

Клінічні рекомендації ЕААСІ щодо алерген-специфічної імунотерапії.

IgE-опосередкована харчова алергія.

Giovanni B Pajno¹, Montserrat Fernandez-Rivas², Stefania Arasi^{1,3}, Graham Roberts⁴, Cezmi A Akdis⁵, Montserrat Alvaro-Lozano⁶, Kirsten Beyer⁷, Carsten Bindslev-Jensen⁸, Wesley Burks⁹, Motohiro Ebisawa¹⁰, Philippe Eigenmann¹¹, Edward Knol¹², Kari C Nadeau¹³, Lars K Poulsen¹⁴, Ronald van Ree¹⁵, Alexandra F Santos¹⁶, George du Toit¹⁶, Sangeeta Dhami¹⁷, Ulugbek Nurmatov¹⁸, Yanne Boloh¹⁹, Mika Makela²⁰, Liam O'Mahony⁵, Nikolaos Papadopoulos²¹, Cansin Sackesen²², Ioana Agache²³, Elizabeth Angier²⁴, Susanne Halken²⁵, Marek Jutel^{26,27}, Susanne Lau³, Oliver Pfaar^{28,29}, Dermot Ryan³⁰, Gunter Sturm³¹, Eva-Maria Varga³², Roy Gerth van Wijk³³, Aziz Sheikh³⁰, Antonella Muraro³⁴, від імені Робочої групи ЕААСІ по розробці клінічних рекомендацій щодо алерген-специфічної імунотерапії

¹Кафедра педіатрії, відділення алергології, Університет Мессіни, Італія

²Відділення алергології, лікарня Сан-Карлос, Мадрид, Іспанія

³Відділення дитячої пульмонології та імунології, медичний комплекс Шаріте, Берлін, Німеччина

⁴Дослідницький центр з питань астми та алергії Девіда Хайда, лікарня святої Марії, Ньюпорт, острів Уайт; Саутгемптонський Центр біомедичних досліджень, Університетська лікарня Саутгемптону, Саутгемптон, Великобританія та факультет Медицини, Саутгемптонський університет, Саутгемптон, Великобританія

⁵Швейцарський інститут алергії та астми; Університет Цюріха, Давос, Швейцарія

⁶Відділення дитячої алергії та клінічної імунології, лікарня Сант Жоан де Деу, університет Барселони, Барселона, Іспанія

⁷Університетський медичний комплекс Шаріте, відділення дитячої пульмонології та імунології, Берлін, Німеччина та Школа медицини Ікан на горі Синай, Нью-Йорк, США

⁸Оденський дослідницький центр анафілаксії, кафедра дерматології та алергологічний центр

⁹Університет Північної Кароліни в Чапел-Хілл, Медична школа, кафедра педіатрії, Чапел-Хілл, Північна Кароліна, США

¹⁰Кафедри алергії, клінічний дослідницький центр алергії та ревматології, Національна лікарня Сагаміхара, Сагаміхара, Канагава, Японія

¹¹Університетські клініки Женеви та медична школа Женевського університету, Швейцарія

¹²Відділення імунології та кафедра дерматології та алергології, Університетський медичний центр м. Утрехт, Нідерланди

¹³Кафедра педіатрії, відділення імунології, алергології та ревматології, Стенфордський університет, Стенфорд, штат Каліфорнія, США

¹⁴Алергологічна клініка, Копенгагенська університетська клініка, м. Гентофте, Данія

¹⁵Кафедра експериментальної імунології та оториноларингології, Академічний медичний центр, Амстердам, Нідерланди

¹⁶Кафедра дитячої алергології, відділення алергії астми та легеневої біології, Королівський коледж Лондона; лікарня Гая та св. Томаса; MRC та Британський центр астми з питань алергічних механізмів астми, Лондон, Великобританія

¹⁷Evidence-Based HealthCare Ltd, Единбург, Великобританія

¹⁸Відділення медицини популяції Медична школа Нейадд Меіроннідд, Університет Кардіффа, Хіт-Парк, Кардіфф, Великобританія

¹⁹Пацієнтський організаційний комітет ЕААСІ - Регіон де Манс - Франція

²⁰Шкірно-алергологічна лікарня, лікарня університету Хельсінкі, Хельсінкі, Фінляндія

- ²¹ Афіньський університет, 2-а дитяча лікарня, алергологія, Афіни, Греція
- ²² Університетська лікарня Коç, Стамбул, Туреччина
- ²³ Медичний факультет, кафедра алергії та клінічної імунології, Трансільванський університет, Брашов, Румунія.
- ²⁴ Шеффілдський навчальний госпіталь, Шеффілд, Великобританія
- ²⁵ Дитяча лікарня ім. Ганса Крістіана Андерсена, Університетська лікарня Оденсе, Оденсе, Данія
- ²⁶ Вроцлавський медичний університет, Вроцлав, Польща
- ²⁷ Медичний науково-дослідний інститут ALL-MED, Вроцлав, Польща
- ²⁸ Кафедра оториноларингології, хірургії голови та шиї, університетський медичний центр Мангейм, медичний факультет Мангейму, Гейдельберзький університет, Мангейм, Німеччина
- ²⁹ Центр ринології та алергології, Вісбаден, Німеччина
- ³⁰ Дослідницька група алергічних та дихальних захворювань, Единбурзький Університет, Медична школа, Единбург, Великобританія
- ³¹ І кафедра дерматології та венерології, Медичний університет Граца, Грац, Австрія; Амбулаторне відділення клініки алергії Реймунплаз, Відень, Австрія
- ³² Кафедра дитячої та підліткової медицини, відділення дихальних та алергічних захворювань, медичний університет Граца, Австрія
- ³³ Відділ алергології кафедри внутрішньої медицини, Медичний центр Еразма, Роттердам, Нідерланди
- ³⁴ Відділ з питань алергії на продукти харчування, Відділ здоров'я жінок та дітей у регіоні Венето, Університетська лікарня Падуї, Падуя, Італія

Харчова алергія може призводити до досить значного рівня смертності, погіршення якості життя та збільшення витрат на охорону здоров'я. Ось чому залишається актуальним пошук нових стратегій лікування, особливо алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) харчової алергії при введенні алергену перорально, сублінгвально або підшкірно. Представлені клінічні рекомендації розроблені Робочою групою Європейської академії з питань алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) з вивчення алерген-специфічної імунотерапії ІgЕ-опосередкованої харчової алергії та спрямовані на надання заснованих на доказах рекомендацій щодо активного лікування ІgЕ-опосередкованої харчової алергії за допомогою АСІТ. В основі імунотерапії лежить поступове збільшення дози специфічного алергену з метою підвищення порогу реакції при терапії (інший термін – десенсибілізація) і, зрештою, досягнення ефективності після припинення лікування (досягнення толерантності або стійкої несприйнятливості). Нещодавно проводились дослідження ефективності оральної АСІТ при безпосередньому проковтуванні алергену (оральна імунотерапія – ОІТ) та утриманні під язиком протягом певного періоду часу (сублінгвальна імунотерапія – СЛІТ). Суттєві переваги ефективності лікування серед групи пацієнтів, що отримували ОІТ або

СЛІТ, особливо відмічено під час лікування алергії на коров'яче молоко (КМ), курячі яйця (КЯ) та арахіс. Також автори зазначають досягнення певних переваг після припинення імунотерапії, але ці результати не були підтверджені. Не дивлячись на частий розвиток побічних реакцій під час проведення АСІТ, лише незначна частина пацієнтів припиняє подальшу терапію. З огляду на наявні дані, АСІТ слід проводити лише в умовах науково-дослідних або клінічних центрів зі значним досвідом АСІТ харчової алергії. Пацієнтам та їхнім сім'ям має бути надана вичерпна інформація про використання АСІТ в лікуванні харчової алергії, асоційованої з IgE, для того, щоб вони могли приймати обґрунтовані рішення щодо терапії.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Харчова алергія (ХА) стала значною медичною проблемою в останні десятиліття. Враховуючи значне поширення захворювання (до 8% дітей та 5% дорослих у західних країнах), розробка терапії цього потенційно небезпечного для життя стану є на сьогодні пріоритетним напрямом охорони громадського здоров'я [1-3]. Основні терміни та клінічні прояви ХА зазначені в блоках 1 і 2.

Теперішній підхід в лікуванні ХА зосереджений на уникненні споживання тригерного продукту харчування, доступності препаратів невідкладної допомоги і навчанні пацієнта їх застосуванню у випадку виникнення алергічної реакції. Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) є терапією, яка потенційно може забезпечити досягнення одужання. АСІТ може збільшити кількість їжі, яку пацієнт може переносити, попереджуючи розвиток алергійних проявів та знижуючи ризик виникнення потенційно небезпечних для життя алергічних реакцій.

Перший досвід проведення імунотерапії при харчовій алергії було описано ще в 1908 р. на куряче яйце (КЯ) [4], але принципи, що лежать в основі терапії, залишаються незмінними і передбачають введення поступово зростаючих доз харчових алергенів оральним, сублінгвальним або підшкірним методом [2].

Фіксовану дозу алергену можна вводити аплікаційним методом (2).

Кінцевою метою АСИТ харчової алергії є досягнення ефективності після відміни терапії, при якій пацієнт може споживати нормальну порцію тригерного продукту без виникнення симптомів алергії. Стан відомий як "толерантність" або "стійка несприйнятливність". Обидва терміни означають, що пацієнт може вжити тригерний продукт харчування без появи алергічних симптомів, незважаючи на період відсутності контакту з алергеном. Часовий проміжок необхідний для досягнення стійкої ефективності після припинення терапії поки що не встановлений. Приймаючи до уваги наявні на сьогодні дані, більш досяжною метою є ефективність під час лікування (інший термін "десенсибілізація"), що включає зворотню або частково зворотню клінічну відповідь, яка залежить від постійного впливу алергену. При припиненні вживання алергену, попередній рівень клінічної реактивності може повернутись [5].

Першочерговим наслідком АСИТ харчової алергії є зміна порогу алергену, що необхідний для спричинення алергійної реакції, що визначається за результатом оральної провокаційної проби (ОПП) – при можливості кращим варіантом є проведення подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження. Існує суттєва різниця в порозі експозиції між різними дослідженнями та для різних продуктів харчування [6, 7]. Серед додаткових параметрів, які вивчались при проведенні АСИТ харчової алергії, слід зазначити шкірні алергічні проби [8], визначення рівня специфічного IgE (sIgE), IgG та IgG4 в сироватці крові [9]. В деяких дослідженнях також оцінювали результати тесту активації базофілів (ВАТ) [10], рівні цитокінів (наприклад, IL-10, IL-5 та IFN- γ) [11, 12] та регуляторних Т-клітин [13].

Найбільш частим шляхом ведення алергену при АСИТ у хворих з харчовою алергією є оральний шлях, коли пацієнт одразу проковтує алерген (оральна імунотерапія, ОІТ) або тримає алерген під язиком протягом певного періоду часу (сублінгвальна імунотерапія, СЛІТ). На даний момент продовжуються дослідження з використанням підшкірного методу введення (підшкірна

імуноterapia, ПІТ) при алергії на арахіс та рибу [14-16] та аплікаційної імунотерапії (АІТ) при алергії на арахіс та коров'яче молоко (КМ). Останній метод передбачає нанесення на шкіру плям, що містять харчовий алерген [17]. В цілому, слід зазначити, що в жодному з досліджень, присвячених питанням АСІТ харчової алергії, не використано сталого складу харчових продуктів [18]. Частина досліджень включала використання розчинів необроблених продуктів, сирих екстрактів або борошна; в деяких дослідженнях застосовували порошкоподібні або ліофілізовані продукти і лише незначна частина використовувала харчові екстракти з кількісним визначенням основних алергенів, підготовлених фармацевтичними компаніями або лікарняними аптеками [11, 19].

Представлені клінічні рекомендації були розроблені Робочою групою Європейської академії з питань алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) з вивчення алерген-специфічної імунотерапії Іg Е-опосередкованої харчової алергії і є частиною Клінічної настанови ЕААСІ щодо алерген-специфічної імунотерапії. Основна мета даного документу надати засновані на доказовій медицині рекомендації щодо застосування АСІТ у пацієнтів з діагностованою ІgЕ-опосередкованою ХА. Цільова аудиторія - клінічні алергологи. Це керівництво також може бути актуальним для інших фахівців галузі охорони здоров'я (наприклад, лікарів інших спеціальностей, медсестер, дієтологів, психологів та парамедиків), які можуть надавати медичну допомогу пацієнтам з харчовою алергією та їх сім'ям.

При розробці представлених рекомендацій проведено офіційний систематичний огляд (СО) та мета-аналіз АСІТ харчової алергії, що включали 31 клінічне дослідження із залученням 1259 пацієнтів. Серед них були 25 рандомізованих клінічних дослідження (РКД) та 6 нерандомізованих контрольованих клінічних дослідження (ККД). ОІТ вивчалась в 25 дослідженнями, СЛІТ - у 5, а АІТ в 1 дослідженні. Найбільш часто вивчали харчову алергію на наступні продукти харчування: КМ (16 досліджень), КЯ (11 досліджень) та арахіс (7 досліджень) [18].

Блок 1. Ключові терміни

Алерген-специфічна імунотерапія	Повторне введення алергену через регулярні проміжки часу для модуляції імунної відповіді, зменшення проявів захворювання та потреби в медикаментозному лікуванні клінічних проявів алергії, запобігання розвитку нової алергії.
Ефективність під час лікування	Здатність безпечно споживати харчові продукти, що містять алерген на фоні проведення імунотерапії. Ця клінічна відповідь залежить від постійного впливу алергену. Якщо прийом алергену припиняється, попередній рівень клінічної реактивності може повернутись. Часто вживається у вигляді терміну "десенсибілізація".
Харчовий продукт	Будь-яка речовина, незалежно від способу приготування, яка призначена для споживання людиною, включаючи напої, жувальну гумку та будь-які інші речовини, які були використані при виробництві, приготуванні або обробці їжі, за винятком косметики, тютюну або речовин, що використовуються у якості ліків [Codex Alimentarius]. Тобто їжа, яку людина вживає, п'є або яка потрапляє в організм будь-яким іншим шляхом, для забезпечення енергії, харчової підтримки, підтримки життя або стимуляції росту.
Харчова алергія	Небажана реакція на харчові продукти, в основі якої лежить імуно-опосередкований механізм: специфічний IgE-опосередкований (IgE-опосередкований) механізм, клітинно-опосередкований (не IgE-опосередкований) механізм або одночасно IgE- та клітинно-опосередкований механізми (змішаний IgE- і не-IgE-опосередкований варіант) [згідно клінічних рекомендацій ЕААСІ стосовно харчової алергії та анафілаксії [3]].
Ефективність після припинення імунотерапії	Здатність безпечно споживати нормальну порцію їжі, що містить тригерний алерген без виникнення симптомів алергії, незважаючи на період відсутності контакту з алергеном. Стан відомий як "толерантність" або "стійка несприйнятливність".
Сенсибілізація	Наявність антитіл до IgE, що визначається на підставі шкірної алергічної проби або виявленням специфічних антитіл до IgE у сироватці крові.

Блок 2 Клінічні прояви IgE-опосередкованої харчової алергії

Шкірні	свербіж, еритема/почервоніння, уртикарний висип, ангіоневротичний набряк, контактний дерматит
Очні	свербіж, почервоніння, слезотеча, периорбітальний набряк
Орофарингеальні	свербіж, сухість/дискомфорт, набряк слизової оболонки порожнини рота, губ, язика та/або глотки
Респіраторні	закладеність носа, свербіж, ринорея, чхання, осиплість голосу, набряк гортані, дисфонія, задишка, кашель, хрипи, біль/стиснення в грудній клітці
Гастроінтестинальні	біль в животі, нудота, блювання, діарея
Серцево-судинні/неврологічні	тахікардія, гіпотонія, запаморочення, втрата свідомості / непритомність, судоми, нетримання сечі
Поліорганні	Анафілаксія
Різні	відчуття неминучої загибелі, судоми/скорочення матки

МЕТОДОЛОГІЯ

Ці рекомендації були підготовлені за допомогою опитувальника з експертизи та атестації керівництв (AGREE II) [20, 21], що відображує структурний підхід до розробки клінічних керівництв. Завдяки цьому ми маємо на меті забезпечити належне представництво усіх зацікавлених сторін, ретельний пошук та критичну оцінку відповідної літератури, систематичний підхід до формулювання та подання рекомендацій, а також мінімізувати ризик упередженості на кожному етапі створення рекомендацій. Початком слід вважати квітень 2015 р., коли мали місце докладні обговорення всього наступного процесу та ключових клінічних напрямків, після чого відбулися особисті наради та веб-конференції, в яких приймали участь представники професійних та громадських організацій.

Визначення області застосування та мети рекомендацій

Представлені рекомендації мають на меті допомогти кваліфікованим лікарям у оптимальному застосуванні АСІТ при веденні пацієнтів з IgE-опосередкованою харчовою алергією та виявити ті питання, які потребують подальших досліджень.

Забезпечення належного залучення зацікавлених сторін

Серед учасників Робочої групи ЕААСІ з питань АСІТ харчової алергії були представники 16 країн світу з різним клінічним досвідом, включаючи алергологів, педіатрів, лікарів первинної ланки медичної допомоги, імунологів та представників пацієнтських організацій. Окрім того, виробники продуктів АСІТ також мали можливість переглянути та прокоментувати проект Рекомендацій.

Систематичний огляд літератури

Початковий повний спектр питань (зазначених як важливі) було раціоналізовано в ході декількох повторів задля узгодження єдиного ключового питання: визначити поняття ефективності, змін якості життя, специфічних для даного захворювання (QoL), рентабельності та безпеки АСІТ у пацієнтів з IgE-опосередкованою ХА, що надалі досліджувалось незалежними методологами при офіційному систематичному огляді доказової бази відповідно до раніше опублікованих даних [18] (блок 3).

Ми продовжували відстежувати результати досліджень, які були опубліковані після дати закінчення нашого СО – 31 березня 2016 р. Ті з них, які були актуальними, спільно розглядалися представниками Робочої групи. Таким чином останній варіант доказової бази, використаний у керівництві, буде представлений в оновленій версії СО, публікація якого буде передувати оновленню цих Рекомендацій.

Формулювання рекомендацій

Ми оцінили силу, послідовність та якість доказів відповідно до ключових результатів пошуку СО та мета-аналізу [18] (в ході аналізу використано модель з випадковими рівнями факторів для врахування неоднорідності результатів) з метою формулювання заснованих на доказах рекомендацій для клінічної практики (блок 4) [22].

Це передбачало формулювання чітких рекомендацій із силою доказів, що ґрунтується на кожній рекомендації. У випадку, коли СО не охоплював клінічну сферу, ми використовували ієрархічний підхід перегляду інших доказів, поки ми не могли сформулювати рекомендацію, що включало наступні кроки:

1. аналіз результатів інших СО для того, щоб виявити, чи висвітлені ці питання в них;
2. аналіз РКД в межах цих систематичних оглядів;
3. інші РКД, відомі членам Робочої групи;
4. експертний консенсусний підхід.

Кожні з отриманих доказів оцінювалися відповідно до вищезазначеної процедури. Експерти визначили ресурсні наслідки впровадження рекомендацій, перешкоди та координаторів реалізації кожної рекомендації, поради щодо підходів до впровадження рекомендацій, запропонували критерії аудиту, які можуть допомогти оцінити дотримання організацією вимог щодо кожної рекомендації.

Експертна оцінка та громадські обговорення

Проект цих Рекомендацій пройшов зовнішню рецензію запрошеними зовнішніми експертами з ряду організацій, країн та професійних спілок. Окрім того, проект Рекомендацій був розміщений на веб-сайті ЕААСІ протягом 3-х тижнів у травні 2017 р., що дозволило широкому колу зацікавлених сторін залишити свої коментарі. Усі відгуки були розглянуті Робочою групою, при наявності слушних зауважень, останні були внесені в остаточний варіант. В подальшому ми також будемо раді отримувати відгуки щодо представлених Рекомендацій, які слід надсилати відповідальному автору.

Виявлення прогалин доказів

В процесі розробки цих рекомендацій було виявлено ряд недоліків, подальші дослідження яких ми вважаємо пріоритетним завданням.

Редакторська незалежність та конфлікти інтересів

Фінансова підтримка розробки цих рекомендацій забезпечена ЕААСІ. Фінансова особа не мала жодного впливу на виробничий процес, його зміст або рішення щодо публікації. При формулюванні рекомендацій члени Робочої групи враховували конфлікт інтересів. Остаточні рішення щодо сили доказів рекомендацій були переглянуті методологами, які не мали жодного конфлікту інтересів у цій сфері.

Оновлення рекомендацій

Оновлення рекомендацій заплановано на 2021 році, за умови якщо суттєві зміни не відбудуться раніше.

Блок 3. Підсумок мети та результатів систематичного огляду [18]

Мета	Провести систематичний огляд доказової бази ефективності, безпечності та економічності АСИТ при ІgЕ-опосередкованій харчовій алергії.
Наслідки систематичного огляду літератури	<p>Первинні</p> <ul style="list-style-type: none">• Ефективність під час лікування (тобто здатність безпечно споживати продукти, що містять алерген, на тлі проведення АСИТ) або ефективність після припинення терапії (здатність споживати продукти, що містять алерген, після припинення АСИТ) за результатами провокаційних проб.• Оцінка змін якості життя, обумовлених хворобою (QoL), з використанням стандартизованих опитувальників. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none">• Серед вторинних наслідків, слід зазначити безпечність, яка оцінювалася за місцевими та системними проявами відповідно до класифікації WAO побічних ефектів.• Економічний аналіз здоров'я з точки зору системи охорони здоров'я / платника, про який йде мова в дослідженнях.

Блок 4. Визначення рівнів доказів та рекомендацій

Рівень доказів	
Рівень I	Систематичні огляди, мета-аналізи, рандомізовані контрольовані дослідження
Рівень II	Дві групи, нерандомізовані дослідження (наприклад, когортні, випадок-контроль)
Рівень III	Одна група, нерандомізовані дослідження (наприклад, до та після, предтестове та післятестове)
Рівень IV	Описові дослідження, що включають аналіз результатів (дослідження поодинокого випадку/об'єкту, серія випадків)
Рівень V	Клінічні випадки, висновки експертів, які включають огляди та консенсусні твердження
Градація точності рекомендацій	
A	Послідовні дослідження I рівня
B	Послідовні дослідження II або III рівня або екстрапольовані з досліджень рівня I
C	Дослідження IV рівня або екстрапольовані з досліджень II або III рівня
D	Дослідження рівня V або дослідження підозрілі на непослідовні або безпідставні на будь-якому рівні
Сила рекомендацій	
Сильні	Докази досліджень з низьким ризиком упередженості
Помірні	Докази досліджень з помірним ризиком упередженості
Слабкі	Докази досліджень з високим ризиком упередженості

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ПЕРЕД ПОЧАТКОМ АСИТ ПРИ IgE-ОПОСЕРЕДКОВАНІЙ ХАРЧОВІЙ АЛЕРГІЇ

АСИТ показана пацієнтам з підтвердженою IgE-опосередкованою ХА, у яких заходи уникання споживання тригерного продукту виявились неефективними, є небажаними або викликають серйозні обмеження якості життя пацієнта. Перед початком АСИТ обов'язковим є підтвердження діагнозу, що потребує наявності нещодавнього чіткого анамнезу виникнення гострої реакції після вживання тригерної їжі. Наявність IgE до тригерного продукту повинна бути встановлена за допомогою шкірної алергічної проби або визначення алерген-специфічних IgE. Якщо діагноз залишається сумнівним, виникає необхідність в проведенні

провокаційних проб. Початковий поріг реакції може бути використаний для встановлення ефективності АСІТ у окремих пацієнтів (блок 5).

Актуальні на сьогоднішній день дослідження включають пацієнтів, які різняться за віком та клінічними проявами [18]. Дослідження включали дітей та дітей дошкільного віку з ХА, які перенесли АСІТ без виражених побічних реакцій [23, 24]. Хоча варто прийняти до уваги той факт, що малі діти не завжди здатні повідомляти про ранні симптоми алергічних реакцій, більш того – мають високу вірогідність розвитку спонтанної толерантності, особливо до КМ, КЯ, пшениці та сої [25-31]. Тому вважається за доцільне перед початком АСІТ до вище вказаних алергенів почекати, чи не відбудеться природне набуття спонтанної толерантності [25-31]. Слушним часом для початку терапії може бути вік 4-5 років, але в будь-якому випадку рішення має прийматися індивідуально для кожного пацієнта.

АСІТ харчової алергії є технічно складною методикою, тривалою; у більшості пацієнтів при цьому відмічаються різного ступеня побічні ефекти, які переважно мають легкий характер, але не слід виключати розвиток системних реакцій, в тому числі небезпечної для життя анафілаксії. Саме тому АСІТ харчової алергії повинна проводитись лише в медичних центрах, де є професійно підготовлені до цієї процедури компетентні фахівці, повністю укомплектоване реанімаційне відділення, де власне буде проводитись терапія і може бути в екстреному порядку надана медична допомога при виникненні будь-яких ускладнень, включаючи анафілаксію (блок 6). Тільки пацієнти та сім'ї, які чітко усвідомлюють мету проведення терапії та її ризики, є мотивованими та мають високий рівень комплаєнсу, слід розглядати у якості кандидатів. Саме тому перед початком АСІТ слід розглянути та обговорити низку питань з пацієнтом та його родиною (Блок 7).

Блок 5. Діагностика ІgЕ-опосередкованої харчової алергії перед початком АСІТ

Детальна історія хвороби для встановлення теперішньої клінічної реактивності до їжі (нещодавні реакції)
Тестування на алергію (шкірні алергічні проби, з екстрактами харчових алергенів або свіжими продуктами харчування) та / або визначення специфічного IgE (sIgE) до екстракту харчових алергенів або компонентів
Провокаційні проби

Блок 6. Персонал та обладнання, необхідне для проведення АСІТ ХА

Персонал	<p>Лікар та медсестра, які мають відповідну підготовку, в т.ч. в діагностиці харчової алергії, проведенні провокаційних проб, можуть розпізнати прояви алергічних реакцій та надати медичну допомогу, включаючи випадки розвитку анафілаксії.</p> <p>Персонал повинен мати можливість забезпечити спостереження за пацієнтом протягом щонайменше 12 годин у разі виникнення несприятливих реакцій на тлі проведення АСІТ.</p> <p>Бригада анестезіологів, реаніматологів або будь-яка інша, яка може забезпечити проведення реанімаційних заходів в 5-хвилинний проміжок часу від виклику (у випадку виникнення тяжкою анафілаксії)</p>
Обладнання	<p>стетоскоп тонометр пульсоксиметр кисень спірометр, пневмотахометр ларингоскоп, трубка для інтубації, мішок Амбу дефібрилятор (знання і досвід використання) #медична функціональна тележка</p>
Медикаменти	<p>Адреналін, антигістамінні засоби (пероральні та парентеральні), інгаляційні β2-адреноміметики, глюкокортикостероїди (пероральні, парентеральні). Розчини для внутрішньовенної інфузії.</p>

Блок 7. Загальні положення перед початком АСІТ при IgE-опосередкованій харчовій алергії

Підтверджена, постійна, системна IgE-опосередкована харчова алергія
Розглянути ймовірність розвитку спонтанного розрешення специфічної ХА (наприклад, алергія на КМ та курячі яйця)
Пацієнти та їхні сім'ї повинні бути мотивовані, прихильні до терапії, здатні у разі виникнення

невідкладних станів надати собі медичну допомогу (включаючи внутрішньом'язове введення адреналіну)

Клінічні центри, в яких проводиться АСИТ, повинні мати відповідний досвід та матеріально-технічне забезпечення.

ЗАГАЛЬНІ ПРОТИПОКАЗАННЯ

Враховуючи тривалість лікування та поширеність побічних реакцій, абсолютним протипоказанням можна вважати будь-який медичний або соціальний стан, який може заважати пацієнтам звертатися до лікаря, навіть усвідомлюючи побічні ефекти та залишаючись прихильним до лікування. Неконтрольована бронхіальна астма також є абсолютним протипоказанням, оскільки це пов'язано з підвищеним ризиком небезпечних для життя системних реакцій [32]. Добре контрольована бронхіальна астма, однак, не є протипоказанням до АСИТ харчової алергії. Хоча наявність в анамнезі анафілаксії середнього та важкого ступеня до харчових продуктів може бути пов'язана з більшою частотою побічних ефектів, це не є протипоказанням; ці пацієнти потребують належної оцінки, перш ніж починати АСИТ харчової алергії, та ретельного нагляду, особливо на етапі нарощування дози. Неконтрольований, тяжкий атопічний дерматит/екзема та хронічна кропив'янка є відносними протипоказаннями, з огляду на ризик їх загострення на фоні АСИТ та тому, що вони можуть вплинути на безпечність АСИТ. Тому обидва стани мають бути контрольованими до початку АСИТ. Наявність еозинофільного езофагіту (ЕоЕ) або будь-якого іншого еозинофільного шлунково-кишкового захворювання є протипоказанням для АСИТ харчової алергії через ризик погіршення стану під час терапії [33, 34].

Дані про ризики, пов'язані з проведенням АСИТ харчової алергії при аутоімунних захворюваннях, тяжких серцево-судинних захворюваннях, мастоцитозі, або при одночасному застосуванні таких препаратів, як бета-блокатори або інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ),

недостатні. Проте ризик проведення АСИТ в інших ситуаціях був оцінений [35-39]: їх можна вважати відносними протипоказаннями, а АСИТ харчової алергії слід застосовувати з обережністю у випадках, коли клінічна перевага перевищує ризику (блок 8). Остаточне рішення про початок АСИТ повинно бути прийняте індивідуально під час обговорення з пацієнтом та/або родиною.

Блок 8. Загальні протипоказання до АСИТ харчової алергії

Абсолютні протипоказання

- Низька прихильність
- Неконтрольована або тяжка бронхіальна астма
- Активна злоякісна пухлина(и)
- Активні системні, аутоімунні захворювання
- Активні ЕоЕ або інші шлунково-кишкові еозинофільні розлади
- Початок терапії під час вагітності

Відносні протипоказання – АСИТ харчової алергії слід застосовувати індивідуально з обережністю, коли клінічні переваги перевищують потенційні ризики

- Тяжкі системні хвороби або тяжкі захворювання, наприклад серцево-судинної системи
- Системні аутоімунні захворювання в період ремісії/органоспецифічні (наприклад, тиреоїдит)
- Неконтрольований атопічний дерматит/екзема
- Хронічна кропив'янка
- Застосування Бета-блокаторів
- Застосування Інгібіторів АПФ
- Мастоцитоз

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПІДХОДІВ ДО АСИТ ПРИ IgE-ОПОСЕРЕДКОВАНІЙ ХАРЧОВІЙ АЛЕРГІЇ

Ефективність АСИТ харчової алергії повинна оцінюватися з урахуванням харчового продукту, що її спричинює, та шляху введення.

Ефективність оральної імунотерапії

У нещодавно проведеному систематичному огляді вивчали результати 23 клінічних досліджень: 18 рандомізованих контрольованих та 5 контрольованих клінічних досліджень [18]. Мета-аналіз 22 з цих досліджень, що включав 982 пацієнти, показав суттєву ефективність у пацієнтів дитячої та змішаної популяції,

яким проводили ОІТ з КМ, КЯ та арахісом, під час лікування (ВР 0,14, 95% ДІ 0,08-0,24) [18].

Було проведено 7 досліджень, що були включені до систематичного огляду [18], в яких оцінювали ефективність після закінчення лікування, але в мета-аналіз можна було включити лише 4 дослідження [8, 40-42]. Цей аналіз пропонує, але не підтверджує довгострокові переваги ОІТ (ВР 0,29, 95% ДІ 0,08-1,13) [18]. Ці 4 дослідження охоплювали пацієнтів, яким проводили ОІТ з КЯ [8, 40-42] (169 пацієнтів) і КМ [40] (25 пацієнтів), і оцінювали ефективність за допомогою пероральної проби, проведеної через 1-3 місяці після припинення ОІТ. Неможливо провести аналіз за підгрупами, за типом продукту або періодом після припинення терапії. У дослідженні з ОІТ з КЯ, опублікованому після нашого систематичного огляду [43], віддалена ефективність ОІТ з КЯ була тим кращою, чим триваліше була ОІТ; проте в дослідженні не було контрольної групи для того, щоб порівняти з природним розрішенням алергії на КЯ. У цьому дослідженні дітей лікували протягом тривалого часу (до 4 років), у той час, коли ті, що увійшли до мета-аналізу, отримували лікування протягом коротшого періоду часу. Схеми ОІТ варіювали в залежності від протоколів дослідження від прискореного режиму до повільного введення дози з або без початкового нарощування дози [18]. Не було встановлено достовірної різниці в ефективності під час лікування в залежності від застосованих продуктів: КМ, КЯ та арахісу, - а також між різними протоколами проведення; всі продемонстрували значну ефективність під час лікування [18]. Опубліковані на сьогодні дані не дозволяють визначити ідеальну схему лікування, включаючи дози та інтервали. Крім того, критерії ефективності (тобто збільшення порогу толерантності) та її оцінка були різними серед досліджень, і тому загальна ефективність не може бути встановлена.

Як висновок, ОІТ харчової алергії рекомендується дітям зі стійкою алергією на КМ, КЯ або арахіс у віці від 4 до 5 років на підставі її здатності збільшувати поріг появи клінічних реакцій при ОІТ (рівень А) (табл. 1- 3). На сьогоднішній час

не вистачає даних, щоб рекомендувати АСІТ для інших продуктів (табл. 4) та для дорослих поза клінічними дослідженнями (табл. 5).

Таблиця 1

Рекомендації з ефективності ОІТ у дітей зі стійкою алергією на коров'яче молоко

Рекомендації*	Рівень доказів	Рівень рекомендації	Сила рекомендації	Інші міркування	Основні посилання
ОІТ рекомендовано як стратегію для збільшення порогу при лікуванні дітей 4-5 років зі стійкою алергією на КМ	I	A	Сильна рекомендація, заснована на переконливих доказах з систематичного огляду та мета-аналізу [18], що включали РКД з низьким [7, 9] або невизначеним ризиком упередженості [44]	Необхідно враховувати ризик побічних реакцій. Вікові рекомендації базуються на думці експертів	Nurmatov 2017 (18); Longo 2008 (7); Rajno 2010 (9); Skripak 2008 (44)
На сьогодні не можна надати рекомендацію щодо ОІТ в якості лікування дітей зі стійкою алергією на коров'яче молоко з метою збереження ефективності після її припинення	I	B	Слабка рекомендація, оскільки наявне тільки одне невелике РКД з високим ризиком упередженості [40]	Необхідні подальші дослідження	Staden 2007 (40)

* ОІТ при алергії на харчові продукти має проводитись лише у високоспеціалізованих клінічних центрах з досвідом та можливостями безпечного її проведення.

Таблиця 2

Рекомендації щодо ефективності ОІТ у дітей з алергією на куряче яйце

Рекомендації*	Рівень доказів	Рівень рекомендації	Сила рекомендації	Інші міркування	Основні посилання
ОІТ може бути рекомендована як лікування для збільшення порогу толерантності у дітей віком від 4 до 5 років зі стійкою алергією на курячі яйця	I	B	Рекомендація помірної сили, заснована на даних про ефективність з систематичного огляду та мета-аналізу [18], що включали РКД з низьким рівнем упередженості [8, 42]. Дослідження невеликі з певною неоднорідністю результатів.	Необхідно враховувати ризик побічних реакцій. Вікові рекомендації базуються на думці експертів. Необхідні додаткові великі дослідження.	Nurmatov, 2017 [18]; Burks, 2012 [8]; Caminiti 2015 [42]
На сьогодні не можна рекомендувати ОІТ у якості лікування з метою досягнення стійкої ефективності після припинення ОІТ у дітей зі стійкою алергією на курячі яйця	I	B	Сильна рекомендація, заснована лише на одному РКД з низьким рівнем упередженості [43]	У 50% пацієнтів, що досягають стійкої толерантності за 4 роки ОІТ, вона зберігається через 4-6 тижнів після припинення ОІТ [43]. Необхідні подальші дослідження	Jones 2016 [43]

* ОІТ при алергії на харчові продукти має проводитись лише у високоспеціалізованих клінічних центрах з досвідом та можливостями безпечного її проведення.

Таблиця 3

Рекомендації щодо ефективності ОІТ у дітей зі стійкою алергією на арахіс

Рекомендації*	Рівень доказів	Рівень рекомендації	Сила рекомендації	Інші міркування	Основні посилання
ОІТ рекомендується як метод лікування з метою збільшення порога	I	A	Сильна рекомендація, заснована на послідовних доказах з систематичного огляду та мета-	Необхідно враховувати ризик побічних реакцій. Вікові рекомендації	Nurmatov 2017 [18]; Narisety 2015 [45]; Tang, 2015 [46]; Varshney

толерантності у дітей віком 4-5 років з алергією на арахіс			аналізу [18] з РКД з низьким рівнем упередженості [45-47]	базуються на думці експертів.	2011 [47]
На сьогодні ОІТ не можна рекомендувати як метод лікування з метою досягнення стійкої ефективності після припинення терапії у дітей з алергією на арахіс	I	B	Сильна рекомендація на основі двох РКД з низьким рівнем упередженості [23, 45]	Суперечливі результати дослідження. Необхідні подальші дослідження.	Vickery 2017 [23], Narisety 2014 [45]

* ОІТ при алергії на харчові продукти має проводитись лише у високоспеціалізованих клінічних центрах з досвідом та можливостями безпечного її проведення.

Таблиця 4

Рекомендації щодо ефективності ОІТ у дітей з постійною алергією на інші продукти харчування

Рекомендації*	Рівень доказів	Рівень рекомендації	Сила рекомендації	Інші міркування	Основні посилання
На сьогодні не можна рекомендувати ОІТ як метод лікування з метою збільшення порогу толерантності при лікуванні дітей з алергією на інші продукти (наприклад, рибу, пшеницю, персик)	II	B	Слабка рекомендація, заснована на декількох випадках, зареєстрованих в одному РКД з високим рівнем упередженості [48] та двох клінічних контрольованих дослідженнях з помірним рівнем упередженості [49, 50]	Необхідно враховувати ризик побічних реакцій	Patriarca, 1998 [48], Patriarca, 2003 [49]; Patriarca, 2007 [50]

* ОІТ при алергії на харчові продукти має проводитись лише у високоспеціалізованих клінічних центрах з досвідом та можливостями безпечного її проведення.

Ефективність сублінгвальної імунотерапії

Існує кілька опублікованих досліджень, які оцінювали ефективність СЛІТ. Проведений нещодавно мета-аналіз включав чотири плацебо-контрольованих РКД та одне ККД для оцінки ефективності СЛІТ під час терапії [18]. Загальна кількість пацієнтів, що перебувала на лікуванні, була обмеженою (n=189), а харчові алергени охоплювали арахіс [12, 52], фундук [11], персик [53] у РКД та різні продукти в ККД [50] (BP=0,26, 95% ДІ 0,10-0,64). В цілому, СЛІТ показала суттєві переваги для пацієнтів щодо десенсибілізації [18], однак у жодному з досліджень, включених до систематичного огляду, не оцінювали ефективність після припинення лікування. Проте у відкритому спостереженні за результатами досліджень із СЛІТ з арахісом у дітей та дорослих було виявлено, що лише 11% пацієнтів досягли толерантності через 4-6 тижнів після відміни СЛІТ, на якій перебували протягом 3 років [54].

Таблиця 5

Рекомендації щодо ефективності ОІТ у дорослих зі стійкою харчовою алергією

Продукти	Рекомендації	Рівень доказів	Рівень рекомендації	Сила рекомендації	Інші міркування	Основні посилання
Коров'яче молоко	Не можна зробити жодної рекомендації щодо ОІТ як стратегії лікування дорослих зі стійкою алергією на коров'яче молоко	V	D	Немає рекомендацій через недостатність доказів		
Куряче яйце	Не можна зробити жодної рекомендації щодо ОІТ як стратегії лікування дорослих зі стійкою алергією на	V	D	Немає рекомендацій через недостатність доказів		

	курячі яйця					
Арахіс	Не можна зробити жодної рекомендації щодо ОІТ як стратегії лікування дорослих з алергією на арахіс	II	B	Слабка рекомендація, оскільки тільки одне контрольоване клінічне дослідження включало змішану популяцію [51]. Немає рекомендацій через недостатність доказів		Syed 2014 [51]
Інші	Не можна зробити жодної рекомендації щодо ОІТ як стратегії лікування дорослих з алергією на інші продукти (наприклад, рибу, пшеницю, персик)	V	D	Немає рекомендацій через недостатність доказів		

Порівняльне дослідження ОІТ та СЛІТ

У двох дослідженнях порівнювали ефективність ОІТ та СЛІТ: перше було зосереджено на алергії на КМ [55], а друге – на арахіс [45]. У першому дослідженні 30 дітей з алергією на КМ було рандомізовано на дві групи: першій проводили виключно СЛІТ, а другій – СЛІТ з подальшим переходом на ОІТ. Це дослідження показало, що проведення ОІТ після СЛІТ було більш ефективним для десенсибілізації і подальшої толерантності до КМ після шести тижнів терапії, ніж тільки СЛІТ [55]. Друге дослідження було подвійним сліпим дослідженням, у якому 21 дитину з алергією на арахіс було рандомізовано на групи для отримання або активної ОІТ + плацебо СЛІТ або активної СЛІТ + плацебо ОІТ. Як і в дослідженні з КМ, ОІТ виявилася набагато ефективнішою, ніж СЛІТ у лікуванні

алергії на арахіс, оскільки збільшення порогу було значно кращим у групі, яка приймала активну ОІТ під час лікування [45]. Можна заключити, що ОІТ є кращим терапевтичним вибором, ніж СЛІТ, однак вона пов'язана зі значно більшою частотою розвитку побічних реакцій. На сьогодні ми не можемо рекомендувати СЛІТ для лікування харчової алергії через її обмежену ефективність.

Дослідження інших шляхів проведення АСІТ

АІТ з немодифікованими алергенами в даний час досліджується для лікування алергії на арахіс та КМ. Результати ефективності одного плацебо-контрольованого РКД з проведенням АІТ з арахісом у 74 пацієнтів віком від 4 до 25 років показали збільшення порогу толерантності під час терапії. Цей ефект був вищим у пацієнтів молодше 11 років [17]. Крім того, також розробляється підшкірна АСІТ (ПАІТ) з модифікованими алергенами [14-16]. В даний час проводяться два клінічних дослідження з ПАІТ : в одному застосовують хімічно модифікований екстракт арахісу [14], а в іншому гіпоалергенний рекомбінантний парвальбумін при алергії на рибу [16]. І, нарешті, було проведено дослідження І фази з модифікованими алергенами арахісу, що вводяться ректально, але спостерігали значні побічні ефекти, що призвело до дострокового припинення дослідження [56]. На сьогодні ми не можемо рекомендувати ПАІТ та епікутанну АСІТ для харчової алергії.

БЕЗПЕЧНІСТЬ АСІТ

Окрім ефективності, безпечність є важливою для будь-якого лікування. При АСІТ безпека є особливо важливою, оскільки потенційні побічні ефекти розвиваються негайно, є ІgЕ-індукованими харчовими реакціями, які можуть призвести до анафілаксії. Побічні реакції були описані у дослідженнях, що увійшли в систематичний огляд [18]. Неоднорідність у формах звітування зменшила кількість досліджень, які можна було розглянути в мета-аналізі. Незважаючи на це, було показано, що пацієнти, які отримували активні

препарати, мали значно більше реакцій, як системних, так і місцевих, ніж ті, хто отримував плацебо [18]. Рекомендації з безпеки АСИТ наведені в таблиці 6.

Оральна імуноterapia

ОІТ з харчовими продуктами пов'язана з великою кількістю місцевих реакцій. Це, як правило, свербіж в ротоглотці, перироральний висип та легкий біль у животі, і вони можуть непокоїти пацієнтів, якщо повторюються. Місцеві реакції можуть прогресувати до більш тяжких системних реакцій, але їх спостерігають у меншості пацієнтів. Частоту системних реакцій в 5 дослідженнях та локальних реакцій в 7 дослідженнях було оцінено в мета-аналізі. Пацієнти, які отримували активне лікування, мали більш високий ризик системних реакцій, ніж пацієнти групи плацебо (ВР відсутності системної реакції в контрольних групах: 1,16; 95% ДІ 1,03-1,30) [18]. ОІТ також асоціювалася з підвищеним ризиком місцевих реакцій (ВР відсутності місцевої реакції в контрольних групах: 2,14, 95% ДІ 1,47-3,12) [18]. У мета-аналізі не було повідомлень про смертельні випадки [18]. Тому пацієнтам рекомендується ретельно контролювати місцеві та системні алергічні реакції при АСИТ харчової алергії, особливо під час етапу нарощування дози (клас А).

Приєм натщесерце, нерегулярний прийом, фізичне навантаження, інфекційні захворювання, застосування ліків, менструації та субоптимальний контроль бронхіальної астми чи алергічного риніту можуть збільшити ризик реакції [59-63], особливо під час підтримуючого етапу ОІТ, коли пацієнти продовжують лікування вдома. Незважаючи на те, що побічні реакції спостерігалися й у випадках відсутності цих кофакторів, пацієнти повинні бути проінформовані та проінструктовані, як модифікувати АСИТ у таких ситуаціях (таблиця 9 і 10). Рекомендується проводити ретельну оцінку та пояснювати пацієнту та/або батькам про ризик реакції під час АСИТ харчової алергії, перед початком АСИТ (клас С) (табл. 6).

Рекомендації щодо безпеки АСІТ харчової алергії

Рекомендація	Рівень доказів	Рівень рекомендації	Сила рекомендації	Інші міркування	Основні посилання
Рекомендується проводити ретельний моніторинг пацієнтів на предмет виникнення місцевих та системних алергічних реакцій під час АСІТ харчової алергії, особливо на етапі нарощування дози при ОІТ	I	A	Сильна рекомендація на основі систематичного огляду та мета-аналізу [18], включаючи РКД з низьким ризиком упередженості [9, 42]		Nurmatov, 2017 [18]; Rajno 2010 [9]; Caminiti 2015 [42]
Рекомендується проводити моніторинг за появою симптомів еозинофільного езофагіту, який може маніфестувати під час ОІТ харчової алергії	I	B	Рекомендація середньої сили на основі систематичного огляду [33], що включав одне РКД та звіти про випадки захворювання		Lucendo 2014 [33]
Перед початком АІСТ рекомендується уважно оцінити та пояснити пацієнту та його батькам про ризик побічної реакції під час АСІТ харчової алергії.	V	D	Рекомендація середньої сили, заснована на ризиках, визначених експертами РКД при низькому [7] та нечіткому ризику упередженості [40]		Longo 2008 [7]; Skripak 2008 [44]
Ретельна оцінка рівнів специфічного IgE, шкірної алергічної проби та компенсації супутньої бронхіальної астми	IV	C	Слабка рекомендація, заснована на думці експертів та даних послідовних спостережень [57-61]	Окремі індивідуальні фактори тяжких реакцій все ще необхідно визначити	Vazquez-Ortiz, 2013 [57]; Vazquez-Ortiz, 2014 [58]; Martínez-Botas [59]; Varshney

<p>рекомендується перед початком АСІТ харчової алергії, оскільки високий рівень специфічного IgE, реактивна шкірна алергічна проба та бронхіальна астма були визнані факторами ризику розвитку побічних ефектів</p>							<p>2009 [60]; Narisety 2009 [61]</p>	
---	--	--	--	--	--	--	--	--

Крім того, ретельна оцінка рівнів специфічного IgE, шкірної алергічної проби та компенсація супутньої бронхіальної астми рекомендується перед початком АСІТ харчової алергії, оскільки високий рівень специфічного IgE, позитивна шкірна алергічна проба та бронхіальна астма були визнані факторами ризику розвитку побічних ефектів (клас В) (табл. 6).

Корекція дози проводиться відповідно до тяжкості алергічних реакцій. При реакціях легкого ступеню дози можуть залишатися незмінними відповідно до протоколу. При повторних реакціях помірного ступеню, особливо якщо вони непокоять пацієнта, наростання дози може бути зупинене, або навіть дози можуть бути зменшені. При системних реакціях дози, як правило, зменшують, хоча не встановлено, чи є необхідність у зниженні дози для всіх пацієнтів, особливо коли реакція розвивається лише за наявності несприятливих кофакторів.

У пацієнтів із системними реакціями можуть розглядатися індивідуальні схеми з більш тривалими та повільними етапами нарощування дози та премедикацією (антигістамінні або омалізумаб) [58]. Ми пропонуємо індивідуальний підбір дози та ретельний моніторинг будь-якого супутнього стану. Компенсація будь-яких супутніх алергічних захворювань, особливо бронхіальної астми, має бути оптимальною. Безпечність повинна залишатися пріоритетом.

Блок 9. Резюме з проведення АСІТ

- Надання індивідуальної схеми, чітко написаної простою немедичною

мовою. Вона має включати в себе особисті дані (ім'я, адреса, контактні дані батьків, опікунів, близьких родичів і сімейного лікаря).

- Копія схеми повинна зберігатись пацієнтами або його/її батьками та сімейним лікарем.

- Чітко визначити харчовий алерген, що підлягає введенню під час АСИТ харчової алергії.

- Чітко пояснити, що нарощування дози харчового алергену має проводитися у спеціалізованому медичному закладі, обладнаним належним чином для лікування потенційно тяжких алергічних реакцій, під ретельним медичним наглядом.

- Ризик реакції, спричиненої АСИТ харчової алергії, слід пояснити пацієнту та його батькам перед початком АСИТ харчової алергії.

- Забезпечення медикаментами для невідкладної допомоги, копії плану дій при виникненні реакцій та автоін'єктором з адреналіном для лікування анафілаксії.

Блок 10. Практичні рекомендації для пацієнтів

- Приймайте дозу щодня
- Не приймайте дозу натщесерце
- Не лягайте спати протягом години після прийому дози
- Не займайтеся спортом протягом 2-3 годин після прийому дози
- Зменшуйте дозу або утримайтеся від її прийому при інфекційних захворюваннях, загостреннях бронхіальної астми, захворюваннях шлунково-кишкового тракту або менструації.

Сублінгвальна імунотерапія

СЛІТ асоціюється з меншим ризиком значних побічних явищ у порівнянні з ОІТ. У проведених РКД при СЛІТ [11, 12, 52-54] системні реакції були рідкісними (<0,5-2,3% від усіх дозувань) і, як правило, були легкими та не відрізнялися від тих, що спостерігались у пацієнтів групи плацебо. Мета-аналіз двох досліджень СЛІТ [11, 53] не показав достовірно більшого ризику системних реакцій у групі, що приймала активний засіб (ВР відсутності системної реакції в контрольній групі: 0,98, 95% ДІ 0,85-1,14) [18]. Найбільш поширеними несприятливими ефектами при дослідженні СЛІТ були незначні місцеві реакції в ротоглотці (у 7-40% пацієнтів), які можна спостерігати як під час етапу нарощування дози, так і

під час підтримуючого етапу. Мета-аналіз місцевих реакцій при СЛІТ не може бути здійснений через різні форми їх реєстрації в різних дослідженнях.

ПАІТ і Епікутанна АІТ

Досвід застосування ПАІТ з використанням водного екстракту алергенів з арахісу обмежений, головним чином через велику кількість тяжких побічних ефектів (включаючи тяжку анафілаксію) [64, 65]. В даний час дослідження ПАІТ проводяться з гіпоалергенним рекомбінантним парвальбуміном та хімічно модифікованим екстрактом арахісу. Ці модифіковані алергени знижують алергенність, але їх профілі безпеки ще не встановлені [14-16].

В одному РКД II фази з епікутанною АІТ з алергеном арахісу передбачається сприятливий профіль безпеки [17]. Хоча реакції на місці аплікації спостерігалися у більше ніж 90% пацієнтів із активним лікуванням, більшість з них були легкого ступеня. Реакції, не пов'язані з місцем аплікації, спостерігалися менше ніж у 20% пацієнтів, були також легкими та відповідали на лікування пероральними антигістамінними або топічними кортикостероїдами. Жодна реакція не потребувала застосування адреналіну.

Лікувальні заклади для проведення АСІТ харчової алергії

АСІТ харчової алергії слід проводити лише в такому лікувальному закладі, де є можливість лікувати хворих з будь-якими проявами харчової алергії, включаючи анафілаксію, що загрожує життю (блок 6 і таблиця 6). Зокрема, початок терапії та етап нарощування дози вимагає наявності персоналу, кваліфікованого для лікування анафілаксії. Дози, що добре переносилися в умовах лікувального закладу, пацієнти потім приймають вдома. Пацієнтам потрібні чіткі вказівки щодо виявлення проявів алергічної реакції та відповідного самолікування. Вони також повинні мати відповідні ліки, включаючи автоін'єктор з адреналіном. Кожне збільшення дози необхідно проводити у відповідному спеціалізованому лікувальному закладі, і якщо реакцій не спостерігають, то такі дози можна згодом приймати вдома.

Коли відмінити АСІТ після розвитку побічних реакцій?

При повторних місцевих та/або системних побічних ефектах, відміну АСІТ необхідно обговорити з пацієнтом та/або батьками.

Довгострокова безпечність

Довгострокову безпечність не розглядають у процесі досліджень; адже вони переважно зосереджуються на ефективності та короткостроковій безпечності. Повідомлялося про розвиток ЕоЕ після ОІТ [33, 34, 62, 66]. У систематичному огляді маніфестація ЕоЕ була описана у 2,7% (95% ДІ 1,7-4,0). Всі аналізовані дослідження були ретроспективними з високим рівнем упередженості, що було визначено під час аналізу [33]. Тому рекомендується проводити моніторинг пацієнтів із симптомами ЕоЕ, що може маніфестувати під час проведення ОІТ харчової алергії (клас А).

АЛЕРГЕН АСОЦІЙОВАНІ ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ АСІТ

У систематичному огляді з АСІТ харчової алергії більшість досліджень були зосереджені на КМ (n=16), КЯ (n=11) та арахісі (n=7), а лише у 1-3 дослідженнях розглядалися інші продукти [18]. АСІТ з КМ, КЯ та арахісом мали аналогічну ефективність з точки зору десенсибілізації з ВР 0,12 (95% ДІ 0,06-0,25), 0,22 (0,11-0,45) та 0,11 (0,04-0,31), відповідно. Звертає увагу, що в цьому об'єднаному аналізі більшість досліджень проводилися з ОІТ і декілька зі СЛІТ, а продукти також відрізнялися (наприклад, арахісове борошно для ОІТ проти екстракту арахісу для СЛІТ).

Сім досліджень з різними продуктами харчування (3 з КМ, 1 з КЯ, 1 з арахісом, 1 з персиком і 1 з фундуком, з яких останні два проводилися як СЛІТ, а решта 5 як ОІТ) можна об'єднати для аналізу щодо появи системних реакцій. Підвищений ризик системних реакцій спостерігався при ОІТ, однак неможливо провести порівняльний аналіз підгруп за типами алергенів [18]. Встановлено, що молоко асоціюється з більшою частотою виникнення місцевих реакцій, ніж яйце,

хоча між ними не виявлено статистично достовірної різниці (молоко 2,70, 1,33, 5,47; яйце 1,55, 1,09, 2,22) [18]. Як висновок, можна заключити, що немає ніяких доказів того, що на ефективність та безпечність впливає тип і характер харчового алергену, який використовується для АСИТ.

ФАКТОРИ З БОКУ ПАЦІЄНТА, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ АСИТ

Різні фактори з боку пацієнта впливають на результати АСИТ харчової алергії, як з точки зору ефективності, так і безпечності. Щодо віку пацієнта, систематичний огляд та мета-аналіз показали, що АСИТ харчової алергії є ефективною для лікування харчової алергії, опосередкованої IgE, на ряд продуктів у дітей та змішаній популяції. Досі незрозуміло, чи АСИТ є ефективною серед дорослих. Немає досліджень з ОІТ, що проводилися виключно в дорослій популяції, а в тих дослідженнях, що проводилися зі змішаними популяціями (тобто як діти, так і дорослі), ефективність не аналізували окремо за віком [18]. Єдині дослідження з дорослою популяцією використовували СЛІТ з фундуком та персиком і показали збільшення порогу толерантності після лікування [11, 53].

У системному огляді та мета-аналізі з АСИТ харчової алергії не було достатніх даних для аналізу впливу інших факторів пацієнта, таких як кількість продуктів, що спричинюють алергічну реакцію, наявність супутньої бронхіальної астми чи інших тяжких алергічних захворювань, на результати АСИТ харчової алергії [18]. Деякі дослідження показали, що у пацієнтів з високими рівнями специфічного IgE, нижчими порогоми продукту/вищою тяжкістю та з супутньою бронхіальною астмою ризик побічних явищ вищий [57, 58, 62]. Аналогічно в деяких дослідженнях було встановлено, що менший розмір реакції на шкірну алергічну пробу і нижчий рівень алерген-специфічного IgE асоціюються з вищою вірогідністю досягнення десенсибілізації та толерантності [67, 68]. Проте в інших дослідженнях не виявлено суттєвої кореляції між результатом до терапії шкірної алергічної проби/рівнем алерген-специфічного IgE та ефективністю лікування [45, 52], а в деяких дослідженнях були включені діти з тяжкими харчовими алергіями

або анафілаксією з підвищеним рівнем алерген-специфічного IgE, яким успішно проводили АСІТ харчової алергії [7, 9]. Два дослідження, проведені у дітей з алергією на КМ, показали, що розпізнавання специфічним IgE пептидів КМ є біомаркерами, які прогнозують безпечність та ефективність АСІТ з КМ [54, 61].

ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО АСІТ

Прихильність до лікування має вирішальне значення для забезпечення ефективності та безпечності АСІТ харчової алергії. Враховуючи, що АСІТ харчової алергії потребує багато часу та потенційно обтяжується побічними ефектами, пацієнти та їхні сім'ї повинні бути надзвичайно прихильними, надійними та відданими режиму лікування, який може тривати довго. З огляду на це, погане дотримання режиму лікування є абсолютним протипоказанням (блок 8). Чітке та детальне пояснення процедури проведення АСІТ харчової алергії (тобто схеми нарощування дози, лікувальних закладів), відповідних результатів та ризиків побічних ефектів, а також отримання інформації про думку пацієнтів та/або батьків є необхідними умовами для початку лікування. Пацієнтів та їхні сім'ї необхідно підтримувати під час лікування. Поінформована згода повинна бути підписана пацієнтами (при необхідності) та їх батьками.

РЕЗЮМЕ, НЕДОЛІКИ ДОКАЗІВ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ

АСІТ харчової алергії являє собою активне лікування харчової алергії, опосередкованої IgE, замість стратегії уникнення і застосування лікарських засобів на вимогу. Зазвичай ведення харчової алергії потребує змін у харчуванні з серйозними наслідками для якості життя, потенційним ризиком недостатності нутрієнтів, особливо у дітей, та тяжких побічних реакцій у разі випадкового вживання продукту. Систематичний огляд та мета-аналіз з АСІТ харчової алергії [18] чітко продемонстрували, що АСІТ харчової алергії ефективно знижує ймовірність реакції на продукти харчування під час прийому терапії. У педіатричній популяції з харчовою алергією на КМ і арахіс дані свідчать, що ОІТ є ефективнішою, ніж СЛІТ [45, 55]. Існує підвищений ризик місцевих

(найчастіших) реакцій на ОІТ та СЛІТ, але тільки ОІТ продемонструвала значно більший ризик системних реакцій. Через тривалість лікування та безпечність пацієнти та їхні родини повинні бути надзвичайно прихильними, надійними та відданими лікуванню. АСІТ харчової алергії може покращити показники якості життя, особливо в тому, що стосується соціальних обмежень, ризику випадкового вживання продукту та тривожності з цього приводу, хоча необхідні подальші дослідження [5]. У багатьох дітей із алергією на КМ або КЯ толерантність розвивається спонтанно. З цієї причини, для багатьох пацієнтів і сімей, уникнення вживання алергену, очікуючи спонтанного одужання, може бути кращим варіантом, ніж АСІТ харчової алергії. Таким чином, АСІТ харчової алергії не може бути рекомендована для рутинного застосування, але повинна застосовуватися лише серед ретельно відібраних пацієнтів в умовах спеціалізованого стаціонару кваліфікованим персоналом (блок 9 і 10).

На сьогодні ще існує багато недоліків щодо доказовості АСІТ харчової алергії, які потрібно усунути (табл. 7). Тривалість АСІТ харчової алергії може значно обтяжувати пацієнтів та їхні сім'ї. Після завершення терапії пацієнтам часто доводиться продовжувати споживати алерген для продовження періоду толерантності. Можливо, легше досягти ефективності після припинення терапії (наприклад, толерантності або відсутності реакції) на алергени, реакції на які, як правило, проходять з віком (наприклад, КМ та КЯ) у порівнянні з іншими алергенами (такими як арахіс), де після припинення терапії, можливо, буде необхідність у продовженні прийому алергену протягом життя. Крім того, переносимість КМ, досягнута під час лікування, можна підтримувати прийомом алергену двічі на тиждень. Ми чекаємо результатів подальших досліджень з довготривалої ефективності після припинення терапії, щоб оцінити, наскільки подібна схема буде ефективною для інших продуктів харчування [69].

Таблиця 7

Недоліки доказів з АСІТ харчової алергії

Недоліки	Шляхи усунення	Пріоритетність
----------	----------------	----------------

Стандартизовані продукти	Співпраця між клінічними дослідниками та виробниками	Висока
Встановлені перевірені схеми з оптимальним дозуванням та тривалістю терапії	Аналіз існуючих даних Нові обсерваційні та контрольовані дослідження Обговорення консенсусу	Висока
Лікування пацієнтів зі стійкою алергією на кілька продуктів харчування	Аналіз існуючих даних Нові обсерваційні та контрольовані дослідження Обговорення консенсусу	Висока
Визначення клінічно значущих критеріїв ефективності	Аналіз існуючих даних Нові обсерваційні та контрольовані дослідження Обговорення консенсусу з пацієнтами, клініцистами та виробниками Розробка та перевірка значущих критеріїв	Висока
Збереження ефективності після припинення АСИТ харчової алергії	Аналіз існуючих даних Нові обсерваційні та контрольовані дослідження Розробка та перевірка значущих критеріїв	Висока
Безпечність АСИТ харчової алергії під час етапу нарощування дози та підтримуючого етапу	Аналіз існуючих даних Створення стандартизованого Європейського реєстру системних несприятливих реакцій Нові обсерваційні та контрольовані дослідження	Висока
Вплив на якість життя (результати, пов'язані з пацієнтом)	Розробка та перевірка значущих критеріїв Нові обсерваційні та контрольовані дослідження	Висока
Економічна ефективність	Нові обсерваційні та контрольовані дослідження	Висока
Розширене розуміння механізмів дії	Спільні дослідження з використанням біологічних зразків пацієнтів, яким проводили лікування. Нові обсерваційні та контрольовані дослідження	Висока
Визначення маркерів відповіді	Аналіз існуючих даних та біологічних зразків Нові контрольовані випробування	Висока
Визначення найбільш оптимальних кандидатів для лікування (персоналізована допомога)	Аналіз існуючих даних та біологічних зразків Нові контрольовані випробування	Висока
Застосування алгоритму "Точна медицина" для індивідуального лікування	Аналіз існуючих даних Обговорення консенсусу	Середня
Стандартизована термінологія	Обговорення консенсусу	Середня

відповідно до клінічних потреб, нових розроблених методів лікування та механізмів		
Роль різних шляхів проведення АСИТ	Рандомізовані контрольовані дослідження	Середня
Вплив супутнього застосування анти-IgE на безпеку, ефективність та тривалість терапії	Аналіз існуючих даних Нові контрольовані дослідження	Середня
Вплив супутнього застосування пробіотиків на безпеку, ефективність та тривалість терапії	Контрольовані дослідження	Низька

Якість препаратів, що містять алергени, має вирішальне значення для діагностики та лікування. Необхідно використовувати стандартні препарати алергену зі встановленими властивостями та терміном зберігання. На сьогодні алергени, що містять харчовий білок, а також препарати, підготовлені фармацевтичними компаніями або аптеками, недоступні в якості стандартизованих продуктів. Властивості алергенів у таких продуктах мають бути добре вивченими, оскільки відомо, що різні форми продукту можуть створювати різне навантаження алергеном. Як бактеріологічне навантаження, так і біологічна активність цих продуктів залишаються невивченими. Тому використання свіжого матеріалу або натуральної їжі для АСИТ харчової алергії є доцільним з метою досягнення десенсибілізації. Різні організаційні та клінічні особливості, включаючи медичну допомогу, групи пацієнтів, виробники продуктів, що містять алергени, необхідно враховувати у процесі створення нових стандартизованих алергенних препаратів для активного лікування харчової алергії.

Розробляються нові терапевтичні підходи для покращення АСИТ харчової алергії, переважна більшість з них знаходяться на стадії доклінічних або ранніх клінічних досліджень. Зокрема, спільне введення людських моноклональних антитіл анти-IgE (омалізумабу), судячи з усього, помітно зменшує побічні реакції, зумовлені ОІТ у порівнянні з плацебо [70-72]. Крім того, оскільки бактерії є сильними стимуляторами Th1-імунних реакцій, модифіковані продукти бактерій досліджуються в якості ад'ювантів для АСИТ харчової алергії [46].

Проведені клінічні дослідження, присвячені АСИТ харчової алергії, мають певні обмеження, основним з яких є неоднорідність протоколів дослідження в різних центрах. Залишається незрозумілим, яка тривалість і частота прийому алергену потрібна для підтримки десенсибілізації. Крім того, бракує критеріїв оцінки та діагностики досягнення стійкої толерантності. У клінічних дослідженнях АСИТ та в клінічній практиці безпечність має першочергове значення: стандартизуються стратегії підвищення безпеки протягом етапу нарощування дози або підтримуючого етапу. Ці ключові питаннями є обов'язковими для використання ОІТ/СЛІТ за межами дослідницьких або спеціалізованих клінічних центрів.

АСИТ харчової алергії слід застосовувати пацієнтам з постійною харчовою алергією (блок 11). У багатьох хворих як ефективність з досягненням десенсибілізації, так і зниження ризику тяжкої алергічної реакції шляхом випадкового вживання алергену вдома або в громадському місці переважають над потенційними недоліками АСИТ, а саме розвитком побічних ефектів. Враховуючи наявні дані, можна зробити висновок, що на сьогодні не вирішено питання, яким шляхом краще проводити АСИТ харчової алергії, що потребує проведення більш продуманих клінічних досліджень АСИТ.

Блок 11. Ключові положення

- АСИТ харчової алергії слід розглянути для дітей віком від 4 до 5 років з наявністю клінічних ознак, що свідчать про стійку опосередковану IgE харчову алергію до коров'ячого молока (рівень А), курячого яйця (рівень В) або арахісу (рівень А), та сенсibiliзацією IgE до відповідного тригерного алергену.
- У більшості дітей з харчовою алергією на молоко та яйце з часом розвивається спонтанна толерантність. Для цих пацієнтів найкращою стратегією перед початком проведення АСИТ харчової алергії є очікування толерантності.
- Серед шляхів проведення АСИТ харчової алергії, ОІТ забезпечує кращу ефективність, ніж СЛІТ; однак ОІТ пов'язана з більш високою частотою побічних явищ у порівнянні зі СЛІТ; несприятливі ефекти можуть виникати або під час етапу нарощування, або на підтримуючому етапі, але більшість із них є нетяжкими.
- На сьогодні для ОІТ доцільно використовувати свіжі або натуральні харчові продукти.

- Основними протипоказаннями є: погана прихильність; неконтрольована або тяжка бронхіальна астма, активні системні аутоімунні захворювання; активна злоякісна пухлина; еозинофільний езофагіт. Необхідно ретельно розглянути переваги та ризики при активному тяжкому atopічному дерматиті, хронічній кропив'янці, серцево-судинних захворюваннях, прийомі бета-блокаторів або інгібіторів АПФ.
- АСИТ харчової алергії має здійснювати компетентний персонал, який має негайний доступ до реанімаційного обладнання та надання допомоги хворим з анафілаксією.
- Початкова доза АСИТ харчової алергії та кожне збільшення дози протягом етапу нарощування мають здійснюватися в умовах лікувального закладу.

Список використаних джерел

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A *et al.* Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
2. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:318- 323.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C *et al.* EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-1025.
4. Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet* 1908; 1:716.
5. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S *et al.* Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1297-1304.
6. Lee JH, Kim WS, Kim H, Hahn YS. Increased cow's milk protein-specific IgG4 levels after oral desensitization in 7- to 12-month-old infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:523-528.
7. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L *et al.* Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-347.
8. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW *et al.* Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233- 243.

9. Pajno G, Caminiti L, Ruggeri R de Luca R, Vita D, La Rosa M *et al.* Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized singleblind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:376-381.
10. Santos AF, Douiri A, Bécares N, Wu SY, Stephens A, Radulovic S *et al.* Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:645-652.
11. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R *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;116:1073-1079.
12. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W *et al.* Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:640-646.e1.
13. Bégin R, Schulze J, Baron U, Olek S, Bauer RN, Passerini L *et al.* Human in vitro induced T regulatory cells and memory T cells share common demethylation of specific FOXP3 promoter region. *Clin Transl Allergy* 2015 20;5:35.
14. Bindslev-Jensen C, van Twuijver E, Boot JD, de Kam PJ, Opstelten DJE, van Ree R *et al.* Peanut specific immunoglobulin levels following SCIT-treatment with a chemically modified , aluminum hydroxide adsorbed peanut extract (HAL-MPE1) in peanut allergic patients. Abstract n.312. EAACI Congress, Vienna 2016.
15. Zuidmeer-Jongean L, Fernandez-Rivas M, Poulsen LK, Neubauer A, Asturias J, Blom L *et al.* FAST: towards safe and effective subcutaneous immunotherapy for of persistent life-threatening food allergies. *Clin Transl Allergy* 2012;2:5.
16. Zuidmeer-Jongean L, Huber H, Swoboda I, Rigby N, Versteeg S, Jensen BM *et al.* Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first in man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166:41-51.
17. Jones SM, Sicherer SH, Burks W, Leung DYM, Lindblad RW, Dawson P *et al.* Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1242-1252.

18. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez- Rivas M, Muraro A *et al.* Allergen immunotherapy for IgE- mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1133-1147.
19. Pajno GB, Cox L, Caminiti L, Ramistella V, Crisafulli G. Oral Immunotherapy for Treatment of Immunoglobulin E-Mediated Food Allergy: The Transition to Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014;27: 42-50.
20. Agree Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J* 2010;182:E839-E842.
22. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. 2013. [http:// www cebm net/index.aspx?o=1025](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025). Last accessed 25 March 2013.
23. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI *et al.* Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:173-181.
24. Barbi E, Longo G, Berti I, Neri E, Saccari A, Rubert L *et al.* Adverse effects during specific oral tolerance induction: in-hospital “rush” phase. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:18-25.
25. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow’s milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:869-875.
26. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow’s milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-1177.
27. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DA *et al.* The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:805-812.
28. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, MartinEsteban M. Prediction of

- tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:304-309.
29. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM *et al.* The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133: 492-499.
30. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:410-415.
31. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 683-686.
32. Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2014;111:12-22.
33. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624-629.
34. Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Martinez-Gómez MJ, Ibanez MD. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1155-1157.
35. Rodriguez Del Rio P, Pitsios C, Tsoumani M, Pfaar O, Paraskevopoulos G, Gawlik R *et al.* Physicians' experience and opinion on contraindications to allergen immunotherapy: The CONSIT survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:621-628.e1.
36. Larenas-Linnemann DES, Hauswirth DW, Calabria CW, Sher LD, Rank MA. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology membership experience with allergen immunotherapy safety in patients with specific medical conditions. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:e112-e122.
37. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrom SJ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:413-419.
38. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm G *et al.* Clinical



Contraindications to Allergen Immunotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2015; 70:897-909.

39. Wohrl S, Kinaciyan T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB. Malignancy and Specific Allergen Immunotherapy: The results of a Case Series. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:313- 319.

40. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-1269.

41. Escudero C, del Rio PR, Sanchez-Garcia S, Perez-Rangel I, Perez-Farinos N, Garcia-Fernandez C *et al.* Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg- allergic children. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1833-1843.

42. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G *et al.* Oral immunotherapy for egg allergy: a double blind placebo controlled study, with postdesensitization followup. *J Allergy Clin Immunol Practice* 2015;70:99.

43. Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA *et al.* Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1117-1127.

44. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG *et al.* A randomized, double-blind, placebocontrolled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154-1160.

45. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, Wood RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1275-1282. e1-6.

46. Tang MLK, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL *et al.* Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:737-744.

47. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P *et al.* A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and

modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:654-660.

48. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998;45:52-58.

49. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T *et al.* Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459-465.

50. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, de Pasquale T, Lombardo C *et al.* Oral specific desensitization in food- allergic children. *Dig Dis Sci* 2007;52:1662-1672.

51. Syed A, Garcia MA, Lyu SC, Bucayu R, Kohli A, Ishida S *et al.* Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:500-510.

52. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM *et al.* Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:119- 127.

53. Fernandez-Rivas M, Fernandez SG, Nadal JA, de Durana M, Garcia BE, Gonzalez-Mancebo E *et al.* Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009;64:876-883.

54. Burks AW, Wood RA, Jones SM, Sicherer SH, Fleischer DM, Scurlock AM *et al.* Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1240-8.e1-3.

55. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S *et al.* The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448-55, 455. e1-5.

56. Wood RA, Sicherer SH, Burks AW, Grishin A, Henning AK, Lindblad R *et al.* A phase 1 study of heat/phenol-killed, E. coli-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy. *Allergy* 2013;68:803-808.

57. Vazquez-Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Alsina L, Garcia-Paba MB, Piquer-Gibert M,

- Giner-Munoz MT *et al.* Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clin Exp Allergy* 2013;43:92102.
58. Vazquez Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Piquer Gibert M, Dominguez Sanchez O, Machinena A, Martin- Mateos M *et al.* Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014;44:130-141.
59. Martfnez-Botas J, Rodrfiguez-Álvarez M, Cerecedo I, Vlaicu C, Dieguez MC, Gomez-Coronado D *et al.* Identification of novel peptide biomarkers to predict safety and efficacy of cow's milk oral immunotherapy by peptide microarray. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1071-1084.
60. Varshney P, Steele PH, Vickery BP, Bird JA, Thyagarajan A, Scurlock AM *et al.* Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1351-1352.
61. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW *et al.* Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:610-612.
62. Pajno GB, Caminiti L, Chiera F, Crisafulli G, Salzano G, Arasi S, Passalacqua G. Safety profile of oral immunotherapy with cow's milk and hen egg: A 10-year experience in controlled trials. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:400- 403.
63. Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergy* 2007;62: 335-336.
64. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:256- 262.
65. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-751.
66. Semancik E, Sayej WN. Oral immunotherapy for peanut allergy induces eosinophilic esophagitis: three pediatric case reports. *Pediatr Allergy Immunol*

2016;27:539- 541.

67. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE- mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:75-83.

68. Savilahti EM, Kuitunen M, Valori M, Rantanen V, Bardina L, Gimenez G *et al.* Use of IgE and IgG4 epitope binding to predict the outcome of oral immunotherapy in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:227-235.

69. Pajno GB, Caminiti L, Salzano G, Crisafulli G, Aversa T, Messina MF *et al.* Comparison between two maintenance feeding regimens after successful cow's milk oral desensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:376- 381.

70. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P *et al.* A randomized, double-blind, placebocontrolled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1103-1110.

71. Pajno GB, Nadeau KC, Passalacqua G, Caminiti L, Hobson B, Jay DC *et al.* The evolution of allergen and non-specific immunotherapy: past achievements, current applications and future outlook. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11: 141-154.

72. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A *et al.* Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:873-881.