



Возможности и противоречия первичной профилактики пищевой аллергии в раннем детском возрасте

Дмитриев А.В.¹, Гудков Р.А.¹, Федина Н.В.¹, Петрова В.И.¹, Заплатников А.Л.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

Для цитирования: Дмитриев А.В., Гудков Р.А., Федина Н.В., Петрова В.И., Заплатников А.Л. Возможности и противоречия первичной профилактики пищевой аллергии в раннем детском возрасте. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(1): 99–106 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-99-106

✉ **Для переписки:** **Дмитриев Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
Гудков Роман **Анатольевич**, к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
Роман Анатольевич **Федина Наталья Васильевна**, к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
Анатольевич **Петрова Валерия Игоревна**, к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
comancherro@mail.ru **Заплатников Андрей Леонидович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова

Резюме

Обзор включает 61 источник, в том числе современные и более ранние отечественные и зарубежные рекомендации по вскармливанию детей первых месяцев жизни, а также крупные продолжительные наблюдения и оригинальные исследования, касающиеся сроков введения потенциально-аллергенных продуктов, использования смесей на основе гидролизатов белка коровьего молока, смесей на основе молока других животных и на основе гидролизатов растительного белка. Рассматривается парадигма формирования пищевой толерантности с помощью раннего введения аллергенных продуктов, а также новые технологии создания заменителей грудного молока с низким риском развития аллергической патологии.

Ключевые слова: аллергия, дети, смеси, пищевая толерантность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: EPLOVA



The possibilities and contradictions of primary prevention of food allergies in early childhood

A.V. Dmitriev¹, R.A. Gudkov¹, N.V. Fedina¹, V.I. Petrova¹, A.L. Zaplatnikov²

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, (9, Vysokovoltynaya, Ryazan, 390026, Russia)

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (2/1, building 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia)

For citation: Dmitriev A.V., Gudkov R.A., Fedina N.V., Petrova V.I., Zaplatnikov A.L. The possibilities and contradictions of primary prevention of food allergies in early childhood. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 99–106. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-99-106

✉ **Corresponding author:** **Andrey V. Dmitriev**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-8202-3876
Roman A. Gudkov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-4060-9692
comancherro@mail.ru **Natalia V. Fedina**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-6307-7249

Valeria I. Petrova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-5205-0956

Andrey L. Zaplatnikov, MD, Professor, Head of the Department of Neonatology named after Professor V.V. Gavryushov; ORCID: 0000-0003-1303-8318

Summary

The review includes 61 sources, including modern and earlier domestic and foreign recommendations for feeding children in the first months of life, as well as large long-term observations and original studies concerning the timing of the introduction of potentially allergenic products, the use of mixtures based on cow's milk protein hydrolysates, mixtures based on the milk of other animals and based on plant protein hydrolysates. The paradigm of the formation of food tolerance through the early introduction of allergenic products is considered, as well as new technologies for the creation of breast milk substitutes with a low risk of developing allergic pathology.

Keywords: allergy, children, mixtures, food tolerance

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Причины глобального роста аллергической патологии у детей, произошедшего во второй половине XX века не до конца ясны. Среди экзогенных факторов наибольшего внимания заслуживают распространение вскармливания детей смесями-заменителями грудного молока, рост лекарственной и экологической нагрузки, а также изменения состава рациона. «Гигиеническая гипотеза» добавляет в список рассматриваемых причин

снижение инфекционной нагрузки. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении аллергических заболеваний детского возраста, первостепенное значение имеет ранняя профилактика. На протяжении двух последних десятилетий происходят изменения во взглядах на профилактику развития аллергических заболеваний у детей раннего возраста, что отражено как в отечественных, так и в зарубежных публикациях и рекомендациях [1, 2].

От гипоаллергенных рекомендаций к раннему введению аллергенных продуктов

Исторически сформировался подход, выражающийся ограничением в питании продуктов – потенциальных аллергенов, которая сохраняет свои позиции в реальной практике до настоящего времени. В рамках данной «гипоаллергенной» парадигмы ограничения распространяются на продукты – «облигатные аллергены» в питании беременных и кормящих женщин, а также на увеличение сроков введения этих продуктов в составе прикормов младенцам. Однако, к настоящему времени всё большее обоснование и распространение получают рекомендации, как минимум, не использовать профилактические гипоаллергенные диеты беременным и кормящим женщинам [3, 4]. Более того, в ряде современных зарубежных рекомендаций признаётся целесообразным раннее введение в рацион младенцев продуктов – потенциальных аллергенов, в частности в рекомендациях Американской академии педиатрии (AAP), Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) [5].

При обсуждении новой парадигмы используют такие термины, как «пищевая толерантность», «оральная толерантность», «пищевое программирование», «окно толерантности», «неонатальное окно возможностей», «критическое окно». Феномен пищевой толерантности – это состояние иммунной нечувствительности к антигенам, поступающим

с питанием. Понятие «окно толерантности» применяется для описания как пренатального, так и постнатального периода, в течение которого дитя может влиять на развитие иммунной системы и предрасположенность к иммуноопосредованным заболеваниям [6].

Исторически, введение прикормов практиковалось с первых месяцев жизни, например, в СССР – с 1–3 месяцев. Как правило, в различных странах в качестве прикорма использовались наиболее часто употребляемые населением продукты. Повсеместный рост частоты аллергических заболеваний, отмеченный в 80-е годы XX века, послужил поводом для принятия определённых рекомендаций [7]. В 2000 г. Комитет по питанию Американской академии педиатрии (AAP) выпустил рекомендации ограничивающие наиболее аллергенные продукты по возрасту: молочные продукты – с 1 года, яйца – с 2 лет, а арахис, орехи и рыбу – с 3-летнего возраста. Однако, со временем стало ясно, что подобная практика не предотвратила дальнейший рост аллергопатологии, чего не наблюдалось в странах, в которых сроки введения прикормов не пролонгировались. В 2008 года AAP признала, отсутствие профилактического эффекта ограничительных рекомендаций [8].

В 2009 г. была опубликована статья профессора Гетенборгского университета Göran Wennergren с провокационным названием «Что, если все

наоборот? Автор заключил, что раннее ведение в питание ребёнка арахиса и рыбы может вызвать толерантность, тем самым предотвратить развитие аллергии [9]. В 2013 года был опубликован первый крупный обзор и обобщены мнения экспертов по вопросам целесообразности раннего введения аллергенных продуктов, зачем последовали первые официальные рекомендации не откладывать введение прикормов, которые были встречены с энтузиазмом [10]. В 2019 года ААР опубликовала рекомендации введения арахисовой пасты детям группы высокого риска в возрасте 4–6 месяцев, а в группе невысокого риска – в возрасте 6 месяцев. Родителям детей, не входящим в группу риска, рекомендовалось определять сроки согласно «своим собственным предпочтениям и культурным традициям». В отношении других аллергенных продуктов «большой восьмёрки» указывалось на отсутствие каких-либо оснований откладывать их введение [5].

Значительная часть подобных исследований проводилась в отношении аллергии на арахис, как распространённое и наиболее опасное явление в ряде стран. Именно раннее введение арахиса продемонстрировало наглядный эффект. Так в исследовании Learning Early About Peanut (LEAP) было отмечено 80% снижение частоты аллергии на арахис у детей, постоянно получавших его на 1 году жизни [11]. Вместе с тем, в России аллергия на арахис встречается не часто и в качестве основной

проблемы рассматривается непереносимость белков коровьего молока (БКМ). Профилактическая эффективность раннего введения БКМ исследовалась, как правило, в рамках изучения всех 8 «наиболее частых аллергенов». В исследовании, опубликованном в 2008 г., авторы рассмотрели случаи аллергии на 8 продуктов и пришли к выводу, что введение их в питание ребёнка позже 6 месяцев повышает риск аллергических заболеваний в последующем [12]. Таким образом, они высказали обеспокоенность по поводу рекомендаций введения прикормов после 6 месяцев «после закрытия критического окна». Канадское исследование (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development, CHILD), показало, что задержка введения арахиса, коровьего молока и яиц увеличивает частоту пищевой сенсibilизации [13].

Тем не менее, вопросы, связанные со сроками введения конкретных прикормов, в реальной практике не решены окончательно. Рекомендации ВОЗ и многие национальные программы питания детей раннего возраста сохраняют прежние позиции по срокам введения прикормов. Среди практикующих педиатров не редко преобладает установка на «гипоаллергенные» рекомендации. Несомненно, следует учитывать региональные популяционные особенности – распространённость аллергических заболеваний, традиционный состав и сроки введения прикормов [14].

Профилактическое значение грудного вскармливания

Традиционно главным и универсальным профилактическим фактором считается грудное вскармливание. Рассматриваются различные механизмы влияния грудного молока на формирование иммунной толерантности, в частности, активно исследуется роль следовых количеств пищевых антигенов, олигосахаридов, некоторых цитокинов, а также факторов, организующих микрофлору [15, 16].

Профилактическая эффективность грудного вскармливания не ставится под сомнение. Однако, ряд исследований показывают неоднозначные результаты, которые могут быть объяснены с позиций парадигмы формирования иммунологической толерантности и наличием других значительных по силе влияния факторов. Дети, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, могут быть подвержены риску аллергии к БКМ вследствие отсутствия контакта с антигеном БКМ в период «окна толерантности». Вероятно, спектр пищевых

антигенов грудного молока имеет значение в пищевом программировании этнических особенностей питания. Традиционные и региональные особенности питания могут оказывать влияние на формирование иммунологической толерантности или, наоборот, повышать риск аллергических заболеваний [17, 18].

Исследования показывают, что критическое значение может иметь получение новорождённым смеси в первые несколько дней жизни. Заслуживает внимание исследование японских авторов, выявившее повышение риска развития аллергического заболевания при введении новорождённому стандартной молочной смеси в первые 3 дня жизни. При этом более позднее введение смеси риск не повышала. Предполагается, что на первой неделе жизни проницаемость кишечника быстро снижается из-за созревания плотных контактов между эпителиальными клетками и молозиво ускоряет этот процесс [19].

Молочные смеси на основе частичного гидролиза белков

Выбор смеси для детей, утративших возможность получать грудное молоко, является принципиальным решением, определяющим риск манифестации аллергии на БКМ. В связи с этим возникает вопрос о взаимосвязи формирования иммунологической толерантности и технологии производства заменителей грудного молока. Одним из направлений профилактики аллергии на БКМ явилась

разработка смесей – частичных гидролизатов (СЧГ). Эта группа молочных формул, именуемых в РФ «гипоаллергенными», получила широчайшее распространение в практике и изначально рекомендовались, прежде всего, детям с отягощённым семейным анамнезом по аллергопатологии. СЧГ хорошо переносятся и обеспечивают нормальное развитие ребёнка [20, 21].

В последующем технология частичного гидролиза получила распространение на базовые смеси премиального класса. Доказательств профилактического эффекта СЧГ в отношении снижения частоты аллергических заболеваний получено не было, и в настоящее время, СЧГ всё более позиционируются с позиций коррекции так называемых функциональных нарушений пищеварительного тракта [22]. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) констатирует, что «смеси с частичным гидролизом сывороточного белка, гидролизованные трипсином», могут использоваться в качестве базовых смесей для здоровых доношенных детей. При этом, это же агентство считает, что безопасность и возможность рутинного использования различных частичных гидролизатов должны быть подтверждены клиническими исследованиями конкретного продукта [23, 24].

Наиболее известное исследование GINI (German Infant Nutrition Intervention, 2016), проводившееся в течение 15 лет, включившее наблюдение за 2252 детьми, показавшее снижение частоты атопического дерматита у детей из группы риска, получавших конкретную смесь на основе частичного гидролизата сывороточного белка и глубокого гидролизата казеина, в последующем было поставлено под сомнение многочисленными исследованиями [25, 26]. Французское исследование ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance, 2019 г.), в котором 18329 детей получали СЧГ, не выявило профилактического эффекта в отношении кожных и респираторных симптомов к 2 годам жизни. Более того, среди детей, получавших гидролизаты частота аллергической патологии была выше независимо от группы семейного аллергологического анамнеза [27].

В 2020 г. эксперты Европейской ассоциации аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) пришли к выводу, что частичные гидролизаты, а также глубокие гидролизаты сыворотки и казеина не способствуют снижению риска развития аллергии на БКМ по сравнению со стандартными молочными формулами. В 2021 г в рекомендациях EAACI, а также Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA), Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), и Австралийское общество клинических иммунологов и аллергии (ASCIA) констатировано отсутствие доказанного профилактического эффекта. Вместе с тем, перечисленные рекомендации не носят категорически однозначного характера, при этом обращается внимание на необходимость индивидуального подхода в принятии решения о выборе продукта вскармливания [28, 29, 30].

В противовес исследованиям, отрицающим профилактический эффект СЧГ, имеется ряд работ, его обнаруживающий. Очевидно, что эффективность СЧГ зависит от особенностей конкретных смесей, а также от сроков их использования. Помимо характеристик исходного белкового компонента, аллергенность может модифицироваться технологическими процессами, например, термической обработкой. При термическом воздействии различные белки ведут себя по-разному, помимо денатурации возможно образование новых продуктов

взаимодействия белков с другими компонентами молока, например, гликирование, что в сумме делает патофизиологические эффекты сложными и трудно предсказуемыми [31, 32, 33].

Функциональные характеристики СЧГ, в том числе их иммунореактивность, определяются большим количеством технологических факторов – исходным сырьём, термической обработкой, ферментными системами, что делает свойства каждой смеси не воспроизводимым и не предсказуемым. Данные, полученные при изучении одной гидролизованной формулы, нельзя экстраполировать на другие коммерческие смеси [34, 35]. Возможно, применение новых технологий гидролиза и модификации белков позволят повысить профилактическую эффективность молочных смесей [36].

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств превентивного эффекта смесей, содержащих белок частичного или глубокого гидролиза, ряд национальных и международных соглашений рекомендуют или допускают их использование в педиатрической практике в группах риска с профилактической целью [24, 37]. В методических рекомендациях Союза педиатров России по применению смесей на основе частично гидролизованного белка, выпущенных в 2023 году, предложен алгоритм использования СЧГ «доношенными и недоношенными детьми, достигшими веса 3 кг с отягощённой по атопическим заболеваниям наследственностью при отсутствии симптомов атопии и наличии функциональных нарушений со стороны пищеварительного тракта» и отмечено, «... что такая тактика потенциально может обеспечить профилактику дебюта патологического процесса» [38].

Частичные гидролизаты рекомендуются в качестве переходного этапа (моста) между глубокими гидролизатами и стандартными смесями после формирования ремиссии. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств целесообразности такого подхода, он логично встраивается в концепцию постепенного формирования толерантности. Согласно большинству зарубежных и отечественным рекомендациям при аллергии на БКМ лёгкой и средней тяжести введение частичных гидролизатов возможно уже через 2–6 недель использования высоких гидролизатов, а при неудаче – ещё через 6 месяцев или по достижению 9–12 месячного возраста. При тяжёлой аллергии на БКМ их ведение возможно через 1–3 месяца, желательно после определения специфических IgE к БКМ [39].

Таким образом, происходящие в настоящее время изменения во взглядах на диетические возможности профилактики аллергической патологии у детей, затрагивающие глобальные сферы медицины и технологий, не имеют окончательного решения.

Альтернативным подходом к профилактике непереносимости БКМ является использование молока других животных, растительного белка (помимо сои) в качестве основы для производства смесей [40]. Развитие технологий делает возможными новые направления поиска, включая генетическую модификацию животных, а также новые способы обработки исходных белков.

Козье молоко как источник белка

В настоящее время возрастает интерес к использованию для производства молочных детских смесей козьего молока [41, 42, 43]. Козье молоко было рекомендовано Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (EFSA) как источник белка для детских смесей в 2012 году и первоначально позиционировалась как альтернатива гидролизатам для пациентов с аллергией на БКМ, но уже вскоре такая рекомендация была пересмотрена (несмотря на явно меньшую аллергенность).

По многим показателям козье молоко имеет преимущество перед коровьем. Апокриновый механизм секреции сближает его с женским, благодаря большому количеству клеточных элементов, более широкому спектром небелковых азотсодержащих соединений, набором нуклеотидов и содержанием свободных аминокислот. Аминокислотный спектр козьего молока позволяет снизить содержание белка в готовой смеси, обогащенной сывороточной фракцией до рекомендованного уровня.

Содержание β -казеина в козьем молоке (1,26–2,28 г на 100 мл или 55%) ближе к таковому в женском молоке (0,25 г на 100 мл или 62,5–77%), что выгодно отличает его от коровьего (0,62 г на 100 мл или 39%). Образующиеся при гидролизе из β -казеина β -казоморфины, являясь лигандами опиоидных рецепторов, влияют на такие функции как насыщение и сон, а также на моторику кишечника [44].

Молоко других животных

Применение в качестве сырья для создания детских смесей молока других животных (не коровьего и козьего) ограничено значительно меньшим объёмом производства и недостаточной изученностью в отношении использования в детском питании. Козье молоко используется для производства детских смесей в промышленных масштабах, хотя в мировом объёме производства молока оно занимает только 2,3%, уступая буйволиному (13%) и опережая овечьё (1,4%). Молоко разных сельскохозяйственных животных в значительной степени варьирует как по общему содержанию белка, так и по альбумин-глобулиновому и аминокислотному спектрам [45]. Однако, в отличие от коровьего и козьего, молоко других животных-кандидатов характеризуется наличием лимитирующих аминокислот (гистидина, валина, цистина, триптофана и метионина [46]. С позиций разработки молочных смесей с минимальной аллергенностью, важно учитывать антигенное сходство с белками женского молока и различие с БКМ. Известно, что наиболее сходны антигенно с коровьими белки козьего и овечьего молока, наименее – ослиного и кобыльего, верблюжье молоко занимает промежуточное положение [47].

Детские смеси на основе овечьего молока доступны в Новой Зеландии и в Китае. Овечьё молоко относительно коровьего богаче β - и α -S2 казеинами и беднее κ - и S1-казеинами. В отношении

В козьем молоке содержится только A2 тип β -казеина, который входит в состав женского молока, но отсутствует в коровьем. A2 β -казеин имеет лучшие характеристики переваривания, что объясняет имеющиеся случаи переносимости козьего молока лицами с непереносимостью коровьего. Полностью отсутствующая в грудном молоке α -S1-фракция казеина в козьем молоке представлена значительно меньше (0,1–0,7 г на 100 мл или 6%) в сравнении с коровьим молоком (1,37 г на 100 мл или 38%). Напротив, α -S2-фракция казеина, также отсутствующая в грудном молоке, в козьем молоке содержится в большем количестве – 19% против 10% в коровьем. Содержание каппа-казеина, являющегося гликозилированной формой, в козьем молоке близко к таковому в грудном (20 и 23%) и превышает его долю в коровьем (13%). Сывороточные белки козьего и коровьего молока, в отличие от казеинов, в целом сопоставимы. Можно отметить, что сывороточная фракция козьего молока характеризуется преобладанием α -лактальбумина (0,09–0,43 г на 100 мл), что сближает его с женским молоком, содержащим 0,07 г на 100 мл (28%) против 0,03 г на 100 мл (3%) в коровьем молоке [44]. В процессе термической обработки белки козьего молока уменьшают свой аллергический потенциал в большей степени, чем белки коровьего молока, что связано с более низким порогом начальной денатурации (около 70 градусов). По той же причине, можно ожидать облегченного усвоения смесей из козьего молока.

потенциальной аллергенности белков овечьего молока, предполагается высокий риск перекрёстной аллергии с БКМ [48].

В настоящее время возрастает интерес к верблюжьему молоку. Смеси из него доступны в странах Ближнего Востока, в настоящее время ведутся активные исследования в ОАЭ, США, Нидерландах [49, 50]. Верблюжье молоко по белковому составу сопоставимо с коровьим, однако отличается от него казеиново-сывороточным соотношением (74 к 16), в нём отсутствует β -лактоглобулин (Bos d5 – основной аллерген коровьего молока), меньше содержание α -S1 и κ -казеина, α -лактальбумина и сывороточного альбумина, но больше – β -казеина [51]. Возможность использования смесей из верблюжьего молока при аллергии на БКМ в настоящее время активно изучается [52].

Аминокислотная последовательность белков ослиного молока существенно отличается от коровьего и козьего, что может служить предпосылкой использования его при аллергии на БКМ. Оно беднее α -S1 казеином и значительно богаче α -S2, β - и κ -казеинами. Наиболее активно исследования ослиного молока проводятся в Италии [53]. Аминокислотный состав лошадиного молока также значительно отличается от коровьего. Экспериментальные исследования показывали высокую частоту переносимости лошадиного молока пациентами с аллергией на БКМ [54].

Растительные источники белка

Растительные белки в сравнении с животными содержат существенно меньше незаменимых аминокислот. Аминокислотный коэффициент усвояемости белков (PDCAAS) для детей первого года жизни составляет для риса 0,3–0,5, для пшеницы 0,2–0,3, для гороха 0,6–0,7 (для белков коровьего молока – 1,0) [55]. Тем не менее, последние десятилетия интерес к растительному белку возрастает, что обусловлено ценовой доступностью, поиском альтернативы коровьему молоку, распространением вегетарианства и развитием технологий [56, 57].

Несмотря на то, что соевые смеси имеют много недостатков и давно перестали рассматриваться как вариант в случае непереносимости БКМ, на фоне прогресса технологий модификации белкового компонента они могут иметь определённые перспективы использования в качестве безопасной

альтернативой детским смесям на основе коровьего молока [58]. Напротив, разработка смесей, в которых белковый компонент представлен гидролизатом рисового белка, привлекает всё больше внимания в связи с его низким аллергенным потенциалом и невысокой себестоимостью [59, 60]. Такие смеси сравнительно широко используются в ряде Европейских стран (Италия, Испания и Франция) начиная с 2000-х годов, где они позиционируются как лечебные смеси второй линии для детей с непереносимостью БКМ, показав свою безопасность и эффективность [59].

В настоящее время появляется информация о разработке и выпуске детских смесей на основе других высокобелковых растительных источников – гороха, чечевицы, нута, киноа, гречихи, миндаля и картофеля [61].

Заключение

Несмотря на теоретическую обоснованность роли иммунологической толерантности в формировании здоровья человека, и в частности, предотвращении непереносимости антигенов пищи, необходимо осторожное отношение к изменениям в практике вскармливания. В настоящее время отсутствуют исчерпывающие данные, касающиеся сроков существования «окна толерантности»,

допустимых качественных и количественных характеристик антигенной нагрузки и ряда других параметров функционирования барьера кишки. Если в отношении практических рекомендаций по питанию беременных и кормящих женщин имеется определённая ясность, то для уточнения алгоритмов вскармливания младенцев необходимы дальнейшие исследования.

Литература | References

- Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Complementary foods are a window of opportunity for the development of immunological tolerance, allergy prevention and the formation of a child's taste. *Pediatrician's practice*. 2024;(3): 4–10. (in Russ.)
Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Прикорм – «окно возможностей» для становления иммунологической толерантности, профилактики аллергии и формирования вкуса ребенка. *Практика педиатра*. 2024. № 3. С. 4–10.
- Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy*. 2024;6(1):3–14. doi: 10.2500/jfa.2024.6.230018.
- Donovan S., Dewey K., Novotny R. et al. Maternal Diet during Pregnancy and Lactation and Risk of Child Food Allergies and Atopic Allergic Diseases: A Systematic Review [Internet]. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Jul. doi: 10.52570/NESR.DGAC2020.SR0207.
- Thongsukkaeo S., Suksawat Y. Early-Life Risk Factors and Clinical Features of Food Allergy Among Thai Children. *Int J Pediatr*. 2024; 2024:6767537. doi: 10.1155/2024/6767537.
- 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). doi: 10.1542/peds.2019–0281.
- Dawod B., Marshall J.S. Cytokines and Soluble Receptors in Breast Milk as Enhancers of Oral Tolerance Development. *Front. Immunol*. 2019;10:16. doi: 10.3389/fimmu.2019.00016.
- Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C. 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.
- Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W.; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183–191.
- Wennergren G. What if it is the other way around? Early introduction of peanut and fish seems to be better than avoidance. *Acta Paediatr*. 2009;98(7):1085–1087. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01342.x.
- Abrams E.M., Hildebrand K., Blair B., Chan E.S.; Timing of introduction of allergenic solids for infants at high risk. *Paediatr Child Health*. 2019;24(1):56–57. doi: 10.1093/pch/pxy195.
- Yakoboski E., Robinson L.B., Arroyo A. et al. Early Introduction of Food Allergens and Risk of Developing Food Allergy. *Nutrients*. 2021;13(7):2318. doi: 10.3390/nu13072318.

12. Prescott S.L., Smith P., Tang M. et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(5):375–380. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00718.x.
13. Tran M. M., Lefebvre D.L., Dai D. et al. Timing of food introduction and development of food sensitization in a prospective birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 471–477. doi: 10.1111/pai.12739.
14. Tham E.H., Lee B.W., Chan Y.H. et al. Low Food Allergy Prevalence Despite Delayed Introduction of Allergenic Foods-Data from the GUSTO Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):466–475.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.001.
15. Xiao L., van De Worp W.R., Stassen R. et al. Human Milk Oligosaccharides Promote Immune Tolerance Via Direct Interactions with Human Dendritic Cells. *Eur J Immunol.* 2019; 49 (7): 1001–1014. doi: 10.1002/eji.201847971.
16. Wood H., Acharjee A., Pearce H. et al. Breastfeeding Promotes Early Neonatal Regulatory T-cell Expansion and Immune Tolerance of non-Inherited Maternal Antigens. *Allergy* 2021. doi: 10.1111/all.14736.
17. Munblit D., Perkin M.R., Palmer D.J., Allen K.J. et al. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (6): 599–608. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0153.
18. Matsumoto N., Yorifuji T., Nakamura K. et al. Breastfeeding and risk of food allergy: A nationwide birth cohort in Japan. *Allergology International.* 2020; 69 (1): 91–97. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.007.
19. Urashima M., Mezawa H., Okuyama M. et al. 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.* 2019;173(12):1137–1145. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3544.
20. Picaud J.C., Pajek B., Arciszewska M. et al. An Infant Formula with Partially Hydrolyzed Whey Protein Supports Adequate Growth and Is Safe and Well-Tolerated in Healthy, Term Infants: A Randomized, Double-Blind, Equivalence Trial. *Nutrients [Internet].* 2020;12(7):1–16. doi: 10.3390/nu12072072.
21. Yang J., Yang S.I., Jeong K. et al. A partially hydrolyzed whey formula provides adequate nutrition in high-risk infants for allergy. *Nutr Res Pract [Internet].* 2022 Jun;16(3):344–353. doi: 10.4162/nrp.2022.16.3.344.
22. Salami M., Moosavi-Movahedi A.A., Moosavi-Movahedi F. et al. Biological activity of camel milk casein following enzymatic digestion. *J Dairy Res [Internet].* 2011 Nov [cited 2022 Oct 14];78(4):471–8. doi: 10.1017/S0022029911000628.
23. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA), Turck D., Bresson J., Burlingame B., Dean T. et al. Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of an application for authorisation of an infant and/or follow-on formula manufactured from protein hydrolysates. *EFSA Journal [Internet].* 2017 [cited 2022 Oct 30];15(5):4779. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4779.
24. Vandenplas Y., Munasir Z., Hegar B. et al. A perspective on partially hydrolyzed protein infant formula in nonexclusively breastfed infants. *Korean J Pediatr.* 2019;62(5):149–54. doi: 10.3345/kjp.2018.07276.
25. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M. et al. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition.* 2019; 57:268–74. doi: 10.1016/j.nut.2018.05.018.
26. Boutsikou T., Sekkidou M., Karaglani E. et al. The Impact of Infant Feeding Regimen on Cow's Milk Protein Allergy, Atopic Dermatitis and Growth in High-Risk Infants during the First 6 Months of Life: The Allergy Reduction Trial. *Nutrients.* 2023;15(11):2622. doi: 10.3390/nu15112622.
27. Davisse-Paturet C., Raheison C., Adel-Patient K. 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.* 2019 Sep;30(6):614–623. doi: 10.1111/pai.13094.
28. Castenmiller J., Hirsch-Ernst K.I., Kearney J. et al. Efficacy of an infant formula manufactured from a specific protein hydrolysate derived from whey protein isolate and concentrate produced by Société des Produits Nestlé S.A. in reducing the risk of developing atopic dermatitis. *EFSA Journal.* 2021;19(6). doi: 10.2903/j.efsa.2021.6603.
29. Halken S., Muraro A., de Silva D. et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update) *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32:843–858. doi: 10.1111/pai.13496.
30. Fleischer D.M., Chan E.S., Venter C. et al. Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9:22–43.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.002.
31. Krishna T.C., Najda A., Bains A. et al. Influence of ultra-heat treatment on properties of milk proteins. *Polymers.* 2021;13:3164. doi: 10.3390/polym13183164.
32. Van Lieshout G.A.A., Lambers T.T., Bragt M.C.E., Hettinga K.A. How processing may affect milk protein digestion and overall physiological outcomes: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020;60:2422–2445. doi: 10.1080/10408398.2019.1646703.
33. Abbring S., Xiong L., Diks M.A.P. et al. Loss of allergy-protective capacity of raw cow's milk after heat treatment coincides with loss of immunologically active whey proteins. *Food Funct.* 2020;11:4982–4993. doi: 10.1039/D0FO01175D.
34. Nutten S., Maynard F., Järvi A. et al. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;75:1446–1449. doi: 10.1111/all.14098.
35. Halken S., Muraro A., de Silva D. et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatric Allergy and Immunology.* 2021 Jul 1;32(5):843–58. doi: 10.1111/pai.13496.
36. de Silva D., Halken S., Singh C., Muraro A., Angier E., Arasi S., Arshad H., Beyer K., Boyle R., du Toit G., Eigenmann P., Grimshaw K., Hoest A., Jones C., Khaleva E., Lack G., Szajewska H., Venter C., Verhasselt V., Roberts G.; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Oct;31(7):813–826. doi: 10.1111/pai.13273.
37. Martín-Masot R., Díaz-Martín J.J., Santamaría-Orleans A., Navas-López V.M. Spanish Pediatricians' Positions Regarding Prevention, Diagnosis, Nutritional Management, and Challenges in Cow's Milk Protein

- Allergy. *Nutrients*. 2023;15(16):3586. doi: 10.3390/nu15163586.
38. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A. et al. Guidelines for the use of partially hydrolyzed protein-based formulas in children. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: "Pediatr", 2023. 88 p. (in Russ.)
Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Методические рекомендации по применению у детей смесей на основе частично гидролизованного белка. Союз педиатров России. М.: «ПедиатрЪ», 2023. – 88 с.
 39. Vandenplas Y., Al-Hussaini B., Al-Mannaie K. et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. *Nutrients*. 2019 Jun 26;11(7):1444. doi: 10.3390/nu11071444.
 40. Lajnaf R., Feki S., Ameer S.B. et al. Cows' milk alternatives for children with cows' milk protein allergy: review of health benefits and risks of allergic reaction. *Int Dairy J*. 2023;141:105624. doi: 10.1016/j.idairyj.2023.105624.
 41. Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020; 65(5): 100–111 (in Russ.) doi: 10.21508/10274065–2020–65–5–100–111.
 42. Geppe N.A., Meleshkina A.V., Yablokova E.A., Chebysheva S.N. Advantages of adapted goat milk-based formulas for functional disorders of the gastrointestinal tract in young children with artificial feeding. *Lechaschi vrach*. 2020;3:43–49. (in Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.72.94.007.
Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Яблокова Е.А., Чебышева С.Н. Достоинства адаптированных смесей на основе козьего молока при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста на искусственном вскармливании. *Лечащий врач*. 2020;3:43–49. doi: 10.26295/OS.2020.72.94.007.
 43. Benjamin-van Aalst O., Dupont C., van der Zee L., Garsen J. et al. Goat Milk Allergy and a Potential Role for Goat Milk in Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2024;16(15):2402. doi: 10.3390/nu16152402.
 44. Prosser C.G. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula. *J. Food Sci*. 2021;86:257–265. doi: 10.1111/1750–3841.15574.
 45. Ji Z., Dong R., Du Q. et al. Insight into differences in whey proteome from human and eight dairy animal species for formula humanization. *Food Chem*. 2024;430:137076. doi: 10.1016/j.foodchem.2023.137076.
 46. Orazov A., Nadtochii L.A., Safronova A.V. Assessing the Biological Value of Milk Obtained from Various Farm Animals. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2019;49(3):447–453. (In Russ.) doi: 10.21603/2074–9414–2019–3–447–453.
Оразов А., Надточий Л.А., Сафронова А.В. Оценка биологической ценности молока сельскохозяйственных животных. Техника и технология пищевых производств. 2019;3: 447–453. doi: 10.21603/2074–9414–2019–3–447–453.
 47. Maryniak N.Z., Hansen E.B., Ballegaard A.-S.R. et al. Comparison of the allergenicity and immunogenicity of Camel and cow's milk – A study in brown Norway rats. *Nutrients*. 2018;10:1903. doi: 10.3390/nu10121903.
 48. Balthazar C.F., Pimentel T.C., Ferrão L.L. et al. Sheep Milk: Physicochemical Characteristics and Relevance for Functional Food Development. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2017;16:247–262. doi: 10.1111/1541–4337.12250.
 49. Vincenzetti S., Cammertoni N., Rapaccetti R. et al. Nutraceutical and Functional Properties of Camelids' Milk. *Beverages*. 2022;8:12. doi: 10.3390/beverages8010012.
 50. Fiocchi A., Bognanni A., Brožek J. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update-I-Plan and definitions. *World Allergy Organ. J*. 2022;15:100609. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100609.
 51. Swelum A.A., El-Saadony M.T., Abdo M. et al. Nutritional, antimicrobial and medicinal properties of Camel's milk: A review. *Saudi J. Biol. Sci*. 2021;28:3126–3136. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.02.057.
 52. Zhang M., Li S., Zhao J., Shuang Q., Xia Y. et al. A novel endogenous antimicrobial peptide MP-4 derived from koumiss of Inner Mongolia by peptidomics, and effects on *Staphylococcus aureus*. *LWT*. 2024;191:115595. doi: 10.1016/j.lwt.2023.115595.
 53. Sarti L., Martini M., Brajon G. et al. Donkey's Milk in the Management of Children with Cow's Milk protein allergy: Nutritional and hygienic aspects. *Ital. J. Pediatr*. 2019;45:102. doi: 10.1186/s13052–019–0700–4.
 54. Duan C., Ma L., Cai L. et al. Comparison of allergenicity among cow, goat, and horse milks using a murine model of atopy. *Food Funct*. 2021;12:5417–5428. doi: 10.1039/D1FO00492A.
 55. World Health Organization. Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1985. (WHO Technical Report Series). Available at: <http://www.fao.org/3/aa040e/AA040E08.htm>. (accessed on 7.11.2024)
 56. Martini D., Tucci M., Bradfield J. et al. Principles of sustainable healthy diets in worldwide dietary guidelines: Efforts so far and future perspectives. *Nutrients*. 2021;13:1827. doi: 10.3390/nu13061827.
 57. Silva A.R.A., Silva M.M.N., Ribeiro B.D. Health issues and technological aspects of plant-based alternative milk. *Food Res. Int*. 2020;131:108972. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108972.
 58. Verduci E., Di Profio E., Cerrato L. et al. Use of Soy-Based Formulas and Cow's Milk Allergy: Lights and Shadows. *Front. Pediatr*. 2020;8:736. doi: 10.3389/fped.2020.591988.
 59. Dupont C., Bocquet A., Tomé D. et al. Hydrolyzed Rice Protein-Based Formulas, a Vegetal Alternative in Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2020;12(9):2654. doi: 10.3390/nu12092654.
 60. D'Auria E., Salvatore S., Acunzo M. et al. Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips. *Nutrients*. 2021;13(8):2762. doi: 10.3390/nu13082762.
 61. Vandenplas Y., Brough H.A., Fiocchi A. et al. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. *J. Asthma Allergy*. 2021;14:1243–1256. doi: 10.2147/JAA.S276992.