**ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НАСТАНОВ ПО ВЕДЕННЮ ХВОРИХ З АЛЕРГІЄЮ ДО КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА**

**ЧАСТИНА V – лікування аЛЕРГІЇ ДО КОРОВ’ЯЧОГО МОЛОКА**

**GRADE рекомендації щодо імунотерапії АКМ**

Т.Р. Уманець 1, О.Г. Шадрін 1, В.А. Клименко 2, С.Л. Няньковський 3, В.П. Кандиба 2, О.М. Ащеулов 2, О.С. Няньковська 3, М.С. Яцула 3

1 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», Київ, Україна

2 Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

3 Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

Питання: Чи повинна оральна імунотерапія використовуватися у пацієнтів з алергією на коров'яче молоко?

Популяція: пацієнти з АКМ.

Втручання: імунотерапія (специфічна оральна індукція толерантності) та елімінаційна дієта.

Порівняння: звичайний догляд та елімінаційна дієта.

Таблиця 18

Результати оральної імунотерапії АКМ

|  |  |
| --- | --- |
| Результати | Важливість |
| Важкі симптоми АБМ (важкий набряк гортані, важка астма, анафілаксія) | 8 |
| Алергічна реакція на БМК під час імунотерапії | 7 |
| Тривалість АКМ | 7 |
| Хронічні симптоми (екзема) | 7 |
| Якість життя пацієнта | 7 |
| Помірні симптоми АКМ (набряк гортані середньої важкості, астма середньої важкості) | 6 |
| Якість життя вихователів | 6 |
| Використання ресурсів (вартість, відвідування лікарні, наявність кваліфікованого персоналу, наявність реанімаційного обладнання) | 6 |
| Легкі симптоми АКМ (еритема, кропив'янка, набряк Квінке, свербіж, блювання, діарея, риніт, кон'юнктивіт) | 4 |

**Короткий виклад результатів**

Не було знайдено ніяких систематичних оглядів щодо імунотерапії при АКМ. Знайдено лише 3 рандомізовані дослідження [1, 2, 3] та 3 оглядові спостереження [4, 5, 6], що проаналізували індукцію специфічної толерантності до БКМ у дітей з АКМ.

До двох рандомізованих досліджень [7, 8] були включені діти (середній вік 9 років, діапазон 5-17 років) з АКМ, що підтверджена сліпою плацебо-контрольованою харчовою пробою. Одне дослідження використовувало пероральну імунотерапію незбираним молоком протягом 12 місяців у дітей з принаймні одною важкою алергічною реакцією і рівнями IgE специфічних до молока більше ніж 85 kUA/л (оцінені за допомогою Phadia CAP System FEIA), з рівнем толерантності не більш ніж 0,8 мл молока при провокаційному тесті [9].

У другому дослідженні використовувалася суміш з знежиреним сухим молоком протягом 6 місяців у дітей з наявністю IgE-опосередкованої АКМ (без анафілаксії в анамнезі, що вимагала госпіталізації, інтубації або важких проявів астми), позитивного прік-тесту до екстракту молока або рівнями IgE специфічних до молока більше ніж 0,35 kUA/л (оцінені за допомогою Phadia CAP System FEIA), з рівнем толерантності не більш ніж 75 мл молока протягом провокаційного тесту [10]. Використано інформацію з цих двох досліджень для підготовки висновків щодо використання імунотерапії у пацієнтів з АКМ.

У третє дослідження увійшли діти середнім віком 2,2 роки (діапазон 1-6,5 років), з яких 90% мали атопічну екзему і були толерантні принаймні до 60 мл молока. Діагноз був встановлений на підставі результатів харчової провокаційної проби або наявності IgE специфічних до молока [11]. Результати цього дослідження не об'єднувались з результатами інших двох досліджень, тому що діагноз АКМ у включених дітей не був достовірний.

Три оглядові дослідження, повідомлені одною групою дослідників, використовували пероральну імунотерапію молоком у дітей у віці від 3 до 14 років. Діагноз АКМ підтверджено сліпим плацебо-контрольованим харчовим тестом [12, 13, 14]. Жодне дослідження не вивчало якість життя дітей та їх батьків.

**Переваги**

Два рандомізованих дослідження показали, що ймовірність толерантності принаймні до 150 мл молока та щоденне вживання будь-яких молочних продуктів в 17 разів вище (95 % ДІ: 2,4 – 123,2) в дітей, які отримують імунотерапію в порівнянні з плацебо або відсутністю імунотерапії [15, 16]. Ймовірність досягнення часткової толерантності (від 5 до 150 мл молока) була також вище у дітей з імунотерапією (відносна користь: 20,7; 95 % ДІ: 2,9 – 147,0). Ці ефекти були схожі у наглядових дослідженнях (відносна користь досягнення повної толерантності 8,7; 95 % ДІ: 1.9-40.6) [17, 18, 19]. Одне дослідження у дітей з атопічним дерматитом, які спочатку були толерантні до 60 мл молока показав незначний ефект імунотерапії (відносна користь досягнення повної толерантності: 1,44; 95 % ДІ: 0,98 -2,11) [20].

**Недоліки**

Місцеві симптоми були найбільш частими побічними ефектами імунотерапії, що виникали при введенні 16% доз (відношення шансів: 4,5; 95 % ДІ: 3,9 -5,2). Свербіж губ та/або роту був більш ніж в 800 разів частіше в дітей, які отримують імунотерапію, ніж у дітей, які її не отримували (відношення шансів: 880,1; 95 % ДІ: 54,6 – 14185,8). Інші побічні ефекти також були частіше у дітей, що отримували імунотерапію, а саме: періоральна кропив'янка (відношення шансів: 9,9; 95 % ДІ: 4,3 – 22,9), генералізована еритема або кропив'янка (відношення шансів: 16,8; 95 % ДІ: 4,5 – 63,4), болі в животі і/або блювання (відношення шансів: 25,8; 95 % ДІ: 5,9 - 113,3), рінокон'юнктівіт (відношення шансів: 15,5; 95 % ДІ: 3,7 – 64,7), ларингоспазм (відношення шансів: 40,9; 95 % ДІ: 2,5 – 671,8), бронхоспазм (відношення шансів: 11,0; 95 % ДІ: 0,97 – 124,0), потреба в пероральних ГКС (відношення шансів: 50,9; 95 % ДІ: 7,0 – 368,7), потреба у інгаляційному епінефрині (відношення шансів: 62,8; 95 % ДІ: 3,8 - 1032,8), і необхідність у внутрішньо м’язовому введенні епінефрину (відношення шансів: 6,4; 95 % ДІ: 1,2 – 34,1).

Тяжкі реакції виникають рідко, однак, якщо вони розвиваються, вони можуть представляти серйозну проблему, так як можуть відбутися удома. Імунотерапія АКМ вимагає довгострокової відповідальності та значної прихильності сім'ї дитини, доступність цілодобової медичної підтримки та ресурси для негайного лікування побічних ефектів.

**Інші спостереження**

Імунологічні механізми імунотерапії АКМ не відомі. Не було встановлено, чи є це справжній початок толерантності з тривалим ефектом на продукцію IgE або десенсибілізація з тимчасовим зниженням рівнів специфічних IgE до молока (аналогічно з толерантністю до антибіотиків або аспірину). Для з'ясування механізмів потрібні багаторічні спостереження і оцінка безпеки імунотерапії АКМ.

**Висновки**

Чиста клінічна перевага пероральної імунотерапії АБКМ є невизначеною. Потенційно велика вигода здається врівноважується частими і серйозними побічними реакціями. Необхідні строго розроблені та виконані рандомізовані дослідження ефективності імунотерапії у дітей і дорослих з АКМ, які встановлять і правильно задокументують [21, 22] пацієнт-орієнтовані результати і побічні ефекти. Подальші дослідження, якщо будуть проведені, матимуть важливий вплив на ці рекомендації.

**Клінічні рекомендації**

Хворим з IgE-опосередкованою АКМ, ми не рекомендовано призначати пероральну імунотерапію, якщо це не буде зроблено в контексті формального клінічного дослідження (сильна рекомендація / дуже низька якість доказів).

**Основні цінності та переваги**

Ця рекомендація має відносно високе значення для уникнення серйозних негативних наслідків пероральної імунотерапії, і відносно низьке значення на підвищену вірогідність десенсибілізації до молока.

Література:

Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Speciﬁc oral tolerance induction in children with very severe cow’s milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:343–347.

Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a signiﬁcant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow’s milk allergy and 90 children with egg allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2007;39:12–19.

Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow’s milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1154–1160.

Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del NM, Pollastrini E, et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological ﬁndings. Int J Im- munopathol Pharmacol. 2002;15:53–58.

Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De PT, et al. Oral speciﬁc desensitization in food-allergic children. Digestive Diseases Sci. 2007;52:1662–1672.

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

Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Speciﬁc oral tolerance induction in children with very severe cow’s milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:343–347.

Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow’s milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1154–1160.

Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Speciﬁc oral tolerance induction in children with very severe cow’s milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:343–347.

Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow’s milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1154–1160.

Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a signiﬁcant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow’s milk allergy and 90 children with egg allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2007;39:12–19.

Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del NM, Pollastrini E, et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings. Int J Immunopathol Pharmacol. 2002;15:53–58.

Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De PT, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. Digestive Diseases Sci. 2007;52:1662–1672.

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

Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Speciﬁc oral tolerance induction in children with very severe cow’s milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:343–347.

Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow’s milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:1154–1160.

Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del NM, Pollastrini E, et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological ﬁndings. Int J Im- munopathol Pharmacol. 2002;15:53–58.

Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De PT, et al. Oral speciﬁc desensitization in food-allergic children. Digestive Diseases Sci. 2007;52:1662–1672.

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

Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a signiﬁcant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow’s milk allergy and 90 children with egg allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2007;39:12–19.

Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. Ann Intern Med. 2006;144:364 –367.

1. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O’Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med. 2004;141:781–788.