

Смена парадигм в профилактике аллергии у детей

Е. А. Пырьева*, кандидат медицинских наук

Е. А. Гордеева**,¹, кандидат медицинских наук

* ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Россия

** Медицинский центр «Неболит», Москва, Россия

Резюме. Вопросы алиментарной профилактики аллергии находятся в фокусе пристального внимания специалистов. Последнее десятилетие ознаменовалось сменой подходов в отношении элиминационных или гипоаллергенных диет матерей во время беременности и кормления грудью с целью профилактики возможной аллергии у плода и младенца. Также появились новые данные относительно целесообразности раннего введения некоторых пищевых аллергенов в качестве продуктов прикорма с целью профилактики пищевой аллергии в раннем возрасте. Превентивная стратегия длительного исключения высокоаллергенных продуктов из питания детей группы риска по развитию аллергии изменила вектор в сторону контролируемого их введения в рацион в период «окна толерантности», или «критического окна», который был определен как 4–6 месяцы жизни. Активная дискуссия ведется в отношении потенциала смесей на основе частично гидролизованного белка в профилактике аллергии у детей первых месяцев жизни. Смена парадигм в данной области свидетельствует о медико-социальной значимости проблемы, увеличении числа клинических наблюдений, направленных на поиск новых путей реализации возможностей алиментарного фактора в предупреждении аллергических заболеваний. В статье отражены последние научные тенденции и актуальные рекомендации.

Ключевые слова: пищевая аллергия, профилактика аллергии, оральная толерантность, смеси на основе гидролизованного белка, функциональные гастроинтестинальные нарушения.

Для цитирования: Пырьева Е. А., Гордеева Е. А. Смена парадигм в профилактике аллергии у детей // *Лечащий врач.* 2021; 1 (24): 41–45. DOI: 10.26295/OS.2021.93.77.009

A paradigm shift in children's allergy prevention

Е. А. Pyrieva*, Е. А. Gordeeva**,¹

* *Nutrition Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia*

** *Children's outpatient health care center «Nebolit», Moscow, Russia*

Abstract. Allergy prevention issues are in the focus of emerging science and attention of health care professionals worldwide. The last decade has been marked by a change in approaches to prenatal and postnatal prevention of allergy through elimination diets during pregnancy and breastfeeding. New data reveal the feasibility of early introduction of certain food allergens as complementary foods in order to prevent food allergies in infancy. The preventive strategy of long-term exclusion of highly allergenic foods from the diet of children at risk for the development of allergies changed the vector towards their controlled introduction into the diet during the «window of tolerance» or «critical window», which was defined as 4–6 months of life. Active debate is underway regarding the allergy prevention role of partially hydrolyzed protein formulas in early life nutrition. The change of paradigms in this area testifies to the medico-social significance of the problem, an increase in the number of clinical observations aimed at finding new ways to realize the possibilities of the alimentary factor in the prevention of allergic diseases. The article reflects the latest scientific trends and current recommendations.

Keywords: food allergy, allergy prevention, oral tolerance, partially hydrolyzed protein based infant formula, FGID.

For citation: Pyrieva E. A., Gordeeva E. A. A paradigm shift in children's allergy prevention // *Lechaschy Vrach.* 2021; 1 (24): 41–45. DOI: 10.26295/OS.2021.93.77.009

Человечество длительное время в процессе эволюции сталкивается с аллергическими состояниями. Упоминания об аллергических реакциях встречаются в рукописях древнего Китая, Рима и Греции. Китайские императоры Шен Нонг (Shen Nong, ~2735 г. до н.э.) и Хуан Ди (Huang Di, 2698–2598 г. до н.э.) советовали беременным избегать употребления некоторых продуктов — креветок, курицы и других сортов мяса, которые предположительно были причиной появления «язв на теле» (их толкование на современном этапе может включать экзему и крапивницу). Также они рекомендовали отказаться от

определенных продуктов людям с поражением кожи [1]. В трудах Гиппократа (460–377 г. до н.э.) упоминается о «враждебном настроении» («hostile humors»), из-за которого страдали некоторые пациенты после употребления сыра [1].

Первые сообщения о случаях реакции пищевой гиперчувствительности появляются в официальной медицинской литературе в начале XVII века н.э. [1]. Фундамент для развития нового направления медицины — аллергологии был заложен австрийским педиатром Клемансом Пирке и его коллегой доктором Беллой Шик. В 1906 г. Клеманс Пирке предложил термин «аллергия», призвав его от двух греческих слов ἄλλος («другой», «измененный») и ἔργον («работа», «воздействие»). В 1921 г. Карл Праузниц (Carl Prausnitz)

¹ Контактная информация: elena.gordeeva188@gmail.com

и Хайнц Кюстнер (Heinz Kustner) установили иммунологическую основу аллергической реакции [2]. Примечательно, что Хайнц Кюстнер страдал аллергией на рыбу, которая проявлялась отеком языка, губ, воспалением слизистой носа и глаз, развитием астматических приступов. Кюстнер предложил ввести свою сыворотку в кожу здорового человека с целью пассивного переноса сенсибилизации к рыбе. Сыворотка Кюстнера была введена подкожно в различных разведениях добровольцу – врачу Карлу Праузницу (Carl Prausnitz). На следующие сутки в место введения сыворотки были сделаны инъекции из экстракта рыбы – в результате возникла выраженная уртикарная реакция, причем тем более интенсивная, чем более концентрированная сыворотка вводилась.

Значительный вклад в представление о гастроинтестинальной форме пищевой аллергии (ПА) внесли Walzer и коллеги. В 40-х годах XIX века они продемонстрировали, что антигены вызывают изменение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), преодолевают этот барьер и способны быстро распространяться по организму [3].

1970-е годы ознаменовались новым этапом развития аллергологии. Под руководством Чарльза Мея (Charls May) была опубликована серия работ, в которых исследователи сообщали об использовании двойного слепого плацебо-контролируемого пищевого теста (DBPCFC) [4], являющегося до настоящего времени «золотым стандартом» диагностики ПА.

Однако в целом до 1980-х годов проблема аллергии оставалась недооцененной, исследования носили ограниченный характер, среди клиницистов отмечалась низкая осведомленность по вопросам аллергопатологии.

Последующие десятилетия можно обозначить как период расцвета аллергологической науки. Из коллекции отчетов об отдельных случаях заболеваний аллергологические исследования превращаются в масштабные работы с серьезной доказательной базой, на основе которых формируется понимание природы аллергических заболеваний (АЗ).

При этом распространенность АЗ в мире продолжает неуклонно увеличиваться, особенно среди детей ранних возрастных групп [5]. С учетом глобализации проблемы, интенсивность исследований в области аллергологии в XXI веке стремительно нарастает, их отличает иной качественный и количественный уровень, что и определяет частую смену парадигм лечения и профилактики аллергологической патологии.

Первичная профилактика аллергии

ПА относится к наиболее частым формам заболевания среди детского населения. Отдельные источники указывают на то, что проблема затрагивает 10% младенцев [6].

Склонность к развитию аллергопатологии во многом определяется генетически. Вероятность ее развития у ребенка из семьи, где нет случаев аллергии, составляет 12%. Если заболевание есть у одного из родителей, вероятность увеличивается до 30-50%, если у двух родителей – до 60-80% [7].

Ввиду четкой мировой тенденции к увеличению случаев АЗ, в том числе среди детей без отягощенного семейного анамнеза по аллергии, вопросы первичной профилактики приобретают особое значение. Безусловный интерес представляют периоды раннего развития – внутриутробный период и первый год жизни ребенка, являющиеся ключевыми окнами «пищевого программирования». Модификация питания на этих этапах – один из важных факторов, с которым связывают перспективы профилактического воздействия.

Анализ научной литературы за последние 10-15 лет обнаруживает парадоксальную закономерность – достаточно частую

смену представлений о моделях раннего профилактического питания, причем порой на диаметрально противоположные.

Профилактика аллергии и модификация рациона питания женщины в период беременности и лактации

До недавнего времени считалось, что лучшая стратегия профилактики аллергии у ребенка – строгое ограничение/исключение высокоаллергенных продуктов из питания беременной и кормящей грудью женщины. Однако результаты Кохрейновского метаанализа 2012 г. поставили под сомнение защитный эффект подобной элиминации [8]. Актуальные рекомендации Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [9], Американской академии педиатрии (AAP) [10], Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) [11], Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) [12] единогласно указывают на отсутствие убедительных доказательств долгосрочного эффекта неспецифической гипоаллергенной (элиминационной) диеты у женщин в период беременности и лактации в отношении профилактики атопических заболеваний в детском возрасте.

Модификация сроков введения прикорма и профилактика аллергии

Значимые изменения произошли и в отношении к прикорму как фактору профилактики аллергии. Некоторое время назад широко рекомендовалось отсроченное введение продуктов прикорма с высоким аллергенным потенциалом, например яиц, рыбы, орехов, в питание детей из групп риска по развитию аллергии с целью снижения вероятности развития заболевания [13, 14]. Однако подобная практика не доказала своей эффективности. Напротив, было доказано положительное влияние раннего введения высокоаллергенных продуктов на становление оральной толерантности и уменьшение риска развития аллергопатологии [15]. Показательными считаются результаты LEAP-исследования (Learning Early about Allergy to Peanut – Исследование аллергии на арахис в раннем возрасте), которые выявили, что раннее введение арахиса в рацион питания детей из группы риска по аллергии способно снизить чувствительность к этому продукту [16].

Таким образом, превентивная стратегия длительного исключения высокоаллергенных продуктов из питания детей группы риска по развитию аллергии потерпела фиаско и изменила вектор в сторону контролируемого их введения в рацион в период «окна толерантности», или «критического окна», который был определен как 4-6 месяцы жизни [9, 17].

Грудное вскармливание и профилактика аллергии

80 лет назад С. G. Grulee и Н. N. Sanford сообщили о способности исключительно грудного вскармливания (ГВ) младенцев в 7 раз снижать риск развития атопического дерматита (АтД) [18]. В последующих исследованиях роль ГВ в профилактике аллергии находит подтверждение. Представлены данные, свидетельствующие о протективном эффекте продолжительного ГВ относительно бронхиальной астмы [19].

В литературе при всей своей, казалось бы, очевидности специфическая роль грудного молока для профилактики аллергии до настоящего времени остается предметом обсуждения. В частности, результаты метаанализа 2015 г. не выявили статистически значимой связи между ГВ и формированием ПА [19].

Представляет несомненный интерес новая гипотеза чрескожной сенсibilизации, согласно которой возникновение ПА зависит от баланса между кожной сенсibilизацией и оральной толерантностью. При повреждении кожного барьера воздействие аллергена через кожу вызывает сенсibilизацию и становится фактором риска развития аллергии, в том числе пищевой [20]. Последние исследования показывают, что кожа, как и ЖКТ, — толерагенный орган и он может быть «использован» для профилактики и лечения ПА.

В этой связи в 2019 г. Naomi Matsumoto с соавт. (Япония) опубликовали результаты крупномасштабного ретроспективного когортного исследования, инициированного в 2001 г., которое включало 46 616 детей [21]. В ходе работы авторы оценивали влияние ГВ на риск развития ПА у детей с младенческой экземой и без нее. Младенческая экзема расценивалась исключительно как нарушение кожного барьера, что увеличивает вероятность чрескожной сенсibilизации и, как следствие, развития ПА.

Для подробного изучения влияния ГВ на профилактику ПА авторы сформировали группы детей по особенностям их вскармливания: 1) дети на искусственном вскармливании, которые не получили молочива; 2) дети на искусственном вскармливании, которые получили молочива; 3) дети на частичном ГВ различной продолжительности: первые 1-2 месяца; первые 3-5 месяцев; первые 6-7 месяцев; 4) дети на исключительно ГВ более 6-7 месяцев. Развитие ПА у детей с экземой в младенчестве и без нее анализировалось с учетом особенностей вскармливания.

Для оценки влияния ГВ на развитие ПА в первый год жизни и дошкольном возрасте было установлено два периода наблюдения — 6-18 и 6-66 месяцев. В ходе исследования проанализировали связь ГВ с риском формирования ПА при наличии или отсутствии у ребенка детской экземы, сопряженной с чрескожной сенсibilизацией [21]. Авторы пришли к выводу, что у детей с экземой на искусственном вскармливании, которые получили молочива в первые дни жизни, риск развития ПА был ниже (RR $\frac{1}{4}$ 0,66, 95% CI: 0,46, 0,96 для возраста 6-66 месяцев) по сравнению с детьми, которые также находились на искусственном вскармливании, но не получили молочива. В то же время исключительно ГВ увеличивало риск ПА в группе детей без экземы (RR $\frac{1}{4}$ 2,41, 95% CI: 1,40, 4,15, возраст 6-66 месяцев) [21]. Казалось, что молочива играет важную роль в предотвращении ПА у детей, страдающих экземой.

Дети с экземой, у которых имеет место дисфункция кожного барьера, продемонстрировали профилактические преимущества ГВ в отношении аллергии, значительно более выраженные в случае его меньшей продолжительности. Эти данные противоречат результатам других исследований, продемонстрировавших профилактический эффект исключительно ГВ продолжительностью более 4 месяцев в отношении ПА [22].

Naomi Matsumoto с соавт. указывают, что превентивная роль грудного молока и молочива в отношении риска развития ПА у детей с экземой может быть объяснена гипотезой двойного воздействия аллергена. Дети с младенческой экземой, имеющие дисфункцию кожного барьера, получают пользу от грудного молока и молочива, которые поддерживают развитие оральной толерантности [21].

Авторы отмечают, что остается непонятным, почему исключительное ГВ увеличивало риск ПА у детей, не страдающих экземой, а длительное ГВ ослабляло профилактический эффект кормления грудью у детей с экземой. По предположению исследователей, это могло быть связано с более отдаленным введением продуктов прикорма у детей,

получающих грудное молоко [21]. В этом случае дети гораздо позже сталкиваются с пищевыми аллергенами, в том числе с цельным белком коровьего молока, и это может неблагоприятно повлиять на формирование оральной толерантности.

В то же время в научной литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что исключение раннего (по крайней мере в течение первых трех дней жизни) использования смесей на основе коровьего молока позволяет предотвратить развитие аллергии на белки коровьего молока у детей из групп риска к двухлетнему возрасту [23]. Исследователи выдвинули гипотезу о способности белка коровьего молока в условиях особой нестабильности микробиоты кишечника сразу после рождения провоцировать воспаление и усиливать проницаемость кишечной мембраны, облегчая таким образом проникновение в организм пищевых аллергенов и приводя к увеличению риска развития аллергии в более позднем возрасте. С другой стороны, авторы сделали вывод, что добавление стандартной молочной смеси к грудному молоку через 3 дня после рождения негативного влияния в отношении развития ПА не оказывало, а имело даже про-тективный эффект [23].

Несомненно, полученные результаты нуждаются в тщательном анализе, расширении и углублении дальнейших исследований. Не исключено, что ближайшее десятилетие удивит новыми открытиями.

Смеси на основе частично гидролизованного белка и профилактика аллергии

Одна из стратегий профилактики аллергии при невозможности ГВ заключается в использовании смесей на основе частично гидролизованного белка. Подобные продукты были разработаны более 25 лет назад с целью снижения аллергенного потенциала белка коровьего молока путем его модификации за счет термической обработки, использования химического или ферментативного гидролиза, приводящих к уменьшению молекулярной массы и размера пептидов. Известно, что молекулярная масса пептидов смеси на основе частично гидролизованного белка обычно составляет < 5 кДа (диапазон 3-10 кДа), в то время как формула на основе цельного коровьего молока содержит пептиды в диапазоне от 14 кДа (α -лактальбумин) до 67 кДа (бычий сывороточный альбумин). Таким образом, формулы на основе частично гидролизованного белка отличаются сниженной потенциальной аллергенностью при сохранении иммуногенности за счет сохранения размеров пептидов, позволяющих индуцировать оральную толерантность с минимальным риском сенсibilизации организма ребенка [24].

Результаты исследования GINI (German Infant Nutrition Intervention) (2016) по оценке эффективности использования смеси на основе частично гидролизованного белка для вскармливания детей из группы риска по развитию аллергии указали на достоверное снижение частоты АТД у детей, получавших в младенчестве смесь на основе частично гидролизованного белка, по сравнению с детьми на стандартной молочной формуле. Оценку частоты аллергии провели через 15 лет после начала наблюдения. Важно отметить, что в исследовании участвовал один продукт и экстраполировать полученные результаты на другие аналогичные формулы некорректно [25].

За последние 5 лет увеличилось число публикаций, которые не подтверждают результаты исследований GINI [26-28]. Недавний Кохрейновский обзор не нашел никаких доказательств в пользу использования смесей на основе частично гидролизованного белка по сравнению со стандартными молочными формулами для профилактики АЗ среди детей на

искусственном вскармливании [29]. В 2019 г. Американская академия педиатрии пересмотрела рекомендации 2008 г. по профилактике аллергии у детей и выпустила новый отчет с указанием на отсутствие доказательств профилактического эффекта частично или глубокогидролизованых формул в отношении атопии для детей из группы риска [10].

В том же 2019 г. французские исследователи опубликовали результаты изучения эффективности смесей на основе частично гидролизованного белка в профилактике аллергии – частоты возникновения экземы, респираторных симптомов или ПА в раннем детстве. В исследование ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) было включено 18 329 детей [30]. Длительность наблюдения составила 2 года. Младенцев разделили на группы в зависимости от типа получаемой для вскармливания смеси: на основе частично гидролизованного белка и цельного белка коровьего молока (стандартной формулы). Отдельную группу составили дети на исключительно ГВ. Согласно полученным результатам, использование смесей на основе частично гидролизованного белка не ассоциировалось со снижением риска аллергии в более старшем возрасте по сравнению с использованием стандартной молочной смеси. Парадоксальность результата заключалась в достаточно высоком риске развития экземы и бронхообструктивного синдрома в возрасте 12 месяцев у детей из группы риска, а также высокой вероятности развития ПА в возрасте 2 лет независимо от семейного аллергологического анамнеза в случае применения формул на основе частично гидролизованного белка. Консенсус рабочей группы сделал вывод, что недостаточность данных не позволяет рекомендовать смеси на основе частично гидролизованного белка в качестве профилактического варианта для младенцев на искусственном вскармливании. Авторы указывают на необходимость проведения дальнейших исследований [30].

Похожие выводы были сделаны ранее в 2016 г. Boyle с соавт. по результатам аналитического исследования литературы: не представлены доказательства эффективности использования формул на основе частично гидролизованного белка в отношении снижения риска развития аллергии у детей [27, 28].

Вопрос использования частично гидролизованных смесей с профилактической целью у детей из группы риска по аллергии обсуждается и Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) (2020). Текущие рекомендации Руководства по пищевой аллергии и анафилаксии (Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014) [12] планируется актуализировать в ближайшее время и внести уточнения относительно позиции по питанию детей для профилактики аллергии.

Обсуждаемая концепция – применение смесей на основе частично гидролизованного белка в качестве стартовой формулы для всех детей, получающих искусственное вскармливание, независимо от принадлежности к группе риска по аллергии с учетом роста случаев АЗ среди детей без отягощенного аллергоанамнеза [31]. Однако это мнение, особенно с учетом новых научных данных и рекомендаций, нуждается в глубокой экспертной оценке. Доказательства эффективности рутинного использования этой группы смесей в качестве «стартовой» для раннего введения в питание ребенка в настоящее время лимитированы и не подтверждены широкомасштабными клиническими испытаниями.

При этом потенциал смесей на основе частично гидролизованного белка в питании детей раннего возраста чрезвычайно интересен и остается в сфере внимания исследователей. Изучаются возможности формул на основе частично гидро-

лизованного белка с пре- и/или пробиотиками, различным уровнем лактозы в коррекции функциональных гастроинтестинальных нарушений [31].

Таким образом, вопросы алиментарной профилактики АЗ у детей продолжают оставаться предметом активного обсуждения. Смена парадигм в данной области свидетельствует о медико-социальной значимости проблемы, увеличении числа клинических наблюдений, направленных на поиск новых путей реализации возможностей алиментарного фактора в предупреждении АЗ.

К настоящему времени трансформация затронула организацию питания беременной и кормящей грудью женщины, назначение прикорма, активно обсуждается потенциал смесей для вскармливания детей первого года жизни на основе частично гидролизованного белка в профилактике аллергии, который поставлен под сомнение в ряде зарубежных рекомендаций. Несомненно, эволюция профилактики АЗ будет продолжаться на основе углубления фундаментальных исследований и увеличения числа доказательных наблюдений. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Cohen S. G. Food allergens: landmarks along a historic trail // *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1521-1524.
2. Prausnitz C., Kustner H. Studies on supersensitivity // *Centrabl Bakterirol.* 1921; 86: 160-169.
3. Walzer M., Brunner M. Absorption of undigested proteins in human beings: the absorption of unaltered fish protein in adults // *Arch Intern Med.* 1928; 42: 173-179.
4. May C. D. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children // *J Allergy Clin Immunol.* 1976; 5: 500-515.
5. Prescott S. L., Pawankar R., Allen K. J. et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children // *World Allergy Organization Journal.* 2013.
6. Osborne N. J., Koptin J. J., Martin P. E., Gurrin L. C., Lowe A. J., Matheson M. C., et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants // *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 668-676.
7. Ownby D. R. Environmental factors versus genetic determinants of childhood inhalant allergies // *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 279-87.
8. Kramer M. S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9.
9. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2019. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii [National program for optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation] 2019.]
10. Greer F. R., Sicherer S. H., Burk A. W. et al. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods, Clinical report Guidance for the Clinician in Rendering // *Pediatric Care Pediatrics.* 2019; 143 (4).
11. Agostoni C., et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2009; 49 (1): 112-25.
12. Muraro A., Halken S., Arshad S. H., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy // *Allergy.* 2014; 69 (5): 590-601.
13. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formula // *Pediatrics.* 2000; 106: 346-349. DOI: 10.1542/peds.106.2.346.
14. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., et al. Dietary

products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPA) committee on hypoallergenic formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition // Arch Dis Child. 1999; 81: 80-84. DOI: 10.1136/adc.81.1.80.

15. West C. E., D'Vaz N., Prescott S. L. Dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance // Curr Allergy Asthma Rep. 201; 11: 325-333. DOI: 0.1007/s11882-011-0200-0.
16. Toit G. D., Roberts G., Sayre P. H., Bahnson H. T., Radulovic S., Santos A. F., Brough H. A., Phippard D., Basting M., Feeney M., Turcanu V., Sever M. L., Gomez Lorenzo M., Plaut M., Lack G. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy // N Engl J Med. 2015; 372 (9): 803-813.
17. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N., Mis N. F., et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64: 119-32. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
18. Crulee C. G., Sandford H. N. The influence of breast feeding and artificial feeding in infantile eczema // J Pediatr. 1936; 9: 223-225.
19. Lodge C., Tan D., Lau M., Dai X., Tham R., Lowe A., et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis // Acta Paediatrica. 2015; 104: 38e53.
20. Hopper J. L., Bui Q. M., Erbas B., Matheson M., Gurrin L., Burgess J., et al. Does eczema in infancy cause hay fever, asthma, or both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data // J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 1117e22.
21. Naomi Matsumoto, Takashi Yorifuji, Kazuo Nakamura, Masanori Ikeda, Hirokazu Tsukahara, Hiroyuki Doi. Breastfeeding and risk of food allergy: A nationwide birth cohort in Japan // Allergy International. 2020; 69 (1): 91-97.
22. Luccioli S., Zhang Y., Verrill L., Ramos-Valle M., Kwegyir-Afful E. Infant feeding practice and reported food allergies at 6 years of age // Pediatrics. 2014; 134: S21.
23. Mitsuyoshi Urashima, Hidetoshi Mezawa, Mai Okuyama, Takashi Urashima, Daishi Hirano. Noriko Gocho; Hiroshi Tachimoto Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth A Randomized Clinical Trial // JAMA Pediatr. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.3544. Published online October 21, 2019.
24. Hays T., Wood R. A. A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention // Arch Pediatr Adolesc Med. 2005; 159: 810-816.
25. Von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Schulz H., Hoffmann U., Link E., Sußmann M., et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas--the GINI Study // Allergy. 2016; 71: 210-219.
26. Lowe A. J., Hosking C. S., Bennett C. M., et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial // J Allergy Clin Immunol. 2011; 128 (2): 360-365.
27. Boyle R. J., Tang M. L., Chiang W. C., et al; PATCH study investigators. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial // Allergy. 2016; 71 (5): 701-710.
28. Boyle R. J., Ierodiakonou D., Khan T., et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2016; 352: i974pmid:26956579.
29. Osborn D. A., Sinn J. K., Jones L. J. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease // Cochrane Database Syst Rev. 2018; 10: CD003664.
30. Davisse-Paturet Camille, Raherison Chantal, Adel-Patient Karine, Divaret-Chauveau Amandine, Bois Corinne, et al. Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort // Pediatric Allergy and Immunology. Wiley, 2019, 10.1111/pai.13094.inserm-02305833.
31. Vandeplass Yvan, Zakiudin Munasir, Badriul Hegar, Dewi Kumarawati, Ahmad Suryawan, Muzal Kadim, Julistio Tb Djais, Ray Wagiu Basrowi, Deni Krisnamurti, A perspective on partially hydrolyzed protein infant formula in nonexclusively breastfed infants // Korean J Pediatr. 2019; 62 (5): 149-154.

ТРОЙНОЙ КОМФОРТ пищеварения



Доказанная
эффективность

ПРОБИОТИК
№1 В МИРЕ¹



✓ Устраняет
колики, метеоризм
и беспокойство¹

✓ Легко переваривается²

✓ Способствует
профилактике
и устранению
запоров³

www.nutrilak.com

¹ LGG являются товарным знаком Chr.Hansen www.theprobioticinstitute.com

² Частично гидролизованный белок Lactodan 3070 Arla Foods Ingredients

³ The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome, Expert review of gastroenterology & hepatology, 2017

Грудное молоко является лучшим питанием для детей. Выбор необходимой питательной смеси должен осуществляться врачом-педиатром. Реклама. Товар сертифицирован.