

# ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

© Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., 2016

О.К. Нетребенко<sup>1</sup>, С.Е. Украинцев<sup>2</sup>

## АЛЛЕРГИЯ ИЛИ ПИЩЕВАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ. ВЫБОР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ СМЕСИ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; <sup>2</sup>ООО «Нестле-Россия», Москва, РФ

O.K. Netrebenko<sup>1</sup>, S.E. Ukraintsev<sup>2</sup>

## ALLERGY OR FOOD TOLERANCE. CHOOSING PREVENTIVE FORMULA

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>«Nestle Russia» Ltd., Moscow, Russia

К настоящему времени изучены и неплохо представлены основные факторы, увеличивающие риск развития аллергии у детей. К ним относятся генетическая предрасположенность, искусственное вскармливание, оперативное родоразрешение, неблагоприятные экологические факторы и многие другие. Современные научные исследования позволяют по-новому оценить эти и другие факторы, определить их значимость и разработать основные подходы к профилактике аллергии. В обзорной статье рассматриваются причины развития аллергических состояний у детей и возможности их предотвращения, а также анализируются данные последних публикаций по этому вопросу.

**Ключевые слова:** аллергия, пищевая толерантность, дети, вскармливание.

Main risk factors of allergies development in children are now well studied. They are: genetic predisposition, artificial feeding, surgical delivery, adverse environmental factors, and many others. Modern scientific researches allow to re-evaluate these and other factors, determine their significance and develop basic approaches to allergies prevention. The review article discusses the causes of allergic conditions in children and their prevention, analyzes data from recent publications on this issue.

**Keywords:** allergy, food tolerance, children, feeding.

К настоящему времени изучены и неплохо представлены основные факторы, увеличивающие риск развития аллергии у детей. К ним относятся генетическая предрасположенность, искусственное вскармливание, оперативное родоразрешение, неблагоприятные экологические факторы и многие другие. Современные научные исследования позволяют по-новому оценить эти и другие факторы, определить их значимость и разработать основные подходы к профилактике аллергии.

В последние годы появились данные о том, что события ранних этапов развития могут перманентно изменять метаболизм и увеличивать риск развития таких заболеваний, как ожирение, диабет, аллергия. Ученые многих стран участвуют в разработке концепции DOHAD (developmental origins of health and disease), согласно которой и состояние здоровья, и многие заболевания взрослых людей закладываются на ранних этапах развития, т.е. во внутриутробном периоде и на первом году жизни. По мнению

### Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н.,  
проф. каф. госпитальной педиатрии № 1  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,  
ул. Островитянова, 1  
Тел.: (499) 725-70-00,  
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com  
Статья поступила 24.03.16,  
принята к печати 19.05.16.

### Contact Information:

Netrebenko Olga Konstantinovna – Ph.D., Prof.  
of Hospital Pediatrics Department № 1, Pirogov  
Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 117997, Moscow,  
Ostrovityanova str., 1  
Tel.: (499) 725-70-00,  
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com  
Received on Mar. 24, 2016,  
submitted for publication on May 19, 2016.

ученых, эти возрастные периоды представляют «критические окна» или те временные периоды жизни, воздействия в которые могут увеличить или снизить риск тех или иных заболеваний. В эти критические периоды факторы питания и окружающей среды, такие как уровень холина, фолиевой кислоты, цинка, некоторых витаминов в питании, а также наличие поллютантов, табачный дым и др. могут изменять экспрессию генов, ответственных за продукцию сигнальных молекул, белков-энзимов, цитокинов и других важных биологических молекул. Реализация программирования выражается в изменении экспрессии генов, увеличивающих продукцию, например, инсулиноподобного фактора роста, уровень которого остается повышенным на долгие годы, стимулируя адипогенез, а также сигнальных белков, участвующих в формировании иммунного ответа и предшествующих развитию аллергии или пищевой толерантности.

#### Аллергия и эпигенетика

Иммунная система характеризуется высокой чувствительностью к факторам окружающей среды, что, по-видимому, и является причиной роста иммунозависимых заболеваний (аллергия, аутоиммунные заболевания) в последние десятилетия. К таким факторам относятся характер питания в период беременности, курение, загрязнение воздуха. События внутриутробного периода могут заложить основы атопического фенотипа у ребенка.

Клеточная дифференциация, лежащая в основе развития иммунной системы, находится под четким эпигенетическим контролем. Так, например, дифференциация наивых Т-клеток в направлении Th1, Th2, Th17 и Treg контролируется и направляется изменениями метилирования ДНК и гистонов [1]. Наивные Т-клетки, дифференцирующиеся в Th1, проходят процесс деметилирования промотора гена синтеза  $IFN\gamma$  для увеличения транскрипционной активности и повышения синтеза  $IFN\gamma$ . В то же время для дифференциации клеток в сторону Th2 необходимо деметилирование генов, ответственных за продукцию IL14 со снижением активности генов  $IFN\gamma$  [2]. Следует отметить, что процессы деметилирования промотора  $IFN\gamma$  напрямую связаны с кишечной микробиотой и окружающей средой. Так, проживание в сельской местности, с домашними животными увеличивает продукцию  $IFN\gamma$  и снижает соответствующим образом линию Th2-клеток, уменьшая риск развития аллергии [3]. Проживание беременной женщины в крупных индустриально развитых городах в загрязненной промышленными выбросами окружающей среде способствует развитию атопического фенотипа. Доказано, например, что выбросы дизельного топлива влияют на метилирование ДНК и увеличивают риск астмы; пестициды и индустриальные химические выбросы обнаруживаются в плаценте, грудном молоке, сыворотке крови и даже в мини-

мальных дозах имеют эпигенетическое действие [4]. Курение обладает провоспалительным действием через ацетилирование гистона.

#### Роль питания беременной женщины в снижении риска атопии

Изменения характера питания в современном мире, по-видимому, являются фактором снижения формирования толерантности. Есть убедительные доказательства влияния питания в период беременности и раннего постнатального развития на изменения экспрессии генов и предрасположенности к заболеваниям. Отдельные нутриенты, такие как антиоксиданты, пробиотики, олигосахариды, полиненасыщенные жирные кислоты, фолат и другие витамины могут изменять риск развития аллергии. Например, в нескольких исследованиях показано, что использование пробиотиков в питании беременных женщин снижает риск развития атопии у потомства [6–8]. Включение длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДПНЖК) в рацион беременных также может снизить риск развития атопии. Обогащение рациона беременной женщины омега-3 жирной кислотой (докозагексаеновая кислота – ДНЖА) позволяет снизить уровень  $LTB_4$  – одного из самых сильных провоспалительных цитокинов, увеличивающих риск аллергического воспаления, в пуповинной крови и таким образом снижает риск активного аллергического воспаления [9].

Эпидемиологические исследования позволяют предположить, что увеличение квоты омега-3 жирных кислот в период беременности может снижать риск развития аллергических состояний и астмы. Более того, высокий уровень ДНЖА при беременности и лактации позволяет сохранить повышенный уровень этой жирной кислоты в грудном молоке, что сопровождается снижением частоты IgE-ассоциированной аллергии и снижает тяжесть аллергических проявлений [10, 11]. Оценка рациона беременной женщины позволила определить, что женщины, увеличивающие потребление жирной рыбы и морепродуктов в период беременности, имеют более высокие концентрации омега-3 жирных кислот в грудном молоке [12].

Процесс развития пищевой толерантности является динамичным активным процессом, развитие которого начинается во внутриутробном периоде и продолжается на протяжении всей жизни человека.

#### Факторы риска развития аллергии в постнатальном периоде

К настоящему времени стали известны некоторые факторы, способствующие развитию пищевой толерантности. К ним относится прежде всего оптимальная колонизация кишечника, которая определяет целостность кишечного барьера, степень его зрелости, уровень pH. Большое значение имеет характер поступления аллергена, что включает время/возраст посту-

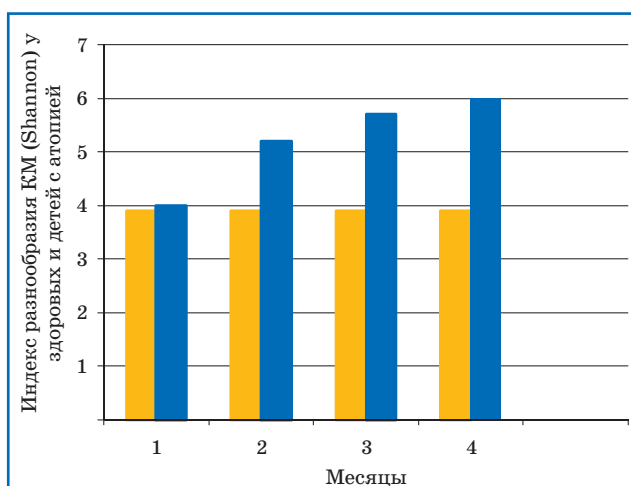
пления, дозу, интервалы поступления. Кроме того, большую роль играют все остальные иммуномодулирующие факторы: наличие грудного вскармливания, поступление ДПНЖК, уровень гормонов, наличие контаминантов и др. Следует отметить, что практически все контакты с этими веществами происходят на уровне кишечника.

Именно эти факторы можно использовать для развития адекватной пищевой толерантности в критические периоды развития иммунитета.

На первое место можно поставить адекватную колонизацию кишечника, так как комменсальные бактерии являются первым стимулом для созревания и развития иммунной системы кишечника. Отсрочка адекватной колонизации нарушает формирование пищевой толерантности и является фактором риска развития пищевой аллергии.

По данным E. Forno (2008), снижение числа и разнообразия кишечной микробиоты (КМ) у младенцев в возрасте 1 месяца являлось фактором развития атопии на протяжении первого года жизни [13] (рис. 1). Авторы показали, что у детей с низким разнообразием КМ достоверно чаще развивались признаки атопии по сравнению с детьми, имевшими более высокий индекс разнообразия (Shannon index). Не только богатство и разнообразие КМ снижают риск развития атопии. Имеет также значение характер КМ. Так, в работе Azad и соавт. (2015) было показано, что увеличение соотношения энтеробактерий/бактероидов практически в 2 раза увеличивало риск развития аллергии у детей [14].

Экспериментальные исследования показали, что при отсутствии нормальной кишечной микрофлоры у животных снижается число пейеровых бляшек в кишечнике, практически в 10 раз уменьшается число IgA-продуцирующих В-клеток, снижается уровень специфических антител, становится более сильным ответ на



**Рис. 1.** Кишечная микробиота и профилактика аллергии у детей.

Проведен анализ КМ у детей в возрасте 1 и 4 месяцев: меньшее разнообразие КМ, рассчитанное по индексу Shannon, достоверно чаще сочеталось с развитием атопического дерматита (АтД) на первом году жизни. Заключение: снижение числа и разнообразия КМ сопровождается развитием АтД на первом году жизни; ■ – АтД, ■ – контроль.

воспалительные процессы в организме и нарушается формирование пищевой толерантности [15, 16]. В работе N. Sudo (1997) был показан механизм влияния кишечной микрофлоры на риск развития аллергии: отсутствие нормальной микрофлоры у животных нарушает выработку Th1-ответа, снижает продукцию  $IFN\gamma$  и  $IgG_{2a}$  и одновременно активизирует Th2-ответ, стимулируя продукцию цитокинов  $IgE$ ,  $IgG_1$ ,  $IL4$ , участвующих в реализации аллергического воспаления [17].

S. Romagnani (2004) выдвинул гипотезу, что недостаточное количество микробных стимулов при снижении числа и разнообразия комменсальных бактерий снижает возможность развития Th1-ответа и продукцию  $IFN\gamma$ , увеличивая таким образом продукцию Th2-цитокинов, участвующих в реализации аллергического воспаления. С другой стороны, снижение количества микробных стимулов уменьшает одновременно продукцию регуляторных клеток (Treg.) и сбалансированность иммунного ответа [18]. Экспериментальное доказательство этой гипотезы было получено в работе A.C. Lundell и соавт. (2007), которые изучали реакцию моноцитов и дендритных клеток пуповинной крови на действие различных бактерий [19]. В контакте со здоровой КМ дендритные клетки и моноциты способны продуцировать белки (sCD14 и sCD83), обладающие иммуномодуляторными свойствами. Оба белка способны ингибировать Th2-дифференциацию в ответ на контакт с пыльцевым аллергеном за счет ингибирования продукции и снижения экспрессии генов, ответственных за синтез  $IL13$ . Авторы высказывают предположение, что эти белки являются медиаторами, индуцированными комменсальными бактериями, ответственными за снижение активности иммунного ответа, приводящего к аллергическим заболеваниям у детей.

Клинический пример доказательства роли Treg.-клеток в формировании пищевой толерантности был получен в работе M. Karlsson и соавт. в 2004 г. Исследователи наблюдали группу детей в возрасте 6–56 месяцев с аллергией к белкам коровьего молока, получавших элиминационный рацион. На фоне отсутствия клинических проявлений пищевой аллергии дети получили провокационную пробу с коровьим молоком, далее были взяты анализы крови. У 52% детей клинической симптоматики не было, что подтвердило факт развития пищевой толерантности, у остальных появились клинические признаки пищевой аллергии. В анализах крови у толерантной группы детей выявлено повышение уровня Treg.-лимфоцитов. Удаление Treg.-клеток приводило к 5-кратному увеличению активности пролиферации эффекторных клеток при контакте с бычьим сывороточным альбумином [20].

Формирование адекватного иммунного ответа на собственную микрофлору является одним из решающих факторов развития толерантно-

сти. Особую роль в развитии иммунитета младенца играют бифидобактерии (ББ). В отличие от патогенов и других комменсальных бактерий именно ББ наиболее активны в переключении поляризации Th-клеток из направления Th2, характерного для внутриутробного периода, в направлении Th1. Можно отметить важную роль первого контакта ББ с основными антиген-презентирующими клетками кишечника младенца – дендритными клетками в развитии толерантности. В экспериментальном исследовании R. Rigby (2004) было показано, что инкубация дендритных клеток с пробиотиком (*B. longum*) повышает с высокой степенью достоверности продукцию цитокина IL10, обладающего регулирующими свойствами, в отличие от реакции дендритных клеток на контакт с *Str. faecum* [21].

#### Что мешает адекватной колонизации кишечника новорожденного ребенка?

По мнению многих педиатров, на первое место можно поставить весь современный образ жизни, что включает характер питания матери со сниженным потреблением кисломолочных продуктов, стерильные условия ведения родов и проживание в условиях современного мегаполиса.

Особую роль играет оперативное родоразрешение (кесарево сечение), которое применяется в России в 16% случаев. По данным Grunland (1999), интенсивность колонизации ББ в первые 6 месяцев жизни была достоверно ниже в группе детей, рожденных кесаревым сечением. Для этих детей также была характерна достоверно более высокая колонизация *Clostridia perfringens* [22]. В работе V. Laubereau (2004) было доказано, что у детей, рожденных кесаревым сечением, достоверно выше вероятность развития диареи и сенсibilизации к пищевым антигенам по сравнению с детьми, родившимися вагинальными родами [23]. В работах других исследователей была продемонстрирована достоверно более высокая частота всех аллергических проявлений, включая аллергический ринит и астму [24].

Другой серьезной причиной нарушения состава КМ и увеличения риска атопии является использование антибиотикотерапии. Клинические исследования демонстрируют, что использование антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин) у детей в постнатальном периоде приводит к значительному снижению вплоть до полного исчезновения ББ и лактобацилл (ЛБ), замещению здоровой КМ антибиотикорезистентными штаммами, повышению активности тучных клеток, повышению продукции IL4, IgE [25].

Несомненно, определяющую роль в развитии КМ играет характер вскармливания новорожденного. Грудное вскармливание является оптимальным питанием, способствующим адекватной колонизации кишечника младенца с преоб-

ладанием ББ. Грудное молоко содержит невысокий уровень белка и фосфора, что препятствует росту бактерий-протеолитиков и благоприятно для роста ББ и ЛБ. Кроме того, к настоящему времени удалось доказать наличие некоторого количества ББ и ЛБ в составе грудного молока [26]. Все эти факторы способствуют оптимальной колонизации кишечника ребенка первого года жизни.

В отсутствие грудного вскармливания необходимо использовать детские смеси, оптимально приближенные по бифидогенности к грудному молоку, т.е. смеси со сниженным уровнем белка, фосфора и содержащие пробиотики с доказанным действием в отношении КМ. В исследованиях M. Kuitunen (2008) и T. Abrahamsson (2007) было показано, что включение пробиотиков в рацион питания младенцев позволяло снизить частоту развития атопии у детей, родившихся кесаревым сечением и имевших неблагоприятный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям [27, 28].

В работах E. Ziegler (2006) было показано, что включение *B. lactis* в состав детских смесей повышает уровень ББ и секреторного IgA (рис. 2), а также снижает проницаемость кишечной стенки [29, 30]. По данным Rautava (2006), пробиотики (*B. lactis*, *L. rhamnosus*) стимулируют активность IgA-секретирующих клеток и увеличивают число клеток, продуцирующих специфические IgA против белков коровьего молока [31].

Таким образом, первым шагом развития толерантности является обеспечение адекватной колонизации кишечника младенца.

Вторым шагом развития толерантности является снижение аллергенного потенциала детской смеси. Следует отметить, что поступление аллергена еще не означает развитие аллергии. Наоборот, толерантность – это процесс, который начинается с момента первой встречи с аллергеном, при этом активность этого процесса зависит от многих других факторов. Снижение аллергенности детской смеси достигается гидролизом (расщеплением) белка, входящего в состав продукта. Были сделаны многочисленные попытки снизить риск развития аллергии, используя

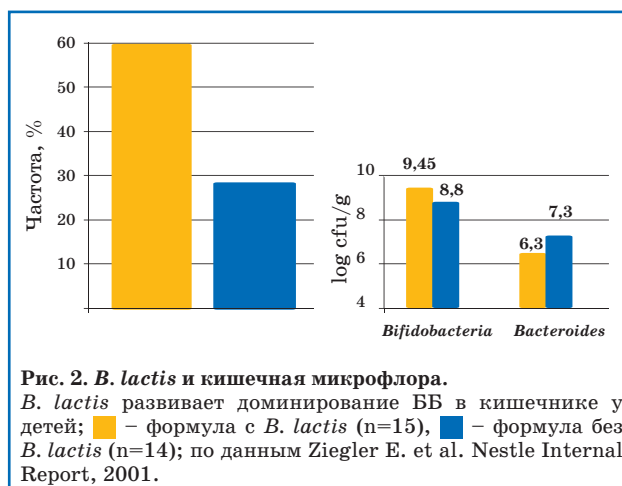


Рис. 2. *B. lactis* и кишечная микрофлора. *B. lactis* развивает доминирование ББ в кишечнике у детей; ■ – формула с *B. lactis* (n=15), ■ – формула без *B. lactis* (n=14); по данным Ziegler E. et al. Nestle Internal Report, 2001.

питании детей смеси с высокогидролизованным белком. В некоторых случаях получены благоприятные результаты, однако эти смеси обладают неприятным вкусом и высокой стоимостью, поэтому они редко используются в профилактических целях. Кроме того, смеси, содержащие высокогидролизованный белок, хотя и предупреждают попадание аллергенов в организм ребенка, но не способны формировать и развивать пищевую толерантность, так как для этого необходимо попадание аллергенов в желудочно-кишечный тракт младенца.

Между тем, развитие пищевой толерантности невозможно без контакта с аллергеном, причем этот контакт должен происходить в период так называемого «критического окна», т.е. в первые 4–6 месяцев жизни. При грудном вскармливании в молоке матери присутствует некоторое количество белка коровьего молока, который имеется в ее рационе, и при наличии здоровой КМ ребенок формирует адекватный иммунный ответ в виде развития пищевой толерантности. При искусственном вскармливании роль толерогенных пептидов выполняет умеренно гидролизированный белок детской молочной смеси.

Смесь олигопептидов нужной длины получают в результате мягкого гидролиза тщательно отобранных фракций сывороточного белка. Это позволяет добиться снижения риска сенсибилизации и стимулировать развитие толерантности к пище без ухудшения питательных характеристик продукта. Технология гидролиза, разработанная и запатентованная Исследовательским центром компании Нестле, предполагает два этапа: тепловая обработка в щадящем режиме для разворачивания исходных молекул белка и ферментный гидролиз в присутствии трипсина для «резки» длинных белковых молекул на более короткие пептидные фрагменты [32].

В сочетании эти два процесса позволяют в значительной степени снизить аллергенность коровьего молока при сохранении его питательных свойств. Кроме того, таким образом удается избежать горького вкуса, характерного для смесей на основе высокогидролизированных белков. Именно такая технология рекомендуется EFSA (2016) для производства гипоаллергенных смесей.

Молекулярная масса двух основных белковых составляющих коровьего молока  $\beta$ -лактоглобулина и  $\alpha$ -лактальбумина составляет соответственно около 60000 и 14000 дальтонов, тогда как уникальная технология, используемая при производстве смесей НАН ГА (Нестле), позволяет получить олигопептиды с медианой молекулярной массы на уровне 1100 дальтон. Умеренно гидролизированный белок (смесь НАН ГА) содержит значительно больше иммунологически компетентных олигопептидов с молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 10 000 дальтонов, считающемся оптимальным для формирования пищевой толерантности, чем высокогидролизированные смеси (которые фактически не содержат

таких пептидов), и в силу этого превосходит их в индукции толерантности к пище [32].

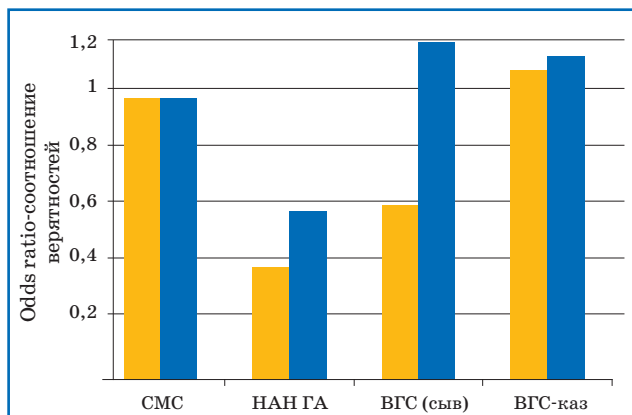
Таким образом, сочетание иммуномодулирующего действия здоровой КМ и толерогенных пептидов смеси позволяют увеличить возможность формирования пищевой толерантности у грудных детей.

Важнейшим фактором, позволяющим отнести гипоаллергенную смесь к профилактическим смесям, являются клинические доказательства ее эффективности, причем не по одному клиническому исследованию, а по многочисленным работам, позволяющим провести мета-анализ.

#### **Клинические исследования и мета-анализ использования профилактических смесей**

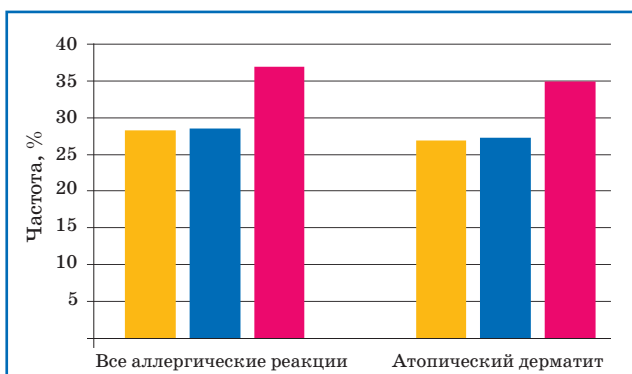
Одно из наиболее широкомасштабных клинических исследований профилактического действия смесей стало независимое исследование GINI (German Infant Nutritional Intervention). Это долгосрочное рандомизированное с двойным слепым контролем исследование изучало воздействие трех различных гидролизатов на развитие аллергии у детей. В исследовании участвовали 2252 ребенка, разделенных на 4 группы в соответствии с назначенными смесями: стандартная молочная смесь (СМС), умеренно гидролизованная смесь на основе сывороточных белков (чГС), высокогидролизованная смесь на основе казеина (вГК) и высокогидролизованная смесь на основе сывороточных белков (вГС). Все дети были из групп повышенного риска развития аллергии. По результатам первого года интервенции выявлено достоверное снижение риска развития атопии у детей из групп вГК и чГС на 50%, а также снижение сенсибилизации к пищевым антигенам (рис. 3) [33]. Это исследование также показало неэффективность сывороточной смеси с глубоко гидролизованным белком, протестированной в данной работе. Таким образом, первые результаты работы показали, что не все гидролизированные смеси снижают риск развития аллергии у детей. Наблюдение за детьми показало сохранение защитного действия смеси чГС на протяжении 15 лет. Кумулятивная частота развития экземы у детей в возрасте 11–15 лет достоверно снижена в группе детей, получавших еГК и вГС. Более того, в этих группах снижена частота респираторных аллергических проявлений в отличие от группы детей, получавших смеси вГС [34]. Эти данные убедительно демонстрируют, что для профилактики аллергии у детей необходимо выбирать смесь с доказанным в клинических исследованиях действием. К настоящему времени оценка профилактического действия смеси НАН ГА проведена в более 15 клинических исследованиях, опубликованы два мета-анализа. Последнее исследование в этом направлении (Wen, 2015) посвящено изучению частоты развития аллергии в группе детей, получавших данную смесь [35].

Будучи очень гетерогенной группой продук-



**Рис. 3.** Сенсibilизация к пищевым аллергенам в возрасте 1 года (GINI, 2003).

У детей, получающих НАН ГА, ниже уровень сенсibilизации к пищевым антигенам, что свидетельствует о формировании пищевой толерантности; ■ – КМ, ■ – 5 пищевых аллергий.



**Рис. 4.** Частота аллергических реакций у детей на разных видах вскармливания в возрасте 1 года.

■ – GM, ■ – NAN HA, ■ – стандартная смесь; по данным Wen S. et al., 2015.

тов (разные производители используют разные источники белка и разные технологии гидролиза, что отражается на пептидном профиле и, соответственно, иммуногенных свойствах конечного продукта), в связи с чем, по мнению международных экспертов, каждый гидролизат должен исследоваться в отношении его профилактической эффективности отдельно (EFSA, 2016).

Примером публикации, результаты которой противоречат большинству имеющихся работ, является опубликованный в феврале 2016 г.

новый мета-анализ (R.J. Boyle et al., 2016). Единственное отличие этого мета-анализа от всех предшествующих – это включение в него негативных результатов последнего исследования профилактической эффективности одной из смесей на основе частично гидролизованного белка [36].

Результаты мета-анализа не поддерживают существующие рекомендации по использованию смесей на основе гидролизованного белка в предупреждении аллергии, поскольку авторы мета-анализа не смогли подтвердить эффективность такой стратегии.

Однако авторы включили в мета-анализ одновременно лечебные смеси на основе высокогидролизованного белка и профилактические смеси разных компаний. Учитывая разнонаправленное действие профилактических смесей, направленных на выработку пищевой толерантности, и лечебных смесей, эффект которых основан на максимально возможном исключении аллергенов из рациона ребенка, включение их в один мета-анализ представляется неадекватным. Авторы мета-анализа группируют результаты в не совсем понятные возрастные группы: 0–4, 5–14, 15–24, 25–44, 45–64 и старше 65 лет. Почему были выбраны именно такие возрастные группы, объяснения не дано, особенно для первой группы – от 0 до 4 лет жизни.

Обсуждаемый мета-анализ в очередной раз подтвердил неоднородность группы «смеси на основе гидролизованного белка». Профилактическая эффективность каждой смеси должна доказываться отдельно, поэтому объединение в мета-анализ смесей разных производителей не позволяет сделать какого-либо значимого вывода, поскольку чГС – очень разнородная группа продуктов, и оценивать их все вместе нельзя.

Таким образом, оптимальным питанием ребенка первого полугодия жизни является материнское молоко. Однако при отсутствии грудного вскармливания в рацион детей, особенно с неблагоприятным аллергологическим анамнезом, необходимо включать гипоаллергенные смеси, обладающие доказанным в ходе клинических исследований профилактическим эффектом.

## Литература

1. Janson PC, Winerdal ME, Winqvist O. At the crossroads of T helper lineage commitment – epigenetic points the way. *Biochi. Biophys. Acta.* 2009; 1790 (9): 906–919.
2. Winders BR, Schwartz RH, Brunikel D. A distinct region of murine IFN-gamma promoter is hypomethylated from early T cells development through mature naïve and T cells differentiation. *J. Immunol.* 2004; 173: 7377–7384.
3. Azad MB, Theodore Konya, Heather Maughan, David S Guttman, Catherine J Field, Malcolm R Sears. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2013; 9: 15.
4. Ryan P, Bertnstein D, Lockey J, Reponen T, Levin L Grinshpun S. Exposure to traffic-related particles and endotoxin during infancy is associated with wheezing at age 3 years. *Ann. Reso. Crit. Care Medic.* 2009; 180: 1068–1075.
5. West C, Videky D, Prrescott S. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2010; 22: 635–641.
6. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. of Nutrit.* 2010; 103: 1792–1799.
7. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiol.* 2012; 23 (3): 402–414.
8. Kuitunen M, Kukkonen AK, Savilahti E. Impact of maternal allergy and use of probiotics during pregnancy on breast milk cytokines and food antibodies and development of allergy in children until 5 years. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159 (2): 162–170.

9. Prescott S, Barden A, Mori T, et al. Maternal fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal leukotriene production by cord-blood-derived neutrophils. *Clin. Science*. 2007; 113: 409–416.
10. Furuholm C, Warstedt K, Fageras M, et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2011; 22 (5): 505–514.
11. Field C, Thomson C, van Aerde J, et al. Lower proportion of CD45RO+ cells and deficient Interleukin-10 production by formula fed infants, compared with human-fed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J. Ped. Gastr. Nutr*. 2000; 39: 291–299.
12. Jia X, Pakserescht M, Wattar N, Wigrube J, Sontag S, Andrews M, Field C. Women who take n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplements during pregnancy and lactation meet the recommended intake. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2015; 40: 1–8.
13. Forno E, Onderdonk A, VcCracken J, et al. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clinical and Molecular Allergy*. 2008; 6: 11–20.
14. Azad MB, Theodore Konya, David S Guttman, Catherine J Field. Infant gut microbiota and food sensitization: association in the first year of life. *Clin. Exp. Allergy*. 2015; 45 (3): 632–643.
15. Berg RD, Savage DC. Immune responses of specific pathogen-free and gnotobiotic mice to antigens in indigenous and non-indigenous microorganism. *Infect. Immun*. 1975; 11: 320–329.
16. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *AJCN*. 1999; 69: 1046S–1051S.
17. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J. Immunol*. 1997; 159: 1739–1745.
18. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression or both? *Immunology*. 2004; 112: 352–363.
19. Lundell AC, Andersson K, Josefsson E, et al. Soluble CD14 and CD83 from human neonatal antigen-presenting cells are inducible by commensal bacteria and suppress allergen-induced human neonatal Th2 differentiation. *Infection and Immunity*. 2007; 75 (8): 4097–4104.
20. Karlsson M, Strober W, Fussi I. Insights into the mechanism of oral tolerance derived from the study of models of mucosal inflammation. *An. N.Y. Acad. Sc*. 2004; 1029: 115–131.
21. Rigby R, Knight S, Kamm M, et al. Production of interleukin (IL)-10 and IL-12 by murine colonic dendritic cells in response to microbial stimuli. *Clinical and Exp. Immunology*. 2004; 139: 245–256.
22. Gronlund MM, Lehtonen OP, Erkk E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery. *JPGN*. 1999; 28: 19–25.
23. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, et al. Cesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis and sensitization during the first year of life. *Arch. of Diseases in Childhood*. 2004; 89: 993–997.
24. Renz-Polster, David MR, Buist AS, et al. Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin. Exp. Allergy*. 2005; 35: 1466–1472.
25. Nutten S, Schumann A, Donnicola D, et al. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007; 2: 190–197.
26. Guemonde M, Laitinen K, Salminen S, et al. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007; 92: 64–66.
27. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children, but not in the total population. *J. of Allergy and Clin. Immunol*. 2008; online doi:10.1016/j.jaci.2008.1.019
28. Abrahamsson T, Jacobsen T, Bottcher M, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. of Allergy and Clin. Immunol*. 2007; 119: 1174–1180.
29. Ziegler E, Enslein M, Hager-Joerin C, et al. A low protein hypoallergenic formula with added B.lactis; leads to gut colonization with bifidobacteria. Nestle internal report, 2010.
30. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, et al. The effect of bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Human Dev*. 2007; 83: 575–579.
31. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Ped. Research*. 2006; 60: 221–224.
32. Fritsché R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunological tolerance to beta lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1997; 100: 266–273.
33. Berg A von, Koletzko S, Grübl A, Schoetzau A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D. GINI. German International Nutrition Intervention Study. Nestle Nutrition Workshop series. 2003; 53: 285–300.
34. Berg A von, Koletzko S, Grübl A, Schoetzau A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI study. *Allergy*. 2016; 71 (2): 210–219. doi:10.1111/all.12790
35. Wen S, Zhijian W, Mei Z, et al. Preventive effect of prenatal education and partially hydrolyzed whey promula on infantile allergy; a prospective study. *Chinese J. of Perinatol. Med*. 2015; 18 (12): 42–51.
36. Boyle R, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolyzed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352: 974–985.