

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнёва^{1, 2}, Д.С. Чемакина², Г.А. Новик⁴,
М.А. Ткаченко⁴, Л.Р. Селимзянова^{1, 2, 5}, А.А. Алексеева², Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2},
В.Г.Калугина², Е.А. Добрынина²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Современные методы диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста

Автор, ответственный за переписку:

Чемакина Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: Daria06ch@gmail.com

В мире наблюдается прогрессивный рост числа больных аллергией. Установлено, что изменения состава микробиома в раннем возрасте коррелируют с частотой развития атопических заболеваний. В ходе различных клинических исследований было продемонстрировано, что множество факторов, начиная с момента внутриутробного развития, влияют на становление микробиоты. У детей с атопическими заболеваниями существуют определенные особенности формирования микробного пейзажа, которые нередко предшествуют дебюту болезни. Белок коровьего молока является одним из основных аллергенов на первом году жизни. Такой тип сенсibilизации может присутствовать у детей как на искусственном, так и на грудном вскармливании, однако не является показанием к его прерыванию. В случае, когда грудное вскармливание невозможно, у детей с аллергией к белкам коровьего молока необходимо использование специализированных лечебных смесей. Применение формулы «Nutrilon Аминокислоты Супео» эффективно устраняет симптомы аллергии и улучшает состав кишечной микробиоты у детей раннего возраста. Кроме того, ее использование дополнительно способствует снижению частоты инфекционных заболеваний и применения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: дети, аллергия, пищевая аллергия, аминокислотная смесь, микробиом

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Чемакина Д.С., Новик Г.А., Ткаченко М.А., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Калугина В.Г., Добрынина Е.А. Современные методы диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):233–238. doi: 10.15690/pf.v18i3.2283

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мире наблюдается рост числа различных аллергических заболеваний [1]. По данным Всемирной организации аллергологии (The World Allergy Organization; WAO), симптомы пищевой аллергии (ПА) встречаются в среднем у 2,5% населения, тем не менее, данные в разных регионах варьируют от 1 до 10% [2].

Одним из самых значимых и распространенных аллергенов в мире является белок коровьего молока (БКМ) [3]. Аллергия к БКМ (АБКМ) может иметь различные по тяжести клинические проявления [4]. В группе белков коровьего молока наибольшую значимость имеют: β-лактоглобулин, α-лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ-глобулин, а также α- и β-казеины. Проблема АБКМ является наиболее актуальной в раннем детском возрасте. Особое значение в инициации аллергии к протеинам коровьего

молока у детей имеет вскармливание адаптированными молочными смесями, что приводит к раннему чрезмерному поступлению чужеродного белка. На фоне незрелости кишечного барьера и особенностей иммунного ответа это приводит к сенсibilизации к БКМ. Тем не менее и на грудном вскармливании у предрасположенных детей также может развиваться клинически значимая АБКМ вследствие проникновения пищевых белков в грудное молоко [3]. В настоящее время существуют различные способы коррекции проявлений АБКМ у детей в раннем возрасте, в том числе с использованием современных методов диетотерапии.

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФОРМИРОВАНИЕМ АТОПИИ

Микробиота, которая колонизирует слизистые оболочки сразу после рождения, играет важную роль в становлении врожденного и приобретенного иммуни-

тета ребенка [1]. Здоровая сбалансированная микробиота кишечника действует как барьер против колонизации и внедрения патогенов, тем самым защищая его от инфекций. В момент рождения слизистые оболочки новорожденного являются стерильными, в связи с этим их микробиом формируется и устанавливается с первых дней жизни. Самые первые «колонизаторы» вносят наиболее важный вклад в развитие экосистемы микроорганизмов. Они имеют основное влияние на состав и активность микробиоты в целом. Ее пейзаж во многом зависит от состояния здоровья хозяина и диеты. Однако множество других аспектов, которые различаются в зависимости от возраста человека, тоже могут оказывать свое влияние [5]. В настоящее время известно, что существует ряд факторов, которые стимулируют развитие микробиоты кишечника и иммунной системы у ребенка в раннем возрасте. Наиболее значимыми являются гестационный возраст, метод родоразрешения, тип вскармливания и последующий рацион и т.д.

Современные исследования демонстрируют все большую значимость взаимодействия микробиома человека с организмом хозяина. Наиболее вероятно, что комменсалы играют одну из ведущих ролей в формировании иммунной системы. Различные эксперименты, проведенные на мышах, подтверждают эту теорию. Существуют так называемые гнотобиотические, или «безмикробные», мыши. Их получают путем стерильного извлечения плода из матки и затем выращивают в специальных изоляторах. В эксперименте с гнотобиотическими мышами было установлено, что при задержке микробной колонизации кишечника нарушается развитие лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником. Это приводит к последующему изменению иммунного ответа в сторону преобладания типа Th2 [6]. Кроме того, данный процесс также работает по принципу «обратной связи»: иммунная система человека может влиять на состав микробиоты.

Определенный пейзаж микробиома в раннем возрасте коррелирует с развитием воспалительных, аутоиммунных и атопических заболеваний. Полученные в ходе различных исследований результаты демонстрируют взаимосвязь микробиоты с функционированием иммунной системы в течение всей жизни [7].

Развитие астмы и других аллергических заболеваний может быть ассоциировано с различными девиациями в микробиоме у детей раннего возраста [8]. Современные данные свидетельствуют о том, что проявления ПА могут быть связаны с изменениями в составе микробиоты. Более того, изменения микробного пейзажа обычно предшествуют дебюту заболевания, а также разрешению симптоматики [9]. Было установлено, что низкое разнообразие колонизирующих микроорганизмов у детей в возрасте 1 нед и 1 мес является предиктором последующего развития атопического дерматита (АтД) [10, 11]. Позднее эти данные были также подтверждены в исследовании М.В. Azad и соавт. Сниженное количество бактерий в фекалиях у детей в возрасте 3 мес было ассоциировано с последующей пищевой сенситизацией в возрасте 1 года [12]. В работе Z. Ling и соавт. также были изучены особенности микробиома детей в возрасте 2–11 мес с IgE-опосредованными и не-IgE-опосредованными проявлениями ПА. В группе пациентов с IgE-опосредованной ПА выявлено повышение количества *Clostridium sensu stricto* и *Anaerobacter*, а также снижение *Bacteroides* и *Clostridium XVIII* [13].

Кроме того, определенный состав микробиоты в раннем возрасте может быть ассоциирован не только с возникновением аллергии, но и с последующим развитием толерантности [14]. В Великобритании был организован масштабный проект под названием KOALA. Это проспективное исследование включало в себя наблюдение 957 младенцев с возраста 1 мес в течение 2 лет. В ходе проведения работы изучалась связь состава кишечной

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Daria S. Chemakina², Gennady A. Novik⁴, Mikhail A. Tkachenko⁴, Lilia R. Selimzyanova^{1, 2, 5}, Anna A. Alexeeva², Yuliya G. Levina^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Vera G. Kalugina², Elena A. Dobrynina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Current Methods of Dietotherapy of Cow's Milk Protein Allergy in Infants

Nowadays there is progressive increase in the number of patients with allergy around the world. It was revealed that microbiome composition changes at early age correlate with the frequency of atopic diseases development. Various clinical studies have shown that variety of factors (even from prenatal development) influence microbiota composition. Children with atopic diseases have certain features of microflora development that can precede the disease debut. Cow's milk protein is one of the major allergens in the first year of life. Such sensitization may be present in children on both formula and breastfeeding, however it is not the indication for its interruption. In cases when breastfeeding is not possible, we should use specialized therapeutic formulas in children with cow's milk protein allergy. The use of the "Nutrilon Amino acids Syneo" formula effectively eliminates allergy symptoms and improves the gut microbiota composition in young children. Moreover, its use additionally reduce the frequency of infectious diseases and the use of antibacterial drugs.

Keywords: children, allergy, food allergy, amino acid formula, microbiome

For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Daria S. Chemakina, Gennady A. Novik, Mikhail A. Tkachenko, Lilia R. Selimzyanova, Anna A. Alexeeva, Yuliya G. Levina, Kamilla E. Efendieva, Vera G. Kalugina, Elena A. Dobrynina. Current Methods of Dietotherapy of Cow's Milk Protein Allergy in Infants. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):233–238. doi: 10.15690/pf.v18i3.2283

микробиоты с развитием различных atopических заболеваний. Было установлено, что повышение количества *Escherichia coli* увеличивало риск развития АТД. Важно отметить, что чем выше было микробное число, тем выше — риск. Кроме того, колонизация кишечника новорожденного *Clostridioides difficile* повышала риск развития АТД, бронхообструктивного синдрома и различной сенсibilизации. Все изменения кишечной микробиоты предшествовали дебюту аллергических заболеваний [15]. Позднее различные исследования продемонстрировали, что низкое содержание *Bacteroides*, *Bifidobacteria* и *Enterococci*, а также высокое содержание *Clostridia* ассоциировано с последующим повышенным риском развития атопии [6]. Дальнейшие исследования подтвердили значимость не только родов и семейств различных бактерий, но и конкретных видов и штаммов [8].

В настоящее время из полученных в ходе различных исследований данных следует, что в целом для детей с atopическими заболеваниями характерно снижение разнообразия микробиоты. Нередко эти изменения предшествуют дебюту атопии. Кроме того, качественный состав микробиоты не соответствует фактическому возрасту, и нередко наблюдается преждевременное заселение микроорганизмами, характерными для более старшего возраста.

Таким образом, в настоящее время установлено, что изменения в составе кишечной микробиоты в раннем возрасте ассоциированы с риском развития различных atopических заболеваний у детей. В проведенных исследованиях продемонстрировано, что высокое разнообразие микроорганизмов является благоприятным предиктивным фактором в отношении риска развития аллергопатологии. Изменения микробиоты всегда предшествуют дебюту заболевания. Тем не менее, точный механизм взаимодействия с организмом хозяина в настоящее время изучен недостаточно.

ПИТАНИЕ РЕБЕНКА С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Грудное вскармливание является «золотым стандартом» питания, которое обеспечивает ребенка большим числом биоактивных факторов. Кроме того, оно оказывает значительное влияние на пейзаж и функции микробиоты как желудочно-кишечного тракта, так и ротовой полости. Грудное молоко содержит живые бактерии, пребиотические олигосахариды и лактозу, которые стимулируют микробиоту кишечника и иммунную систему. При наличии АБКМ у ребенка на грудном вскармливании молочные продукты полностью исключаются из рациона матери [3].

В случае если ребенок, страдающий АБКМ, находится на искусственном вскармливании, ему необходимы специализированные лечебные смеси. Они включают в себя как формулы на основе высокогидролизованного белка (ВГС), так и аминокислотные (АКС). Низкая аллергенность любой смеси для диетотерапии должна подтверждаться в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании. В рамках проведенной работы должно быть показано, что формула не вызывает реакции у 90% детей с подтвержденной АБКМ [16]. ВГС содержит короткоцепочечные пептиды, масса которых в большинстве случаев составляет менее 1500 Да [17]. В АКС белковый компонент представлен только свободными аминокислотами.

У большинства детей наблюдается разрешение симптомов при использовании смесей на основе ВГС. Однако в ряде случаев необходимо применение АКС.

Исследования показали, что в среднем у 10% детей с немедленными и IgE-опосредованными реакциями сохраняются симптомы аллергии на фоне применения ВГС [18–20]. Кроме того, данные смеси могут быть неэффективны примерно в 30% случаев у детей с не-IgE-опосредованными проявлениями АБКМ с поражением желудочно-кишечного тракта [21, 22]. При тяжелом течении заболевания этот показатель способен достигать 40% [23].

Правильный выбор смеси (ВГС или АКС) для ведения ребенка с АБКМ является сложной задачей в повседневной клинической практике. Корректное назначение АКС — это актуальная тема, так как их использование накладывает определенную финансовую нагрузку на родителей и/или систему здравоохранения. Однако более важными, нежели финансовые затраты, при применении лечебных смесей (ВГС и АКС) представляются развитие толерантности, безопасность, оптимальные показатели физического развития детей с АБКМ и качество их жизни. Несмотря на высокую эффективность ВГС, существует ряд ситуаций, когда их использование является неоправданным. В настоящее время показаниями для назначения АКС могут служить следующие [16]:

- диагностическая элиминационная диета;
- сохраняющиеся в течение 2–4 нед симптомы АБКМ на фоне использования ВГС;
- задержка физического развития;
- множественная пищевая аллергия;
- тяжелые гастроинтестинальные проявления аллергии;
- эозинофильный эзофагит;
- энтероколит, индуцированный пищевыми белками;
- тяжелый АТД;
- симптомы АБКМ у детей на грудном вскармливании.

Важно отметить, что ранее в составе АКС и ВГС отсутствовали компоненты, поддерживающие микробиоту кишечника. В настоящее время доказано, что дополнительное включение в эти смеси пре- и пробиотиков, а также их комбинации (синбиотиков) способствует как разрешению симптомов АБКМ, так и становлению нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта ребенка [24]. Тем не менее, обогащение заменителей грудного молока какими-либо компонентами — это строго регламентированный процесс, требующий обоснования эффективности и соответствующий высоким требованиям безопасности. В настоящее время существует ряд документов, которые определяют, какие компоненты могут быть включены в состав смеси. К ним относятся заключение EFSA (European Food Safety Authority, 2012, 2014), Codex Alimentarius, директива ЕС 2006/141/ЕС, «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» ФЗ-88, «Технический регламент Таможенного союза на специальные продукты» ТР ТС 027/2012 и др. [25]. Синбиотическая смесь пре- и пробиотиков, имитирующая компоненты грудного молока, непосредственно влияет на состав микробиома кишечника. В целом пребиотик и пробиотик работают синергично [26].

Включение в состав питательной смеси таких пребиотических компонентов, как короткоцепочечные галактоолигосахариды (scGOS) и длинноцепочечные фруктоолигосахариды (lcFOS), способствует снижению частоты различных инфекционных заболеваний у детей раннего возраста, повышению уровня секреторного иммуноглобулина А, а также снижению pH кала и уменьшению числа *Clostridioides difficile* у новорожденных детей [27–30]. В настоящее время комбинация scGOS/lcFOS в пропорции 9:1 является наиболее изученным пребиотическим комплексом олигосахаридов, применяемым в питатель-

ных формулах [25]. Кроме того, включение пробиотических штаммов в состав заменителей грудного молока также имеет положительное влияние на состав микробиома у детей раннего возраста. Бифидобактерии являются основными микроорганизмами в составе микробиоты человека, тем не менее, их видовой состав варьирует в течение жизни. У взрослых людей доминируют такие штаммы, как *B. adolescentis* и *B. longum*. В кишечнике новорожденных детей, наоборот, преобладают *B. infantis* и *B. breve*. Тем не менее, род бифидобактерий включает в себя значительно большее число штаммов [31]. *Bifidobacterium breve* M-16V является одним из наиболее распространенных видов бифидобактерий в человеческом молоке и в кишечнике здоровых младенцев на грудном вскармливании [7, 31–33]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что дополнительное включение в рацион недоношенных детей *B. breve* способствует регуляции активности фактора роста бета 1, что впоследствии стимулирует мукозальный иммунитет [32]. Кроме того, употребление формулы, содержащей бифидобактерии, в течение 5 мес снижает тяжесть острого диарейного синдрома у здоровых детей в возрасте первого года жизни [32, 34].

Специализированный продукт детского диетического лечебного питания «Syneo» («Синео») под торговым знаком Nutrilon® представляет собой сухую смесь на основе аминокислот. Кроме того, в ее состав дополнительно включены бифидобактерии *B. breve* M-16V, пищевые волокна, а также scGOS и lcFOS в пропорции 9:1. Эта смесь может применяться для детей с рождения до года и используется при любых состояниях, когда рекомендована АКС.

В проведенных клинических исследованиях было подтверждено, что использование смеси «Nutrilon Аминокислоты Syneo» безопасно и имеет хорошую переносимость. Кормление ребенка данной формулой в качестве единственного источника питания обеспечивает нормальные показатели роста у здоровых доношенных детей [35]. Смесь соответствует всем требованиям, предъявляемым к лечебным смесям, применяемым при АБКМ [36]. Кроме того, она дополнительно улучшает состав кишечной микробиоты у детей на искусственном вскармливании, приближая содержание бифидобактерий, а также других штаммов к показателям здоровых младенцев, получающих грудное молоко [1, 37]. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования достоверно доказано, что данная смесь подходит для диетотерапии у детей с не-IgE-опосредованной АБКМ [24]. Однако она может быть использована в любых клинических ситуациях, требующих назначения АКС.

Применение данной формулы имеет значительные преимущества по сравнению с использованием стандартной формулы на основе аминокислот. В ходе проведенных клинических исследований было установлено снижение заболеваемости различными инфекционными болезнями среди детей первого года жизни с АБКМ [37]. Распространенность инфекций в группе детей, получавших «Nutrilon Аминокислоты Syneo», составила 13,6%, а в контрольной группе с использованием стандартной АКС — 27,8%. Это соответствует общему снижению заболеваемости более чем на 50% [38]. Помимо распространенности инфекционных болезней, также было проанализировано применение антибактериальных препаратов в данной возрастной группе [36]. Все проведенные исследования демонстрируют снижение частоты их использования у детей с АБКМ, получавших новую

аминокислотную смесь с синбиотиками. Проведенный метаанализ показал, что в среднем совокупная частота применения различных антибактериальных и противомикробных средств у детей первого года жизни, получавших данную смесь, составила 15%, что значительно реже по сравнению с получавшими питание стандартной АКС (33%). Это соответствует снижению на 55% [38].

Кроме того, состав микробиоты кишечника у детей, получавших «Nutrilon Аминокислоты Syneo», значительно ближе по своему пейзажу к таковому у детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с получающими стандартную АКС. Новая формула, обогащенная синбиотиками, способствует значительно большему процентному содержанию видов *Bifidobacterium* и более низкому — *Eubacterium rectale* и *Clostridium coccooides* [10, 12, 14]. Однако такие параметры, как качество, характер и частота стула у детей, получающих различные виды АКС, по данным клинических исследований, являются схожими [38].

Важными характеристиками состояния здоровья детей, находящихся на искусственном вскармливании, особенно при сопутствующей АБКМ, являются показатели роста и массы тела. Все проведенные исследования подтверждают, что данные параметры соответствуют ожидаемым диапазонам для возраста 8 и 16 нед на фоне применения «Nutrilon Аминокислоты Syneo» [38].

Таким образом, грудное вскармливание является «золотым стандартом» питания ребенка с аллергией к белкам коровьего молока. Однако в ситуациях, когда оно невозможно, необходимо использование специализированных лечебных формул на основе высокогидролизированных белков или аминокислот. ВГС высокоэффективны при АБКМ, тем не менее, в ряде клинических ситуаций их использование неоправданно и требует назначения АКС. «Nutrilon Аминокислоты Syneo» может быть рекомендована в качестве первого выбора, так дополнительно обогащена комплексом пре- и пробиотиков, что дополнительно улучшает состав микрофлоры кишечника у детей с аллергией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в мире наблюдается рост числа аллергических заболеваний, в частности пищевой аллергии, у детей раннего возраста. Формирование иммунитета ребенка — это комплексный процесс, который начинается задолго до его рождения. Множество различных факторов могут повлиять на его становление.

В научном мире ведется активная работа по модуляции иммунной системы человека. В частности, исследуются различные возможности контроля Th1 и Th2 иммунного ответа. Одной из основных целей является лечение и профилактика atopических заболеваний. Помимо симптоматической терапии, рассматривается применение препаратов, модифицирующих течение болезней, например моноклональных антител.

Тем не менее, как было подтверждено ранее, микробиота имеет тесную взаимосвязь с функционированием иммунной системы ребенка, в том числе оказывает влияние на формирование аллергии и толерантности. На фоне различных хронических заболеваний наблюдаются изменения в составе микробиома. Его коррекция может способствовать более быстрому разрешению симптомов основного заболевания, а также поддержанию ремиссии. Таким образом, своевременное формирование нормального микробиома у детей с АБКМ также может способствовать модуляции иммунного ответа

в целом и профилактировать прогрессирование атопических заболеваний в будущем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Nutricia.

FINANCING SOURCE

Research and analytics on the manuscript preparation was carried out with the financial support of Nutricia.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия), АО «Санофи-авентис груп», ООО «Бионорика», ООО «Нутриция». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre LLC, GenzymeEurope B.V., AstraZeneca PLC, Gilead / PRA “Peutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical

products R&D, Inc / “PPD Development LLC (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria), Sanofi Aventis Group LLC, Bionorica LLC, Nutricia LLC. Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Д.С. Чемакина

<https://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Л.Р. Селимзянова

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

Е.А. Добрынина

<https://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Wopereis H, van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A, et al. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:27. doi: 10.1186/s13601-019-0267-6
2. Fiocchi A, Fierro V. *Food Allergy*. World Allergy Organization; 2017. Available online: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>. Accessed on June 30, 2021.
3. *Аллергия к белкам коровьего молока у детей: клинические рекомендации*. — М.: Союз педиатров России; 2018. — 52 с. [*Allergiya k belkam korov'ego moloka u detei*: Clinical guidelines. Moscow: The Union of Pediatricians of Russia; 2018. 52 p. (In Russ).]
4. Fox A, Brown T, Walsh J, et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:40. doi: 10.1186/s13601-019-0281-8
5. Scholtens PAMJ, Oozer R, Martin R, et al. The Early Settlers: Intestinal Microbiology in Early Life. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–447. doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120
6. Prince BT, Mandel MJ, Nadeau K, Singh AM. Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1479–1492. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.007
7. Martin R, Nauta A, Ben Amor K, et al. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1(4):367–382. doi: 10.3920/BM2010.0027
8. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*. 2018;356(5):413–423. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005
9. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res*. 2017;179:199–203. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.003
10. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011
11. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–440.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025
12. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):632–643. doi: 10.1111/cea.12487

13. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2546–2554. doi: 10.1128/AEM.00003-14
14. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1122–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041
15. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56(5):661–667. doi: 10.1136/gut.2006.100164
16. *Методическое руководство по применению аминокислотных смесей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой*. — 2-е изд. — М.: Педиатр; 2021. — 103 с. [*Methodological guidelines on amino acid formula use*. Namazova-Baranova LS, ed. 2nd ed. Moscow: Peditr; 2021. 103 p. (In Russ).]
17. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, 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 (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):80–84. doi: 10.1136/adc.81.1.80
18. Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):74–79. doi: 10.1046/j.0022-0477.2001.01262.x
19. De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr*. 1997;131(5):744–777. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70104-5
20. Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995;127(4):550–557. doi: 10.1016/S0022-3476(95)70111-7
21. Latcham F, Merino F, Lang A, et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr*. 2003;143(1):39–47. doi: 10.1016/S0022-3476(03)00193-8
22. Vanderhoof J, Moore N, De Boissieu D. Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed

- protein formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5):531–533. doi: 10.1097/MPG.0000000000001374
23. Błazowski Ł, Kurzawa R. Alergia na białka mleka krowiego — teoria i praktyka. *Standardy Medyczne / Pediatria.* 2017;14(5):695–712.
24. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, et al. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019;9(1):5. doi: 10.1186/s13601-019-0241-3
25. Захарова И.Н., Лаврова Т.Е., Талызина М.Ф., Мачнева Е.Б. Новый взгляд на пребиотики: гипотезы, тенденции, доказательства // *Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum).* — 2017. — № 3. — С. 26–33. [Zakharova IN, Lavrova TE, Talyzina MF, Machneva EB. A new look at prebiotics: hypotheses, trends, evidence. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2017;3:26–33. (In Russ).]
26. Schouten B, van Esch BCAM, Hofman GA, et al. Oligosaccharide-Induced Whey-Specific CD25+ Regulatory T-Cells Are Involved in the Suppression of Cow Milk Allergy in Mice. *J Nutr.* 2010;140(4):835–841. doi: 10.3945/jn.109.116061
27. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: An observational study. *Clin Nutr.* 2009;28(2):156–161. doi: 10.1016/j.clnu.2009.01.008
28. Scholtens PAMJ, Alliet P, Raes M, et al. Fecal Secretory Immunoglobulin A Is Increased in Healthy Infants Who Receive a Formula with Short-Chain Galacto-Oligosaccharides and Long-Chain Fructo-Oligosaccharides. *J Nutr.* 2008;138(6):1141–1147. doi: 10.1093/jn/138.6.1141
29. Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, Knipping K, et al. Supplementation With 2'-FL and scGOS/lcFOS Ameliorates Rotavirus-Induced Diarrhea in Suckling Rats. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:372. doi: 10.3389/fcimb.2018.00372
30. Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S, et al. Partly Fermented Infant Formulae With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):e43–e53. doi: 10.1097/MPG.0000000000001360
31. Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R, et al. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers. *Appl Environ Microbiol.* 1999;65(10):4506–4512. doi: 10.1128/AEM.65.10.4506-4512.1999
32. Mikami K, Kimura M, Takahashi H. Influence of Maternal Bifidobacteria on the Development of Gut Bifidobacteria in Infants. *Pharmaceuticals.* 2012;5(6):629–642. doi: 10.3390/ph5060629
33. Soto A, Martín V, Jiménez E, et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):78–88. doi: 10.1097/MPG.0000000000000347
34. Thibault H, Aubert-Jacquín C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with Bifidobacterium breve c50 and Streptococcus thermophilus 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):147–152. doi: 10.1097/00005176-200408000-00004
35. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, et al. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res.* 2014;75(2):343–351. doi: 10.1038/pr.2013.211
36. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MTJ, et al. Synbiotics supplemented amino acid based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):316–322. doi: 10.1111/pai.12390
37. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018;83(3):677–686. doi: 10.1038/pr.2017.270
38. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, et al. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(3):935. doi: 10.3390/nu13030935

Статья поступила: 01.06.2021, принята к печати: 18.06.2021
The article was submitted 01.06.2021, accepted for publication 18.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н. [Elena A. Vishneva, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Новик Геннадий Айзекович, д.м.н., профессор [Gennady A. Novik, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskay street, 194100, Saint-Peterburg, Russia]; **eLibrary SPIN:** 6289-0209

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н. [Lilia R. Selimzyanova, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 5508-1689

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Alexeeva, MD, PhD] **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 7253-7970

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [Julia G. Levina, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Калугина Вера Геннадьевна [Vera G. Kalugina, MD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 7168-3817

Добрынина Елена Андреевна [Elena A. Dobrynina]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1598-5263