

УДК 616-056.3-085.375]-053.2

©Ю. С. П'ятницький¹, О. Є. Федорців², О. М. Мочульська²**СПЕЦИФІЧНА ОРАЛЬНА ІНДУКЦІЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ –
НОВИЙ І ПЕРСПЕКТИВНИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПІДХІД У ЛІКУВАННІ
ПОСТІЙНО ПЕРСИСТУЮЧОЇ АЛЕРГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)***Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹**ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»²*

СПЕЦИФІЧНА ОРАЛЬНА ІНДУКЦІЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ – новий і перспективний терапевтичний підхід у лікуванні постійно персистуючої алергії. Специфічна імунотерапія (“десенсибілізація”) на сучасному етапі є активною областю досліджень в медицині, але поки цей метод широко не застосовується в рутинній клінічній практиці.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОРАЛЬНАЯ ИНДУКЦИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ – новый и перспективный терапевтический подход в лечении постоянно персистирующей аллергии. Специфическая иммунотерапия (“десенсибилизация”) в настоящее время является активной областью исследований в медицине, но пока этот метод широко не применяется в рутинной клинической практике.

ORAL SPECIFIC INDUCTION OF TOLERANCE – NEW AND PROMISING THERAPEUTIC APPROACH ALWAYS IN THE TREATMENT OF PERSISTENT ALLERGIES is new and perspective therapeutic approach in the treatment of permanent persistent allergy. Specific immunotherapy (“desensitization”) at the present stage is the active area of research in medicine, but this method is not widely used in routine clinical practice.

Ключові слова: алергія, специфічна імунотерапія, специфічна оральна індукція толерантності, специфічна оральна імунотерапія/гіпосенсибілізація.

Ключевые слова: аллергия, специфическая иммунотерапия, специфическая оральная индукция толерантности, специфическая оральная иммунотерапия/гипосенсибилизация.

Key words: allergy, specific immunotherapy, specific oral tolerance induction, specific oral immunotherapy/desensitization.

ВСТУП. Поширеність алергічних захворювань у всьому світі набуває катастрофічних масштабів, причому як у розвинених, так і країнах, які розвиваються [30]. Алергічні захворювання за останні роки досягли розмірів епідемії, поширеність їх зростає у всьому світі, зокрема у високорозвинених країнах. До цих захворювань відносяться астма, риніт, анафілаксія, медикаментозна і харчова алергія, алергія на укуси комах, алергічний дерматит і кропив'янка, ангіоневротичний набряк [30, 43].

Вкрай серйозною є проблема алергії в дитячому віці – за останні 20 років зростання її поширеності у дітей особливо виражено [30, 43]. Повідомляється, що частота захворювань на харчову алергію і анафілаксію у дітей зростає останніми роками [10]. У всьому світі спостерігається стійке зростання поширеності алергії: нині у 30–40 % населення виявляють хоча б одне або декілька алергічних захворювань. Значну долю пацієнтів складають діти і підлітки, у міру дорослішання яких поширеність алергії продовжуватиме збільшуватися. Згідно даних World Allergy Organization, сенсibiliзація до одного або декількох широко поширених алергенів зустрічається у 40–50 % дітей шкільного віку, просто клінічно проявляється не у всіх. Все частіше зустрічається полівалентна сенсibiliзація, алергія стає поліорганною [30, 43]. Можливі причини цього зростання досліджуються багатьма авторами, проте поки без переконливих результатів [10].

У зв'язку з цим різні дослідницькі центри об'єдналися у пошуку нових і ефективніших методів лікування [3, 4, 5, 9, 14, 16]. У основі стратегії лікування алергічних захворювань лежать наступні принципи:

(1) навчання пацієнта; (2) контроль за станом довілля, елімінація алергенів; (3) фармакотерапія; (4) імунотерапія [30, 43, 22, 25, 38].

Метою даної роботи є систематичний огляд літератури для виявлення, оцінки та синтезу даних про специфічну оральну індукцію толерантності, даних про її ефективність та безпеку, можливості і різні підходи, розглянуто основні моменти проведених досліджень. Проаналізовані дані подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень під'язикової імунотерапії, оральної гіпосенсибілізації. Розглянуто і проаналізовано практику застосування даного методу лікування у випадках алергії на молоко, яйця, горіхи.

До недавнього часу єдиним і найефективнішим методом у випадку персистуючої алергії було суворе дотримання елімінаційних заходів та дієти, щоб уникнути контакту з алергенами. Проте у світі розвиваються новаторські підходи до лікування, які виходять за межі стандартних протоколів утримання від провокуючих факторів. Нещодавно у світі почали проводитись і набули популярності дослідження в області імунотерапії націленої на індукцію (стимулювання) десенсибілізації та формування толерантності (стійкості) до алергенів. Практика даної імунотерапії полягає в тому, пацієнт поступово і постійно піддається впливу алергену поки імунна система стане спроможною толерувати (терпіти) дію цієї речовини [3, 4, 5, 9, 10, 11]. Оскільки навіть незначна кількість або сліди алергену можуть спровокувати розвиток анафілаксії, така терапія повинна контролюватись спеціально навченим і підготовленим медичним персоналом і не повинно проводитись за інших обставин [14, 16, 22, 25, 39].

У більшості дітей з харчовою алергією з віком розвивається толерантність до харчових продуктів. Проте у багатьох хворих харчова алергія зберігається впродовж усього життя, і хворі вимушені дотримуватися елімінаційної дієти, при дотриманні якої постійно існує загроза випадкового вживання причинно-значимого продукту. Можливість спонтанного одужання, яка характерна особливо у дітей молодшого віку, відмічається дуже рідко у віці після шести років при наявності високих рівнів специфічних IgE антитіл у крові. Стратегія уникнення антигену і доступність адреналіну в даний час не є абсолютно надійними [10]. У зв'язку з цим, останніми роками ведуться роботи по активному зменшенню гіперчутливості до харчових алергенів за допомогою пероральної імунотерапії харчовими продуктами [42].

Відомо, що переважна кількість дітей з алергією поступово і спонтанно досягають толерантності протягом років, дотримуючись елімінаційних заходів. Водночас, відповідно до літературних даних, уникнення антигену може бути дійсно небезпечним для деяких дітей, в той час як обережний і прогресивний, поступовий контакт з алергеном може індукувати певну набуту толерантність у значного відсотка дітей, навіть з сильною алергією. Специфічна індукція толерантності особливо є актуальною у випадку алергії на алергени, яких важко уникнути. Позитивний ефект вказаної терапії у тому, що при контакті або вживанні алергену в невеликій кількості діти здатні переносити (толерувати) його, а це вже сприймається як поліпшення якості життя. Вказана перевага має бути зважена з ризиком можливих реакцій перед початком терапії. Крім того, даний підхід до лікування є трудомістким і вимагає певного рівня підготовки з боку медпрацівників, які беруть участь в його проведенні [7, 10].

Знання про природу і патогенез перебігу алергії показують, що існує тенденція до спонтанного розвитку резистентності (толерантності) у відповідь на дію алергенів, однак це дуже тривалий процес в часі і не завжди відбувається. Тому алергія у деяких дітей може зберігатись тривалий час і набувати персистуючого перебігу. З клінічної практики очевидно, що абсолютно елімінаційні заходи особливо у дітей майже неможливі, так як більшість з них випадково або необережно приймають їжу, контактують з провокуючими факторами, що веде до несподіваних і серйозних реакцій [7]. Думка про те, що елімінаційна дієта і заходи – єдиний шлях до розвитку толерантності, було поставлено під сумнів. Багато авторів вважають, що різке збільшення елімінаційних дієт в останні роки, які призначають часто необгрунтовано, може принаймні частково пояснити збільшення харчової алергії і анафілаксії [10].

Імунологічний ризик гіпоалергенної елімінаційної дієти – «фактор анафілаксії». В літературі наведені дані про ризик втрати толерантності, спричинений елімінаційною дієтою у дітей із специфічною IgE реактивністю. Ми знайшли кілька праць, пов'язаних із дітьми з підтвердженою IgE-гіперчутливістю, які могли б раніше толерувати і переносити дію алергену, але елімінаційна дієта і заходи, викликали при їх порушенні алергічні реакції негайного типу [7, 10].

David T. J., Larramendi, Flintermann та інші описали випадки анафілактичного шоку у дітей після елімінаційної дієти при atopічному дерматиті. Такий же самий механізм має місце у випадку латентної або безсимптомної IgE-реактивності у дітей з atopічним дерматитом, які дотримувались елімінаційної дієти десять днів і більше. Близько у половини із дітей із специфічною IgE-реактивністю, відмічались алергічні реакції негайного типу після порушення гіпоалергенної дієти і режиму, причому раніше схожих ознак не було [7, 10].

Більше того, часто ці діти після елімінаційних заходів протягом декількох місяців або навіть років врешті-решт «забувають» і порушують. Таким чином, даний підхід до лікування алергії, можливо, працював як «фабрика анафілаксії». Тому на сьогоднішній день існує гіпотеза, що деякі із IgE-опосередкованих алергічних захворювань збільшились у зв'язку із широким поширенням та призначенням елімінаційної дієти і заходів. Вказані дані результатів і спостережень різко змінили ставлення і підхід до сучасного лікування алергічних захворювань. Лікарі і вчені стали не лише більш обізнані про імунологічний ризик дієт виключення та елімінаційних заходів, але і почали розглядати можливості індукції толерантності шляхом повільно прогресуючого контакту з алергеном [10]. Звідси зрозуміло, що безперервна дія і поступлення алергену може сприяти розвитку і підтримці толерантності [7]. Факти свідчать про те, що вплив великих доз антигену може призвести до супресії специфічної відповіді IgE, так що постійний контакт з високими дозами антигенів сприяє підтримці толерантності. Так само втрата контакту з алергеном у дітей із специфічною IgE реактивністю, може сприяти втраті толерантності з розвитком системної реакції, в той час як прогресивний поступовий новий контакт з алергеном може сприяти певній індукції толерантності.

Алерген специфічна імунотерапія – ефективний метод лікування різних видів алергії. Стандартом є підшкірна імунотерапія. В якості альтернативи ін'єкціям можна проводити сублінгвальну або оральну імунотерапію [30, 43]. Додаткові переваги алерген специфічної імунотерапії, яка позбавлена фармакологічної дії, полягають в пролонгованому клінічному ефекті і порушенні природного перебігу і розвитку захворювання. Завдяки цьому можна запобігти розвитку астми у хворих алергічним дерматитом, ринітом, кон'юнктивітом і формування нових видів сенсibilізації [30, 43].

Механізми дії специфічної імунотерапії багатогранні і комплексні. Її результатом служить модифікація імунної відповіді на алергени з подальшим послабленням алергічних запальних реакцій. Механізми дії різних видів специфічної імунотерапії однакові. Позитивні ефекти підшкірної імунотерапії, так само як і сублінгвальної/оральної імунотерапії, зберігаються впродовж багатьох років після припинення лікування [30, 43]. Ведуться пошуки нових різновидів і схем імунотерапії, алергенів і алгоритмів специфічного лікування бронхіальної астми, atopічного дерматиту, риніту, [30, 43]. Протягом багатьох років випробовувався і був вивчений підшкірний метод специфічної гіпосенсibilізації, однак через можливість розвитку системних реакцій став неможливим у деяких випадках. І нава-

ки, специфічна оральна індукція толерантності пропонується, здійснюється і розробляються її схеми протягом останніх 20 років у зв'язку з меншою ймовірністю її побічних ефектів, простішим виконанням, тому зараз привертає особливий інтерес [7].

Специфічна оральна імунотерапія було запропонована, як новий та альтернативний метод по відношенню щодо елімінаційної дієти у дітей з харчовою алергією [1, 15, 22, 35]. У зарубіжній літературі ти працях зустрічаються дані про нові розробки методів, оцінку ефективності та безпеки методу специфічної оральної індукції толерантності в порівнянні з елімінаційною дієтою і заходами у дітей з Ig-E опосередкованою алергією [1, 15, 35, 36].

У 1998 та 1999 Patriarca and Bauer вперше повідомили про можливість специфічної оральної індукції толерантності у дітей з харчовою алергією. В наш час значно більше доказів у літературі свідчать про те, що специфічна оральна індукція толерантності є можливим перспективним підходом в лікуванні. Повідомляється, що значний відсоток успіху було досягнуто близько у 60–70 % дітей з вільною дієтою. Наскільки відомо і згідно сучасних даних підтверджена безпечність даного підходу в лікуванні, відсутні дані про важкі або летальні реакції [10]. Досвід показує, що специфічна оральна індукція толерантності ефективна в значному відсотку випадків і сприяє покращенню життя пацієнтів. Проте її застосування обмежене у пацієнтів із сильними системними реакціями. Ймовірність різних реакцій під час введення алергену, звичайно, значна і необхідні дані для оцінки ризику і підтвердження безпеки такого втручання.

Специфічна оральна індукція толерантності є можливою терапевтичною стратегією [10]. Специфічна оральна імунотерапія – під цим терміном, як визначення одного з підходів у лікування, як правило, розуміють специфічну оральну десенсибілізацію і оральну/сублінгвальну імунотерапію [7]. У цій ситуації діти вживають продукти, до яких у них існує гіперчутливість, тим самим постійно або періодично піддаються дії алергенів [42, 43]. Специфічна десенсибілізація є перспективним підходом, спрямованим на зниження поширеності алергії, але при оральній гіпосенсибілізації імунологічна толерантність не настільки тривала, ймовірно оскільки вона здійснюється за рахунок блоку Ig-E більше ніж дійсна зміна імунної відповіді [7]. Результати нещодавно завершених досліджень свідчать про те, що індукція толерантності має ключове значення для профілактики алергії. Необхідно продовжувати вивчення механізмів виникнення толерантності. Недостача або відсутність толерантності при алергії взаємозв'язана з порушенням функцій імунорегуляторної ланки [43].

На сьогоднішній день специфічна оральна індукція толерантності вивчається, розробляються і досліджуються нові схеми і протоколи проведення цього методу терапії. Пацієнтам зазвичай дають щодня перорально невеликі дози алергену, поступово збільшуючи їх дозу і/або кратність прийому, але уніфікованого протоколу поки не розроблено [19]. Навіть якщо у конкретної дитини не передбачається реакції гіперчутливості негайного типу, кількість тестованого про-

дукту слід збільшувати поступово. Інакше, особливо після тривалого періоду елімінації, можливі важкі реакції [42, 43, 27]. Згідно проведених у світі досліджень та отриманих статистичних даних очевидно істотне зниження алергії (у досліджуваних групах проти контролю) після проведеної специфічної оральної індукції толерантності, як нового методу терапії [4, 6, 8, 10, 12]. У працях подані дані про застосування даного методу лікування при алергії на молоко, яйця, горіхи [22, 23, 24, 32, 33, 34, 35]. Усі із вказаних випробувань проводились на базі спеціалізованих відділень лікарень з метою безпеки, оскільки під час досліджень пацієнтом приймалась певна доза алергену, тому могли мати місце побічні ефекти та несподівані алергічні реакції. Дози алергенів пацієнтам збільшували поступово під медичним спостереженням алерголога в умовах стаціонару і давали перорально кожен день [17, 18, 20, 21, 26, 28, 29]. В той же час, є повідомлення про проведення схожих досліджень в домашніх умовах, але це не рекомендовано із міркувань безпеки. Це цікава і перспективна область досліджень, але даний лікувальний підхід потребує проведення на базі лікарень, що перешкоджає проводити його в повсякденній клінічній практиці поки розробляються стандартизовані схеми і протоколи [2, 13, 31, 37, 38, 40, 41]. Проведені експерименти підтверджували той факт, що специфічна оральна індукція толерантності знижує ризик розвитку харчової та інших видів алергії у дітей, незважаючи на неоднорідність різних досліджень [5]. Крім того, ефективність специфічної оральної індукції толерантності викликати толерантність до алергенів не асоційована з вищою тенденцією і ризиком несприятливих подій під час або після проведення даної терапії [1, 15, 35, 36]. Більшість із досліджень показали, що обидва методи специфічної оральної індукції толерантності (оральна десенсибілізація і оральна/сублінгвальна імунотерапія) прискорили розвиток імунологічної толерантності в порівнянні з елімінаційною дієтою і заходами. Хоч і згідно проведених робіт та досліджень очевидно, що специфічна оральна індукція толерантності є більш ефективною в перші роки життя, але може бути досить корисною і в старшому віці, коли спонтанна толерантність трапляється і відмічається значно рідше [7].

Під час проведення специфічної оральної індукції толерантності можливо досягти:

- а) повної толерантності, або толерантності до регулярного поступлення алергену;
- б) часткової толерантності, або толерантності до зменшеної кількості алергену при регулярному поступленні;
- в) транзиторної толерантності з тимчасовим ефектом;
- г) відмова від десенсибілізації у зв'язку з важкими і/або часто повторюваними алергічними реакціями [7].

Всі дослідження односторонньо продемонстрували і підтвердили, що специфічна оральна індукція толерантності підвищує середню кількість і дозу алергену, яка переноситься [7, 8, 12, 22, 34, 36]. Під час проведених наукових експериментів було досягнуто десенсибілізації від 50 % до 75 % досліджуваних. Сійкий хороший терапевтичний ефект спостерігали приблизно у 1/3 пацієнтів. Проведений мета-аналіз показав, що специфічна оральна індукція толерант-

ності у 10 разів частіше і швидше призводить до розвитку толерантності ніж елімінаційна дієта і заходи. У той же час існує багато різних схем і протоколів, але в загальному вони схожі та аналогічні: низька стартова доза алергена (зазвичай білковий порошок змішаний із допоміжними речовинами), поступове збільшення дозування протягом 2–4-ох тижнів, безпечно максимальне дозування. В той же час, варто відзначити, що пацієнти, які досягли десенсибілізації завдяки терапії специфічної оральної індукції толерантності, потребуватимуть регулярного проведення таких курсів для підтримання толерантності. У порівнянні, якщо толерантність настала спонтанно і природно повторні епізоди алергії виникають рідко [3, 4, 9, 11, 14, 16, 25, 32]. Слід підкреслити, у деяких випадках не було досягнуто повної толерантності, а лише частковий позитивний ефект. Але і це досягнення слід вважати важливим, оскільки дозволило б контактувати без істотних наслідків із слідами алергенів при незначній їх кількості [7, 8, 12, 22, 34, 36].

Імунологічні механізми, що лежать в основі специфічної оральної індукції толерантності ще до кінця не ясні. Все ще не відомо чи це дійсно тривалий зсув імунітету, чи це ймовірно толерантність через тимчасове зниження питомих рівнів специфічних IgE. Існує припущення, що оральна толерантність спочатку досягається за рахунок антиген-специфічних тучних клітин десенсибілізації, а в подальшому слідує довготривала (протягом років) Т-лімфоцит опосередкована імунна відповідь із нормалізацією рівнів IgE. З цієї причини, в перші роки після припинення алерген-специфічної терапії пацієнтам рекомендують постійно споживати (не уникаючи алергена), що сприятиме зниженню рівнів специфічних IgE і зменшить ризик рецидиву симптомів, на відміну від елімінаційних заходів [10].

Відносно безпеки, усі дослідження повідомляли про випадки несприятливих подій під час специфічної оральної індукції толерантності, у варіабельних відсотках від 45,5 % до 100 %, що ймовірно пов'язані з вираженістю алергії, схем терапії, дотриманням протоколів та конкретних алергенів. Важкі реакції та потреба в застосуванні адреналіну також відрізнялись від 0 % при сублінгвальній імунотерапії до 30,7 % при оральній десенсибілізації [42, 43]. Лише невели-

ке число дітей із дуже важкою алергією та системними реакціями були виключені і змушені припинити схеми специфічної індукції толерантності, так як спостерігались важкі реакції після прийому невеликих кількостей антигену [10]. Серед досліджуваних, які були не в змозі завершити курс специфічної оральної імунотерапії через повторні та важкі алергічні реакції, кількість коливалась від 10 % при сублінгвальній імунотерапії до 36 % при оральній десенсибілізації. У більшості досліджень початкова фаза терапії була проведена в лікарні, усі протоколи було дотримано у висококонтрольованих наукових дослідженнях [7, 8, 12, 22, 34, 36]. Необхідно підкреслити, що в літературі відсутні повідомлення про летальні випадки при проведенні пероральних провокаційних тестів (пошук по PubMed з 1976 р.), незважаючи на широке їх використання практично в усіх провідних алергологічних клініках світу [27]. В той же час при виконанні провокаційних тестів можливий розвиток гострих алергічних реакцій, загострення алергії [42, 43].

Враховуючи, що на сьогодні таких відкритих досліджень було проведено не так багато, лише кілька сотень дітей лікувались методом специфічної оральної індукції толерантності, ми погоджуємося з рекомендацією обмеженого поширення такої терапії, лімітуючи це поки для вибраних алергологічних центрів [1, 7, 8, 12, 22, 34, 36]. Варто пам'ятати, що специфічна імунотерапія повинна бути зупинена у випадку важких і/або повторюваних алергічних реакцій [7, 8, 12, 22, 34, 36].

Специфічна оральна індукція толерантності є можливим і новим підходом для формування толерантності до алергенів у дітей, які хворіють алергією. Надалі необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти біологічні механізми толерантності та визначити критерії для відбору пацієнтів, які можуть скористатись даним видом специфічної імунотерапії. Більше того, інші і наступні дослідження є необхідними з метою з'ясувати, який із методів лікування і протоколів кращий і якому слідувати, щоб зменшити ризик несприятливих подій під час терапії і збільшити відсоток успіху, враховуючи, що специфічна оральна індукція толерантності могла б бути частиною клінічної практики в наш час.

ЛІТЕРАТУРА

1. Beyer K, Wahn U. Immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 553–6.
2. Blumchen K et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul; 126(1):83–91.
3. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J et al. Oral immunotherapy for IgE-mediate cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(3):363–74.
4. Buchanan AD, Green TD, Jones SM et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 199–205.
5. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012; 367(3): 233–43.
6. Calvani M, Miceli Sopo S. Exercise-induced anaphylaxis caused by wheat during specific oral tolerance induction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 98–9.
7. Calvani M., Giorgio V., Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction for food. A systematic review // *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; vol 42, N1: 11–19.
8. Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, et al. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc* 2009 Mar 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19288980.
9. Clark AT, Islam S, King Y, et al. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009;64(8):1218–20.
10. Egidio Barbi*, Irene Berti and Giorgio Longo. Food Allergy: From the of Loss of Tolerance Induced by Exclusion Diets to

Specific Oral Tolerance Induction. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2008, 2, page 212–214.

11. Emily Brock. *Recent Findings in Food Allergy Research*// Stanford School of Medicine. – January, 2013.
12. Fernandez Rivas M, Garrido Fernandez S, Nadal JA, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with Pru p3 quantified peach extract. *Allergy* 2009; 64: 876–83.
13. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child*. 2011 Mar; 96(3): 259–64.
14. Fuentes Aparicio V, Alonso Lebrero E, Zapatero L, et al. Oral immunotherapy in hen's egg-allergic children increases a hypo-proliferative subset of CD4+ T cells that could constitute a marker of tolerance achievement. *Pediatr Allergy Immunol* 2012 Jul.
15. Iliescu C., Lamotte C, Preda C. Specific oral immunotherapy versus allergen avoidance for food allergy in children: systematic review and meta-analysis (update). From Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM 2013) Nice, France, 7–9 February 2013 // *Clinical and Translational Allergy*. – 2013. – 3(Suppl 3): page 2.
16. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(2):292–300, 300.e1–97.
17. Kaneko H et al. Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: comparison with reported protocols. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20 (6): 538–9.
18. Katz Y, Goldberg MR, Stein M, Levy M. Oral immunotherapy: ready for prime time? *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan; 127(1):289–90; author reply 291–2.
19. Kentaro Mikami, Norifumi Ogawa, Norifumi Ogawa, Sho Mimura, Akihiro Oshiba, Takeshi Noma. Food allergy and anaphylaxis – 2055: Slow specific oral tolerance induction in children with hen's egg allergy. 3-days on / 4 days off schedule // *World Allergy Organization Journal* 2013, 6(Suppl 1): P138.
20. Kim EH et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar; 127 (3):640–6.
21. Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res*. 2011 Apr;49(1–3):216–26.
22. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343–7
23. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy – follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 412–9.
24. Morisset M, Moneret -Vautrin DA, Guenard L, 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: 12–9.
25. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, et al. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(6):1622–4.
26. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3): 558–73.

27. Nowak-Węgrzyn A., Assa'ad A., Bahna S., Bock S., Sicherer S., Teuber S. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. # 123/ – p. 365–383.
28. Ojeda P, Ojeda I, Pineda F, Alfaya T, Ojeda JA. Induction of oral tolerance to peanut: a successful home-based protocol. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(6): 524–8.
29. Pajno GB et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Nov; 105(5): 376–81.
30. Ruby Pawankar, Giorgio Walter Canonica, Stephen T. Holgate, Richard F. Lockey. On behalf of the World Allergy Organization (WAO), the authors of the WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary express their gratitude to the charity, Asthma, Allergy, and Inflammation Research (AAIR) for support in the production of this publication. *United States of America*. – 2012. – 220 pages.
31. Scurlock AM, Jones SM. An update on immunotherapy for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec; 10(6):587–93.
32. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172–7.
33. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172–7.
34. Skripak JM, Wood RA. Mammalian milk allergy: avoidance strategies and oral desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 259–64.
35. Staden U, Rolink-Werninghaus C, Brewer F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical pattern of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261–9.
36. Tang ML. Oral immunotherapy for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 43–9.
37. Thyagarajan A et al. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):31–2.
38. Varshney P et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar; 127(3):654–60.
39. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):654–60.
40. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Dec;105(6):444–50.
41. Wasserman RL, Sugeran RW, Mireku-Akomeah N, Mansfield L, Baker JW. Office-based oral immunotherapy for food allergy is safe and effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):290–1; author reply 291–2.
42. Пампура А. Н., Смирнова М. О. Возможности пероральной аллерген-специфической иммунотерапии в лечении пищевой аллергии у детей. *Рос. аллергол. журн*. 2009; 5:29–35.
43. Сепиашвили Р.И., Т.А. Славянской. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012: резюме, на русском языке // Copyright 2011 World Allergy Organization – М: Медицина-Здоровье, – 2011. – 12 с.

Отримано 16.01.14