности о результатах затрудняют сравнение данных между исследованиями, что усложняет формирование доказательной базы для их использования при разработке клинических рекомендаций, а затем и принятия решений в рутинной клинической практике. Этот вопрос усугубляется отсутствием консенсуса относительно того, какие исходы в наибольшей степени подходят для оценки эффективности терапии разных заболеваний, что может привести к недопониманию и искажению результатов [33].

Наряду с выбором исходов, методология клинических исследований играет ключевую роль в обеспечении надежности и применимости их результатов. Применение строгих статистических методов и достаточных размеров выборки необходимо для того, чтобы исследования были достаточно мощными для выявления клинически значимых различий. Однако, как неоднократно отмечалось экспертами, многие исследования не соответствуют этим требованиям, что делает их результаты менее общими или клинически значимыми [32]. Необходимо помнить и о том, что статистическая значимость не всегда коррелирует с клинической релевантностью, что под-

черкивает важность осторожной интерпретации результатов РКИ.

Помимо вышеописанных проблем, на результаты РКИ могут негативно повлиять систематические ошибки в отчетности о результатах, которые возникают, когда существуют расхождения между протоколами исследований и опубликованными результатами. Kirkham и соавт. подчеркивают, что такие несоответствия снижают точность систематических обзоров, что делает необходимым более прозрачное документирование изменений в исходах [34]. Ioannidis и соавт. также выражают обеспокоенность тем, что скрытые модификации исходов могут исказить истинную эффективность вмешательства [35]. Эти ошибки могут ввести в заблуждение как врачей, так и пациентов, что в конечном итоге приводит к неправильным решениям и негативно сказывается на медицинской помощи [36].

Также необходимо помнить и о том, что регуляторные стандарты играют значимую роль в формировании структуры клинических исследований. В Соединенных Штатах одобрение новых лекарственных средств регулирующими органами основывается на демонстрации клинической пользы, подтвержденной данными хорошо контролируемых исследований [37]. Это требует глубокого понимания прогрессирования заболевания, воздействия лечения и использования разнообразных исходов, которые отражают многогранный опыт пациентов.

Важным шагом к повышению качества РКИ является разработка и внедрение «наборов основных исходов» (англ. Core Outcome Sets, COS), которые стандартизируют измерение результатов в различных исследованиях и описаны в последующих секциях этой статьи. Использование COS позволяет улучшить сопоставимость данных и облегчить их синтез при проведении систематических обзоров. Многие эксперты выступают за внедрение COS в клинические исследования, как это рекомендовано в руководящих принципах «стандартных элементов протокола: рекомендаций для интервенционных исследований» (SPIRIT), чтобы быть уверенными, что конечные точки, оцениваемые в рамках исследований, релевантны для пациентов, а также чтобы повысить гармонизацию их оценки [38]. Это важно и актуально и в аллергологии, где РКИ лечения ПА в основном концентрировались на результатах,

значимых для исследователей и коммерческих инвесторов, таких как «порог реактивности» и «иммунологические изменения» [39].

## КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В РКИ ТЕРАПИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

При обсуждении проблем измерения исходов в клинических испытаниях лечения пищевой аллергии становится очевидным, что отсутствие стандартизации и направленности на пациент-ориентированные исходы существенно ограничивает возможность применения результатов исследований в клинической практике [4]. В первую очередь, большинство исследований сконцентрированы на объективных показателях, таких как десенсибилизация и ремиссия, что, хотя и полезно с точки зрения научного сообщества, не всегда отражает реальные потребности и приоритеты пациентов.

Самым частым исходом, оцениваемым в РКИ лечения ПА, является десенсибилизация (таблица 1) [40]. Под десенсибилизацией обычно понимают увеличение толерантности пациента к пищевому аллергену, однако эта толерантность сохраняется только при постоянном воздействии аллергена [41]. Этот исход обычно демонстрируется в рамках исследования через повышение порога реакции на аллерген. В противоположность этому, «ремиссия» подразумевает отсутствие клинической реакции после прекращения терапии на определенный период [42]. Пациенты, достигшие десенсибилизации, защищены от аллергических реакций при случайном воздействии аллергена, однако им необходимо продолжать ежедневное лечение, например иммунотерапию, и строго избегать контакта с причинно-значимым аллергеном. В случае ремиссии же пациенты могут прекратить лечение и свободно включать аллерген в свой рацион без ограничений [4].

В рамках РКИ повышение толерантности к аллергену обычно оценивается при помощи провокационных проб, которые по-прежнему не очень распространены на территории Российской Федерации. Однако попытки внедрения провокационных проб в клиническую практику активно предпринимаются в различных учреждениях. Так, например, целесообразность использования провокационных проб в качестве метода диагностики ПА у детей в настоящее время оценивается в рамках исследования «Проведение провокационных

Таблица 1. Примеры клинических исследований по лечению пищевой аллергии у детей и исходов, используемых для оценки эффективности терапии (таблица автора)

Table 1. Examples of clinical trials for the treatment of food allergy in children and the outcomes used to assess the effectiveness of therapy (author's table)

| Автор, Год                           | Страна                                     | Размер выборки и возраст                  | Аллерген       | Интервенция                                                                          | Длительность лечения          | Основной исход   | Определение исхода                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cohen с соавт., 2022 [53]</b>     | Канада                                     | 69 детей, медианный возраст 12 лет (9–15) | Коровье молоко | ОИТ наращивание дозы от 4 мл до 200 мл (эквивалентно 8000 мг белка коровьего молока) | Медиана 24 (17,7–33,4) недели | Десенсибилизация | Вероятность достижения поддерживающей дозы в 200 мл коровьего молока, учитывая такие факторы, как уровень sIgE к молоку, накопленная доза на момент начала и побочные реакции  |
| <b>Maeda с соавт., 2021 [54]</b>     | Япония                                     | 28 детей, 3–12 лет                        | Коровье молоко | ОИТ 3300 мг белка коровьего молока (100 мл в сутки)                                  | 1 год                         | Десенсибилизация | Эффективность ОИТ в достижении толерантности к 100 мл молока, уровень специфического IgE, побочные реакции                                                                     |
| <b>Palosuo с соавт., 2021 [55]</b>   | Финляндия                                  | 50 детей, 6–17 лет                        | Куриное яйцо   | ОИТ, доза до 1 г белка яйца                                                          | 8 и 18 месяцев                | Десенсибилизация | Переносимость 1000 мг через 8/18 месяцев, изменение уровней специфических антител (IgE, IgG4, IgA) к компонентам белка яйца (Gal d 1–4), побочные реакции                      |
| <b>Fleischer с соавт., 2019 [56]</b> | США, Канада, Австралия, Германия, Ирландия | 356 детей, 4–11 лет                       | Арахис         | ЕПИТ, 250 мкг белка арахиса                                                          | 12 месяцев                    | Десенсибилизация | Процент участников, которые смогли увеличить дозу арахиса до $\geq 300$ мг или $\geq 1000$ мг или более, побочные эффекты, такие как кожные реакции и анафилактические реакции |
| <b>Takaoka с соавт., 2019 [57]</b>   | Япония                                     | 33 детей, медиана возраста 6 лет          | Куриное яйцо   | ОИТ с низкоаллергенными печеньями (79–110 мг белка яйца)                             | 4 месяца                      | Десенсибилизация | Процент «хорошо ответивших» пациентов (тех, кто прошел пищевую пробу без аллергии на 2 г вареного яичного белка), частота побочных реакций                                     |

ОИТ, оральная иммунотерапия; ЕПИТ, эпикутанная иммунотерапия; sIgE, специфический иммуноглобулин E.

проб при поливалентной аллергии в отделении реанимации. Оно реализуется коллективом специалистов на базе ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ.

Существует определенная доказательная база, говорящая о том, что ОИТ вызывает десенсибилизацию у многих пациентов, проходящих лечение, а у части из них может наступить ремиссия

аллергии. Однако долгосрочная устойчивость ремиссии остается неопределенной и варьируется у разных пациентов. Несмотря на эффективность ОИТ в увеличении толерантности к аллергену, влияние на пациент-ориентированные исходы, такие как качество жизни, остается недостаточно изученным. По-прежнему нет полного понимания, улучшает ли ОИТ качество жизни пациентов

получающих терапию. В метаанализе по данным 12 РКИ, опубликованном в журнале The Lancet, было отмечено, что, хотя ОИТ, проводимая пациентам с аллергией на арахис, эффективно повышает порог реакции на аллерген в контролируемых клинических условиях, это не приводит к уменьшению частоты аллергических реакций и анафилаксии в реальной жизни [43]. Наоборот, исследование продемонстрировало, что ОИТ увеличивает относительный риск анафилаксии (RR 3.12) и применение адреналина (RR 2.21) по сравнению с элиминацией аллергена или плацебо. Это подчеркивает противоречие между достигнутой десенсибилизацией и реальными клиническими результатами, такими как частота аллергических реакций. Кроме того, результаты исследования показали, что ОИТ не приводит к улучшению качества жизни пациентов. Этот вывод сделан на основании анализа двух РКИ, использовавших анкеты для оценки качества жизни родителей и детей (FAQLQ). Полученные данные свидетельствуют, что не было значимых различий в улучшении качества жизни между пациентами, получавшими ОИТ, и контрольной группой, которая находилась на элиминационном режиме.

Несмотря на наличие ряда валидированных инструментов для оценки качества жизни, специально разработанных для пациентов с ПА, их использование в РКИ остается непоследовательным, а когда они применяются, это происходит не с той же тщательностью, как для оценки клинических исходов и исходов, нацеленных на оценку безопасности интервенции. В частности, несколько крупных исследований сообщали только об изменениях качества жизни в группе активного лечения, не сравнивая эти изменения с группой плацебо [44]. Этот аспект весьма важен, так как участие в РКИ само по себе может приносить значительные преимущества за счет так называемого плацебо-эффекта.

На сегодняшний день лишь крайне малое число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований предоставили данные о сравнении показателей качества жизни после лечения между активной и плацебо группами [45]. При этом все больше данных говорит о том, что клинические состояния (непосредственно нативная ПА, десенсибилизация без ремиссии и ремиссия), а также способность свободно употреблять аллерген без ограничений, тесно связаны с качеством

жизни при пищевой аллергии [46]. Также было установлено, что количество и частота употребления аллергена могут оказывать влияние на показатели качества жизни. В клиническом исследовании PPOIT-003 по ОИТ арахиса у детей, находившихся в ремиссии и способных свободно употреблять арахис, наблюдалось значительное улучшение качества жизни через 12 месяцев после завершения лечения по сравнению с теми, кто был десенсибилизирован, но вынужден был продолжать ежедневный прием фиксированной дозы аллергена [46].

### ГАРМОНИЗАЦИЯ ИСХОДОВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

COS представляют собой стандартизированные наборы исходов, которые следует измерять и представлять во всех клинических исследованиях конкретного заболевания или состояния [5]. Эти наборы включают наиболее важные и релевантные результаты, которые имеют значение как для исследователей, так и для пациентов. COS играют ключевую роль в обеспечении сопоставимости и согласованности данных между разными исследованиями, что в конечном итоге улучшает качество медицинских решений и клинической практики.

Необходимость разработки и внедрения COS обусловлена несколькими важными факторами. Прежде всего, они позволяют исследователям сравнивать и объединять данные из различных исследований, поскольку все исследования используют одни и те же ключевые исходы. Это особенно важно для проведения метаанализов и систематических обзоров, которые формируют основу для клинических рекомендаций. Без стандартного набора исходов результаты отдельных исследований могут быть трудно сопоставимы, что усложняет создание надежной доказательной базы.

Кроме того, COS помогают предотвратить смещение публикации, когда исследователи могут выбирать для публикации только те результаты, которые оказались статистически значимыми или интересными, игнорируя другие важные данные [34]. COS также помогает убедиться в том, что все ключевые исходы будут измерены и представлены, что улучшает качество отчетности и снижает риск искажения информации.

Еще одной важной причиной для внедрения COS является ориентированность на пациента

и включение пациента в процесс принятия решений. COS обычно разрабатываются с участием не только исследователей, но и пациентов, клиницистов и других заинтересованных сторон. Это гарантирует, что в исследования будут включены исходы, которые имеют наибольшее значение для пациентов, такие как качество жизни, функциональные способности и другие аспекты, напрямую влияющие на благополучие людей. Включение пациент-ориентированных показателей помогает лучше понять, как лечение влияет на повседневную жизнь пациентов [47].

Разработка COS для РКИ аллергических заболеваний активно развивается. Наверное, самой проработанной нозологией является атопический дерматит. Разработка COS для экземы, или атопического дерматита, была проведена в рамках международной инициативы «гармонизация методов оценки исходов для экземы» (HOME), начатой в 2010 году. Цель этой инициативы заключалась в создании стандартизированного набора исходов, который можно было бы использовать во всех клинических испытаниях атопического дерматита. COS для атопического дерматита включает основные исходы, которые необходимо измерять, и рекомендует конкретные инструменты для оценки этих исходов [48].

На первых этапах разработчики COS сосредоточились на определении того, какие аспекты заболевания должны быть измерены в РКИ. Основными исходами были выбраны: клинические симптомы (например, зуд и потеря сна), клинические признаки (воспаление кожи), качество жизни, а также долгосрочный контроль заболевания. Важной особенностью этого процесса было участие пациентов, что позволило сделать COS более ориентированным на их нужды, учитывая не только медицинские, но и психологические и социальные аспекты заболевания [48].

Для каждого из основных исходов были выбраны соответствующие инструменты их измерения. Например, для оценки симптомов была выбрана шкала, ориентированная на пациента мера оценки экземы (РОЕМ), которая доказала свою валидность и надежность в различных исследованиях. Для оценки клинических признаков был рекомендован индекс площади и тяжести экземы (EASI), а для измерения качества жизни — индекс качества жизни в дерматологии (DLQI) и его версии для детей и младенцев (CDLQI и IDQoL). Эти ин-

струменты позволяют стандартизировать результаты клинических испытаний, улучшая возможность сопоставления данных и их последующего анализа [49, 50].

Процессы разработки COS для исследований ПА были инициированы сравнительно недавно. Так, в 2022 году были опубликованы результаты проекта по эозинофильному эзофагиту (ЭоЭ). Создание COS стало необходимым шагом ввиду значительной гетерогенности в оценке исходов исследований и отсутствия согласованных показателей, которые можно было бы использовать для сравнения эффективности различных подходов к терапии. COS для ЭоЭ, получивший название COREOS, был разработан в сотрудничестве с международными экспертами, включая гастроэнтерологов, аллергологов, патоморфологов, диетологов и пациентов.

В ходе разработки COS для ЭоЭ были выделены четыре ключевых домена исходов, которые должны учитываться в каждом исследовании: гистопатология, эндоскопия, симптомы, сообщаемые пациентами, и качество жизни, специфичное для ЭоЭ. Эти исходы были выбраны как наиболее важные для оценки эффективности лечения. Например, гистологические изменения, такие как количество эозинофилов в тканях пищевода, и эндоскопические показатели, такие как балл по шкале эндоскопической оценки референса ЭоЭ (EREFS), играют важную роль в определении активности заболевания. Одновременно с этим, субъективные данные, такие как улучшение симптомов дисфагии и повышение качества жизни, также были признаны критически важными для пациентов, что подчеркивает необходимость учитывать не только биомаркеры, но и пациент-ориентированные исходы в клинических исследованиях [51].

Разработка COS для исследований ПА была инициирована в рамках международного исследования «основные меры оценки исходов для пищевой аллергии» (COMFA). Основная цель этого проекта заключалась в стандартизации исходов для клинических испытаний и наблюдательных исследований, направленных на оценку интервенционных тактик при IgE-опосредованной ПА. Исследование проводилось по методу Делфийского консенсуса, в котором приняли участие представители разных заинтересованных сторон: пациенты, страдающие ПА, и члены их семей, представители медицинского сообщества и исследователи. Это позволило разра-

Таблица 2. **Исходы и их определения, использовавшиеся в рамках консенсусного процесса основные меры оценки исходов для пищевой аллергии (COMFA) [52]**Table 2. **Outcomes and their definitions used in the Core Outcomes for Food Allergy (COMFA) consensus process [52]**

| Исход                                                                | Определение исхода                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Приверженность</b>                                                | Степень, с которой человек следует согласованному лечению пищевой аллергии (например, прием лекарств, следование диете и (или) соблюдение/изменение образа жизни).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Сопутствующие аллергические заболевания</b>                       | Возникновение новых сопутствующих аллергических заболеваний или изменение степени контроля над существующими сопутствующими аллергическими заболеваниями, такими как эозинофильный эзофагит, экзема, астма, аллергический ринит и т. д., с или без воздействия пищи, содержащей причинно-значимый аллерген.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Аллергические симптомы</b>                                        | Возникновение и частота проявлений аллергических симптомов (покалывание и зуд; возвышающиеся зудящие волдыри (крапивница); отек лица, губ (ангиоотек), горла и других частей тела; трудности при глотании; свистящее дыхание (визинг) или одышка; охрипший голос; ощущение головокружения, помутнения сознания, тошноты или рвоты, дисфагия; боли в животе или диарея; анафилаксия; проявления аллергического ринита, такие как насморк (ринит), зуд в глазах (аллергический конъюнктивит), связанные с преднамеренным или непреднамеренным употреблением пищи, содержащей причинно-значимый аллерген. |
| <b>Десенситизация</b>                                                | Способность употреблять (в результате вмешательства) заранее определенное количество пищи, содержащей триггерный аллерген без аллергических симптомов, которые беспокоят человека с пищевой аллергией.<br><i>(Этот результат может быть оценен либо в определенный момент времени, либо в нескольких точках времени, непрерывно.)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Экономическое влияние</b>                                         | Финансовые последствия, связанные с расходами на лекарства, продукты питания и расходы, не связанные со здоровьем, вследствие пищевой аллергии. Частота посещения специалистов здравоохранения (например, врача, психотерапевта, психолога), приема препаратов экстренной помощи, посещение больницы или вызова скорой медицинской помощи, включая альтернативную медицину (например, иглотерапевты, натуропаты); косвенные затраты (потеря времени, потеря продуктивности и дополнительные издержки вследствие пищевой аллергии); затраты системы здравоохранения.                                    |
| <b>Поведение в рамках лечения пищевой аллергии</b>                   | Степень уверенности, мотивации и существующих знаний способных помочь справиться с пищевой аллергией (способность говорить об аллергии в ресторанах, носить с собой препараты экстренной помощи (такие как адреналин, антигистаминные препараты, ингаляционные стероиды)).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Психологические переживания, связанные с пищевой аллергией</b>    | Тревоги (включая фобии), страх, связанный с пищевой аллергией.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Личные и семейные аспекты</b>                                     | Включая, но не ограничиваясь приемом пищи, совместным приготовлением еды, включая влияние на людей, которые живут с человеком с пищевой аллергией; влияние на друзей, сохранение и возможность заводить новые знакомства, строить романтические и личные отношения, участвовать в общественной жизни. Влияние пищевой аллергии на людей, живущих с человеком с пищевой аллергией; отношения внутри семьи и с друзьями.                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ремиссия/устойчивое отсутствие реакции</b>                        | Способность безопасно употреблять (без ограничений) пищу, содержащую причинно-значимый аллерген.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Работа, учеба и отдых</b>                                         | Воздействие пищевой аллергии на работу, учебу, посещение, участие и вовлеченность в различные активности.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Удовлетворенность вмешательством (лечением)</b>                   | Степень, с которой вмешательство (под этим понимается любой вид лечения) оправдало ожидания человека с пищевой аллергией и тех, кто обеспечивает уход за ним, членов семей.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Стигма</b>                                                        | Страхи или опыт дискриминации, буллинга, исключения из каких-либо активностей, игнорирования работодателем/в школе/детском саду/университете, медицинским работником, социальной группой, семьей/друзьями/соседями и другими.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Достижение первоначальных ожиданий от вмешательства (лечения)</b> | Степень, с которой будут достигнуты ожидания (убеждения) от вмешательства (лечения) или от интервенций в рамках системы здравоохранения.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Качество жизни</b>                                                | Восприятие человеком своего положения в жизни в культуральном контексте и в отношении системы ценностей, в которых он живет, а также в связи с его целями, ожиданиями, стандартами и заботами. Это обобщенный термин, охватывающий как минимум физическое, психическое и социальное здоровье.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

ботать унифицированный набор ключевых исходов, которые должны измеряться и сообщаться в каждом исследовании, касающемся ПА [52].

Процесс разработки начался с систематического обзора литературы, в ходе которого была составлена исходная версия списка исходов, который затем был сокращен до 14 исходов, представленных для голосования в рамках консенсусного процесса (таблица 2). Аллергические симптомы и качество жизни были признаны ключевыми для включения в качестве конечных точек во все исследования ПА, поскольку они отражают непосредственное воздействие аллергии на пациента и его повседневную жизнь.

Другие важные исходы, такие как десенсибилизация и ремиссия, не достигли порогового уровня согласия для включения в основной набор, но были признаны значимыми и рекомендованы для рассмотрения в отдельных исследованиях. Важно отметить, что результаты исследования COMFA также подчеркивают необходимость обязательного учета нежелательных явлений, таких как побочные эффекты и анафилаксия, в клинических испытаниях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПА остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, особенно в детской популяции. Основной метод лечения на сегодняшний день заключается в элиминации аллергенов, однако данный подход оказывает значительное

влияние на качество жизни пациентов и их семей. В связи с этим современные стратегии лечения, такие как оральная, эпикутанная и сублингвальная иммунотерапии, предлагают перспективные альтернативы, хотя требуют дальнейшего совершенствования для повышения безопасности и эффективности. Внедрение новых методов, таких как использование моноклональных антител (например, омализумаба), также открывает новые горизонты в терапии ПА.

Важнейшим шагом для улучшения качества проводимых клинических исследований по лечению ПА является стандартизация исходов. Использование COS позволяет не только улучшить качество исследований, но и сделать их результаты более сопоставимыми и применимыми на практике. COS способствуют учету важнейших исходов, включая симптомы аллергии, качество жизни пациентов и побочные эффекты терапии, что особенно важно в условиях разнообразных методов лечения и гетерогенности клинических данных.

Для дальнейшего прогресса в лечении ПА необходимы дополнительные исследования, направленные на улучшение существующих методов терапии, а также на разработку новых подходов, которые будут учитывать как клинические, так и психосоциальные аспекты заболевания. Особое внимание должно быть уделено тем исходам, которые были определены как критически важные в рамках осуществленных COS процессов.

## REFERENCES

1. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (1): 41–58.
2. Muraro A., de Silva D., Halken S., et al. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 2022; 15 (9): 100687.
3. Yamamoto-Hanada K., Pak K., Iwamoto S., Konishi M., Saito-Abe M., Sato M., Miyaji Y., Mezawa H., Nishizato M., Yang L., Kumasaka N., Ohya Y.; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Parental stress and food allergy phenotypes in young children: A National Birth Cohort (JECS). *Allergy.* 2024 Jul;79(7):1881-1892. <https://doi.org/10.1111/all.16035>.
4. Lloyd M., Patel N., Munblit D., Tang M.L.K. Endpoints and Outcomes After Immunotherapy for Food Allergy: What Is Meaningful for Patients? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (4): 998–1007.
5. Williamson P.R., Altman D.G., Bagley H., et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials.* 2017; 18 (Suppl 3): 280.
6. Kim J.F., McCleary N., Nwaru B.I., Stoddart A., Sheikh A. Diagnostic Accuracy, Risk Assessment, and Cost-effectiveness of Component-resolved Diagnostics for Food Allergy: A Systematic Review. *Allergy.* 2018; 73 (8): 1609–1621.
7. Contributors W., Joint Task Force on Practice Parameters R. Anaphylaxis — a 2020 Practice Parameter Update, Systematic Review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020; 145 (4): 1082–1123.
8. Spolidoro G.C.I., Amera Y.T., Ali M.M., et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023; 78 (2): 351–368.
9. Panesar S.S., Javad S., Silva Dd, et al. The Epidemiology of Anaphylaxis in Europe: A Systematic Review. *Allergy.* 2013; 68 (11): 1353–1361.

10. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A., McWilliam V., Peters R.L. The Global Incidence and Prevalence of Anaphylaxis in Children in the General Population: A Systematic Review. *Allergy*. 2019; 74 (6): 1063–1080.
11. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., et al. Does Atopic Dermatitis Cause Food Allergy? A systematic Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137 (4): 1071–1078.
12. Suaini N.H.A., Wang Y., Soriano V.X., et al. Genetic Determinants of Paediatric Food Allergy: A Systematic Review. *Allergy*. 2019; 74 (9): 1631–1648.
13. Skjerven H.O., Lie A., Vettukattil R., et al. Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2022; 399 (10344): 2398–2411.
14. Silva Dd, Geromi M., Halken S., et al. Primary Prevention of Food Allergy in Children and Adults: Systematic Review. *Allergy*. 2014; 69 (5): 581–589.
15. Vazquez-Ortiz M., Angier E., Blümchen K., et al. Understanding the Challenges Faced by Adolescents and Young Adults With Allergic Conditions: A Systematic Review. *Allergy*. 2020; 75 (8): 1850–1880.
16. Epstein-Rigbi N., Goldberg M.R., Levy M.B., Nachshon L., Elizur A. Quality of Life of Children Aged 8-12 Years Undergoing Food Allergy Oral Immunotherapy: Child and Parent Perspective. *Allergy*. 2020; 75 (10): 2623–2632.
17. Scurlock A.M., Jones S.M. Advances in the Approach to the Patient With Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141 (6): 2002–2014.
18. Muraro A., Agache I., Clark A., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Managing Patients With Food Allergy in the Community. *Allergy*. 2014; 69 (8): 1046–1057.
19. Crestani E., Harb H., Charbonnier L.-M., et al. Untargeted Metabolomic Profiling Identifies Disease-Specific Signatures in Food Allergy and Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 145 (3): 897–906.
20. Mortz C.G. A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study on the Efficacy of Omalizumab on Food Allergy Threshold in Children With Severe Food Allergy. *Allergy*. 2024; 79 (4): 964–976.
21. Sampath V., Sindher S., Alvarez-Pinzon A.M., Nadeau K. Can Food Allergy Be Cured? What Are the Future Prospects? *Allergy*. 2019; 75 (6): 1316–1326.
22. Greenhawt M., Sindher S.B., Wang J., et al. Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2023; 388 (19): 1755–1766.
23. Leung D.Y., Guttman-Yassky E. Deciphering the Complexities of Atopic Dermatitis: Shifting Paradigms in Treatment Approaches. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 134 (4): 769–779.
24. Narisety S.D., Frischmeyer-Guerrerio P.A., Keet C.A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (5): 1275–1282 e1-6.
25. Keet C.A., Frischmeyer-Guerrerio P.A., 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.
26. Togias A., Cooper S., Acebal M.L., et al. Addendum Guidelines for the Prevention of Peanut Allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases — sponsored Expert Panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139 (1): 29–44.
27. Wood R.A., Togias A., Sicherer S.H., et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med*. 2024; 390 (10): 889–899.
28. Sun H., Como P., Downey L.C., Murphy D., Ariagno R.L., Rodriguez W.J. Infant Formula and Neurocognitive Outcomes: Impact of Study End-Point Selection. *Journal of Perinatology*. 2015; 35 (10): 867–874.
29. Coleman R.L., Beck J.T., Baranda J., et al. The Use of Patient-Reported Outcome Measures in Phase I Oncology Clinical Trials. *Oncology*. 2021; 99 (7): 444–453.
30. D'Souza A., Hari P., Pasquini M.C., Jacobsen K.K., Flynn K.E. Baseline Patient-Reported Outcomes in Light-Chain Amyloidosis Patients Enrolled on an Interventional Clinical Trial. *Amyloid*. 2019; 26 (sup1): 87–88.
31. Taylor A.M., Phillips K., Patel K.V., et al. Assessment of Physical Function and Participation in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT/OMERACT Recommendations. *Pain*. 2016; 157 (9): 1836–1850.
32. Gianola S., Castellini G., Corbetta D., Moja L. Rehabilitation Interventions in Randomized Controlled Trials for Low Back Pain: Proof of Statistical Significance Often Is Not Relevant. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2019; 17 (1).
33. Gorst S.L., Prinsen C.A., Salcher-Konrad M., Matvienko-Sikar K., Williamson P., Terwee C.B. Methods Used in the Selection of Instruments for Outcomes Included in Core Outcome Sets Have Improved Since the Publication of the COSMIN/COMET Guideline. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020; 125: 64–75.

34. Kirkham J.J., Altman D.G., Chan A.W., Gamble C., Dwan K., Williamson P. Outcome Reporting Bias in Trials: A Methodological Approach for Assessment and Adjustment in Systematic Reviews. *BMJ*. 2018; k3802.
35. Ioannidis J.P.A., Caplan A.L., Dal-Ré R. Outcome Reporting Bias in Clinical Trials: Why Monitoring Matters. *BMJ*. 2017; j408.
36. Schilsky R.L. Moving From Evaluation to Value in Cancer Care. *Clinical Cancer Research*. 2015; 21 (5): 947–949.
37. Clair C.O.S., Papadopoulos E.J. Considerations in the Assessment of Clinical Benefit With a Focus on Pain: A Regulatory Perspective. *Neurotherapeutics*. 2020; 17 (3): 770–773.
38. Gargon E., Gurung B., Medley N., et al. Choosing Important Health Outcomes for Comparative Effectiveness Research: A Systematic Review. *Plos One*. 2014; 9 (6): e99111.
39. Sim K., Mijakoski D., Stoleski S., et al. Outcomes for clinical trials of food allergy treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125 (5): 535–542.
40. Rodriguez Del Rio P., Alvaro-Lozano M., Arasi S., et al. Evaluation of clinical outcomes of efficacy in food allergen immunotherapy trials, COFAITH EAACI task force. *Allergy*. 2024; 79 (4): 793–822.
41. Burks A.W., Sampson H.A., Plaut M., Lack G., Akdis C.A. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 1–9.
42. Plaut M., Sawyer R.T., Fenton M.J. Summary of the 2008 National Institute of Allergy and Infectious Diseases — US Food and Drug Administration Workshop on Food Allergy Clinical Trial Design. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (4): 671–678 e1.
43. Chu D.K., Wood R.A., French S., et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*. 2019; 393 (10187): 2222–2232.
44. Dunn Galvin 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; 9 (1): 216–224 e1.
45. Dunn Galvin A., Lloyd M., Hsiao K.C., Tang M.L.K., PPOIT-001 study team. Long-term benefit of probiotic peanut oral immunotherapy on quality of life in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (12): 4493–4495 e1.
46. Loke P., Orsini F., Lozinsky A.C., et al. Probiotic peanut oral immunotherapy versus oral immunotherapy and placebo in children with peanut allergy in Australia (PPOIT-003): a multicentre, randomised, phase 2b trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6 (3): 171–184.
47. Schmitt J., Apfelbacher C., Spuls P.I., et al. The Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) roadmap: a methodological framework to develop core sets of outcome measurements in dermatology. *J Invest Dermatol*. 2015; 135 (1): 24–30.
48. Williams H.C., Schmitt J., Thomas K.S., et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (6): 1899–1911.
49. Schmitt J., Langan S., Deckert S., et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (6): 1337–1347.
50. Chalmers J.R., Simpson E., Apfelbacher C.J., et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *Br J Dermatol*. 2016; 175 (1): 69–79.
51. Collaborators C., Ma C., Schoepfer A.M., et al. Development of a core outcome set for therapeutic studies in eosinophilic esophagitis (COREOS). *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (2): 659–670.
52. Demidova A., Drewitz K.P., Kimkool P., et al. Core Outcome Set for IgE-mediated food allergy clinical trials and observational studies of interventions: International Delphi consensus study ‘COMFA’. *Allergy*. 2024; 79 (4): 977–989.
53. Cohen C.G., Zhao W.W., Ke D., et al. Elevated Cow’s Milk-Specific IgE Levels Prior to Oral Immunotherapy Decrease the Likelihood of Reaching the Maintenance Dose. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10(1): 215–221 e2.
54. Maeda M., Imai T., Ishikawa R., et al. Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. *Allergol Int*. 2021; 70 (2): 223–228.
55. Palosuo K., Karisola P., Savinko T., Fyhrquist N., Alenius H., Makela M.J. A Randomized, Open-Label Trial of Hen’s Egg Oral Immunotherapy: Efficacy and Humoral Immune Responses in 50 Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (5): 1892–1901 e1.
56. Fleischer D.M., Greenhawt M., Sussman G., et al. Effect of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Ingestion Among Children With Peanut Allergy: The PEPITES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (10): 946–955.
57. Takaoka Y., Maeta A., Takahashi K., et al. Effectiveness and Safety of Double-Blind, Placebo-Controlled, Low-Dose Oral Immunotherapy with Low Allergen Egg-Containing Cookies for Severe Hen’s Egg Allergy: A Single-Center Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 180 (4): 244–249.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данный научно-практический проект в сфере медицины по соглашению № 2012-6/22 проводится при финансовой поддержке Автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

## FINANCING SOURCE

This project in the field of medicine, under agreement No. 2012-6/22, is being carried out with the financial support of the Autonomous Non-Profit Organization "Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare".

## ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

**Федорова Л. А.** — оценка и редактирование текста.

**Петрова Ю. В.** — оценка и редактирование текста.

**Левина Д. М.** — оценка и редактирование текста.

**Корсунский И. А.** — оценка и редактирование текста.

**Корсунский А. А.** — оценка и редактирование текста.

**Мунблит Д. Б.** — разработка концепции, формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач, подготовка и создание, оценка и редактирование текста, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант, утверждение окончательного варианта статьи.

## THE AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK

**Lyudmila A. Fedorova** — text evaluation and editing.

**Yulia V. Petrova** — text evaluation and editing.

**Daria M. Levina** — text evaluation and editing.

**Ilya A. Korsunsky** — text evaluation and editing.

**Anatoly A. Korsunsky** — text evaluation and editing.

**Daniil B. Munblit** — concept development, idea formation; formulation and development of key goals and objectives, preparation and creation, text evaluation and editing, taking responsibility for all aspects of the work, ensuring the integrity of all parts of the article and its final version, approval of the final version of the article.