

Л.М. Огородова¹, Ф.И. Петровский², И.А. Деев¹, Ю.А. Петровская²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Российская Федерация

Эффективность и экономическая целесообразность первичной профилактики атопического дерматита: смеси на основе гидролизата белка

Контактная информация:

Петровский Федор Игоревич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии

Адрес: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, тел.: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor_petrovsky@mail.ru

Статья поступила: 17.05.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

Первичная профилактика аллергии всегда представлялась привлекательной темой, что связано со значительным негативным влиянием этой группы заболеваний на общество и пациента, существенными прямыми и непрямыми расходами, их постоянно растущей распространенностью. Совокупность имеющихся в настоящее время данных убедительно свидетельствует в пользу использования смесей на основе частично гидролизованной сыворотки для первичной профилактики атопического дерматита. Это эффективно и выгодно, по крайней мере, с точки зрения государственной системы здравоохранения и общества в целом. Педиатры, неонатологи и родители детей, попадающих в группу риска, должны владеть этой информацией. Поскольку профилактика атопического дерматита при помощи смеси на основе частично гидролизованной сыворотки является затратно-эффективной, органам управления здравоохранением необходимо заняться разработкой и внедрением ведомственных целевых программ профилактики аллергии с бесплатным обеспечением нуждающихся детей группы риска соответствующим питанием в течение первых месяцев жизни.

Ключевые слова: первичная профилактика, атопический дерматит, искусственное вскармливание, смеси — заменители грудного молока на основе гидролизованного белка, экономический анализ.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 46–51)

ВВЕДЕНИЕ

Первичная профилактика аллергии всегда представлялась очень привлекательной, что связано со значительным бременем этой группы заболеваний на общество и постоянно растущей распространенностью аллергии [1]. Первичная профилактика возможна на этапах формирования патофизиологических основ

сенсibilизации и собственно сенсibilизации (рис. 1) [1–3]. Несовершенные знания об этиологии и патогенезе атопии пока не позволяют назвать потенциальные мишени для интервенции на первом этапе. В связи с этим усилия исследователей были сосредоточены на двух направлениях: во-первых, исключить сенсibilизацию, предотвратив контакт с наиболее значимы-

L.M. Ogorodova¹, F.I. Petrovskiy², I.A. Deev¹, Y.A. Petrovskaya²

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Russian Federation

Efficacy and Financial Viability of Primary Prevention of Atopic Dermatitis: Protein-Hydrolysate-Based Formulae

Primary prevention of allergy is an attractive aim due to high social, economic burden and increasing prevalence of allergic diseases. The up-to-date data strongly support the use of partially hydrolyzed whey formula for primary prevention of atopic dermatitis. This approach is effective and cost-saving both from societal and governmental health service perspectives. Pediatricians as well as parents of high risk children should be strictly aware of these data. Because of cost-saving effect of partially hydrolyzed whey formula governmental health service administrations should develop programs for primary prevention of atopic dermatitis with free supply of high risk children with this nutrition for first months of life.

Key words: primary prevention, atopic dermatitis, hydrolyzed infant formulas, economic evaluation.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 46–51)

ми аллергенами и, во-вторых, использовать препараты, обладающие противовоспалительным эффектом, потенциально способные нарушить иммунологические механизмы, обуславливающие сенсibilизацию. Исследования, проведенные в 1990-х – начале 2000-х гг., основывались на предположении, что ранняя превентивная терапия в группе риска потенциально может повлиять на вероятность развития клинических проявлений атопии [4, 5]. Изучались кетотифен, цетиризин и ряд других препаратов, которые, оказывая влияние на отдельные звенья патогенеза или на их ограниченную совокупность, не имели воздействия на формирование атопического статуса и сенсibilизацию. В ходе этих работ не удалось продемонстрировать истинного превентивного эффекта, удалось достичь лишь отсрочки клинической манифестации, что, по сути, представляет собой вторичную профилактику.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И СМЕСИ НА ОСНОВЕ ГИДРОЛИЗАТОВ БЕЛКА

Результаты первых исследований, посвященных первичной профилактике атопических болезней при помощи модифицированных смесей, были опубликованы в конце 80-х гг. прошлого века [6]. Они были впечатляющими: в ряде случаев показано кратное (в 2 и более раз) снижение кумулятивной частоты атопического дерматита (АтД) или любых симптомов атопических заболеваний при использовании смесей на основе высокогидролизованного казеина или частично гидролизованной сыворотки [6–8]. Несмотря на то, что полученные данные были однонаправленными, выраженность эффекта была неодинаковой (в ряде случаев обнаруженные различия не были достоверными), что, вероятно, было обусловлено разными смесями, критериями включения. Это стало поводом для проведения независимого масштабного исследования, в которое включались семьи со здоровым доношенным новорожденным ребенком, у которого отец, мать или кровные брат/сестра имели аллергическое заболевание. Матерям было рекомендовано при возможности обязательно кормить ребенка исключительно грудью до 4 мес и желательнее до 6 мес. Решение о прекращении грудного вскармливания было оставлено за матерями. В случае принятия решения о переходе на искусственное вскармливание младенцы случайным образом могли получать 4 варианта смесей (рандомизация проводилась заранее, на этапе включения):

- 1) смесь на основе неизмененного коровьего молока;
- 2) смесь на основе частично гидролизованной сыворотки;
- 3) смесь на основе высокогидролизованной сыворотки;
- 4) безлактозная смесь на основе высокогидролизованного казеина.

Дети обеспечивались смесью до 6 мес. В течение первых 4 мес жизни не допускалось введение твердой пищи, затем было разрешено вводить не более одного продукта в неделю за исключением молока, молочных продуктов, куриных яиц, соевых продуктов, рыбы, орехов, томатов, цитрусовых фруктов в течение перво-

Рис. 1. Возможные этапы первичной профилактики атопического дерматита

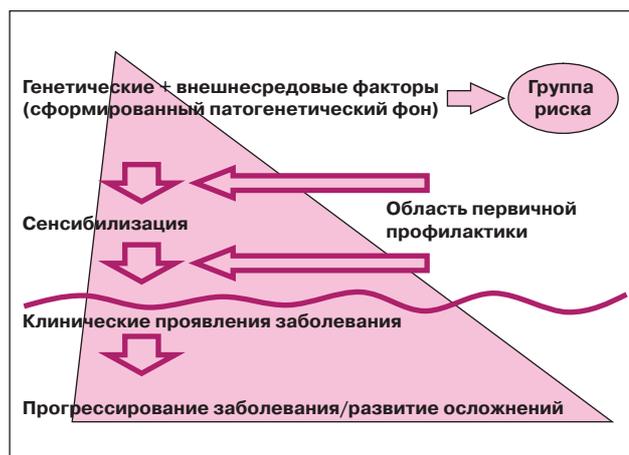
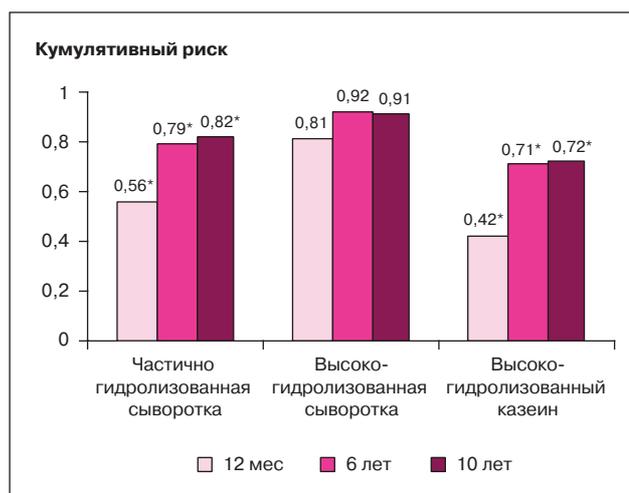


Рис. 2. Кумулятивный риск развития атопического дерматита при применении различных смесей в сравнении со смесью на основе коровьего молока. К 6 и 10 годам приведены результаты анализа в общей популяции исследования безотносительно факта и продолжительности применения смеси, при продолжительности наблюдения не менее 4 нед

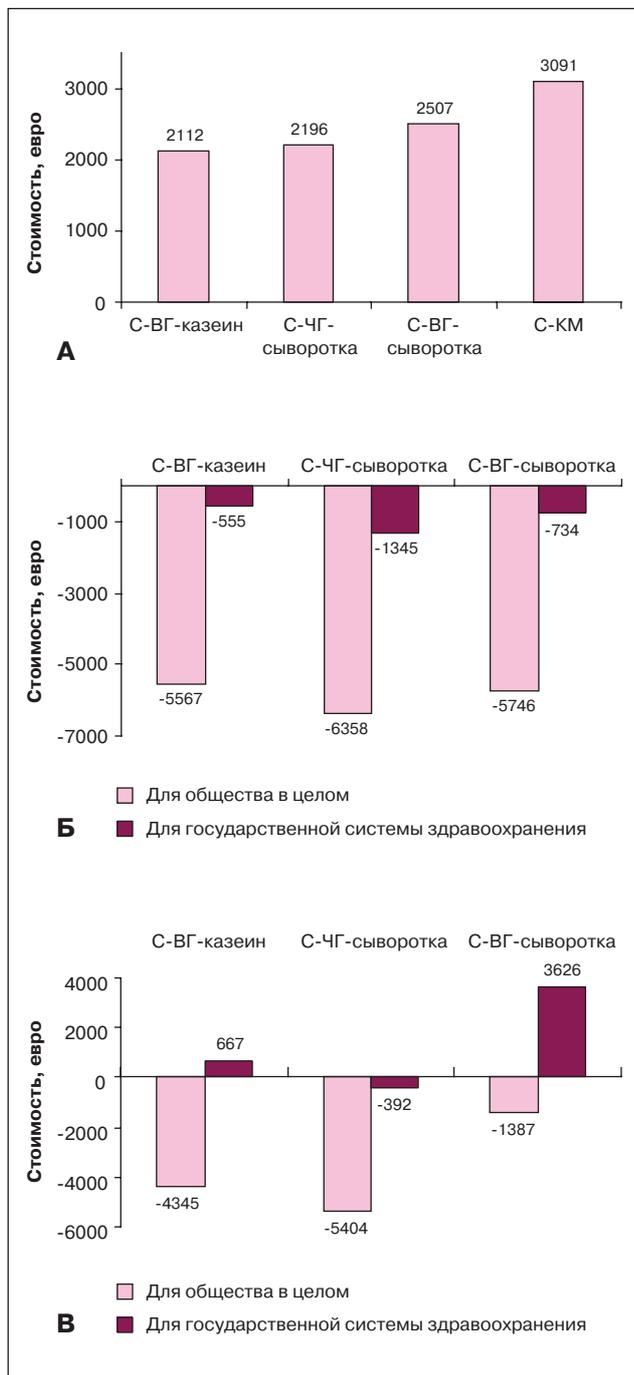


Примечание. * — $p < 0,05$.

го года. Исследование было проведено при поддержке правительства ФРГ и стало самым масштабным в области первичной профилактики аллергии (German Infant Nutritional Intervention Study, GINI) [9].

Было установлено, что применение в течение первых 6 мес жизни смесей на основе частично гидролизованной сыворотки и высокогидролизованного казеина сопровождалось снижением кумулятивного риска АтД к 6 годам на 36 и 45%, соответственно, в сравнении с кормлением смесью на основе коровьего молока [8]. При анализе результатов в менее строго сформированной популяции (вне зависимости от продолжительности и факта использования любой смеси при наблюдении не менее 4 нед, т. е. в популяции близкой к реальной) снижение риска также было значительным [10]. Применение смесей на основе частично гидролизованной сыворотки или высокогидролизованного казеина позволило предотвратить развитие АтД к 6 годам у каждого 5-го пациента (рис. 2) [10]. Стоит

Рис. 3. А. Стоимость (евро) любого случая при использовании различных смесей. **Б.** Инкрементная стоимость (евро) одного предотвращенного случая атопического дерматита в популяции, строго соответствующей протоколу. **В.** Инкрементная стоимость (евро) одного предотвращенного случая атопического дерматита в популяции, близкой к реальной



Примечание. C-ВГ-казеин — смесь на основе высокогидролизованного казеина, C-ЧГ-сыыворотка — смесь на основе частично гидролизованной сыыворотки, C-ВГ-сыыворотка — смесь на основе высокогидролизованной сыыворотки, C-КМ — смесь на основе коровьего молока.

отметить, что это вмешательство не носило терапевтического характера (смесь — не лекарство) и было очевидно обоснованным (дети не получали грудное вскармливание в нужном объеме), при этом протективный эффект сохранялся до возраста 10 лет (!) [11].

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЛКОВЫХ ГИДРОЛИЗАТОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Экономический анализ, проведенный в ФРГ на основании стоимостных данных, показал, что, несмотря на большую цену гидролизованных смесей и большую стоимость случая АтД в группах их получавших, средняя стоимость любого случая у использовавших питание на основе высокогидролизованного казеина и частично гидролизованной сыыворотки была примерно на 800–900 евро в год меньше, чем при применении смеси из цельного коровьего молока (рис. 3) [12]. Это преимущество легко предсказуемо из-за значительного снижения относительного риска развития АтД. При оценке средней стоимости случая для системы здравоохранения (для государственной страховой компании без учета расходов семей, включая потерю времени и снижение производительности труда) результаты оказались сопоставимы при меньшем различии [12].

При пересчете разности стоимости на один дополнительный предотвращенный случай АтД (инкрементная стоимость предотвращенного случая) оказалось, что снижение затрат для системы здравоохранения и общества возможно и наиболее выражено при применении частично гидролизованной сыыворотки (см. рис. 3) [12]. При анализе результатов в менее строго сформированной популяции (вне зависимости от продолжительности и факта использования любой смеси при наблюдении не менее 4 нед, т.е. в популяции близкой к реальной) были получены значения, свидетельствующие о том, что с точки зрения как общества, так и системы здравоохранения затратно-эффективной (отрицательная инкрементная стоимость) может быть только смесь на основе частично гидролизованной сыыворотки (см. рис. 3) [12].

Полученные в исследовании GINI данные можно с определенной осторожностью использовать для построения российской модели и проведения предварительного экономического анализа. В основу легли стоимость законченного случая госпитализации и стоимость амбулаторного визита из-за АтД, представленные в тарифном соглашении Томского территориального фонда обязательного медицинского страхования (табл.). Были применены также результаты национального клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в 9 городах РФ (частота госпитализаций и амбулаторных визитов из-за АтД; см. табл.) [13]. Структура модели (дерево решений) была взята из работы Mertens и соавт. [12]. В отличие от публикации Mertens и коллег, которые для расчетов использовали кумулятивную частоту АтД к 6 годам без учета возможной ремиссии в течение периода наблюдения, в данном случае вычисления проводились на основании средней продолжительности течения АтД в популяции российских детей в возрасте от 0 до 6 лет (2,46 года, а не 6 лет) [13]. Таким образом, увеличивалась доля стоимости смеси и снижался удельный вес стоимости заболевания для системы здравоохранения, что делает оценку значительно более строгой.

Оказалось, что с точки зрения системы здравоохранения наименьшая стоимость любого случая может быть достигнута при использовании смеси на основе частично

Таблица. Исходные показатели для фармакоэкономического анализа

Показатель	Значение/ продолжительность применения	Стоимость	Относительный риск АтД к 6 годам*
Частота госпитализаций из-за АтД в год	0,58	24693,24 руб./событие	
Частота амбулаторных визитов из-за АтД в год	3,75	664,90 руб./событие	
Смесь на основе коровьего молока (Нутрилон Премиум)**, ***	4 мес/15 525 г	360,4 руб./400 грамм; 13 988 руб./курс	1
Смесь на основе частично гидролизованной сыворотки (Нутрилон Гипоаллергенный)	4 мес/15 870 г	567,3 руб./400 грамм; 22 508 руб./курс	0,79
Смесь на основе высокогидролизованной сыворотки (Нутрилон Пепти)	4 мес/15 525 г	937,2 руб./400 грамм; 36 375 руб./курс	0,92
Смесь на основе высокогидролизованного казеина (Нутрамиген)	4 мес/15 525 г	944 руб./400 грамм; 36 639 руб./курс	0,71

Примечание. АтД — атопический дерматит. * — данные исследования [8], полученные в общей популяции вне зависимости от продолжительности и факта применения любой смеси при наблюдении не менее 4 нед, т.е. в популяции, близкой к реальной (исследование GINI); ** — цена банки смеси по данным аптечной справки ОГАУЗ «Томский центр медицинской и фармацевтической информации» на 28.05.2013; *** — общий объем смеси рассчитан, исходя из стандартного возрастного суточного объема, средневзвешенного количества дней в месяце с учетом предполагаемых возможных потерь смеси при использовании в реальной практике.

гидролизованной сыворотки (рис. 4). Значения инкрементной стоимости одного предотвращенного случая также свидетельствуют в пользу этого вида замены грудного вскармливания у детей группы риска (см. рис. 4). Поскольку инкрементная стоимость в группах, получавших смеси на основе частично гидролизованной сыворотки и высокогидролизованного казеина, отрицательная, эти подходы являются затратно-эффективными и сравнивать их с порогом готовности общества платить (определяет фармакоэкономическую целесообразность и составляет утроенный валовой внутренний продукт на душу населения) смысла нет.

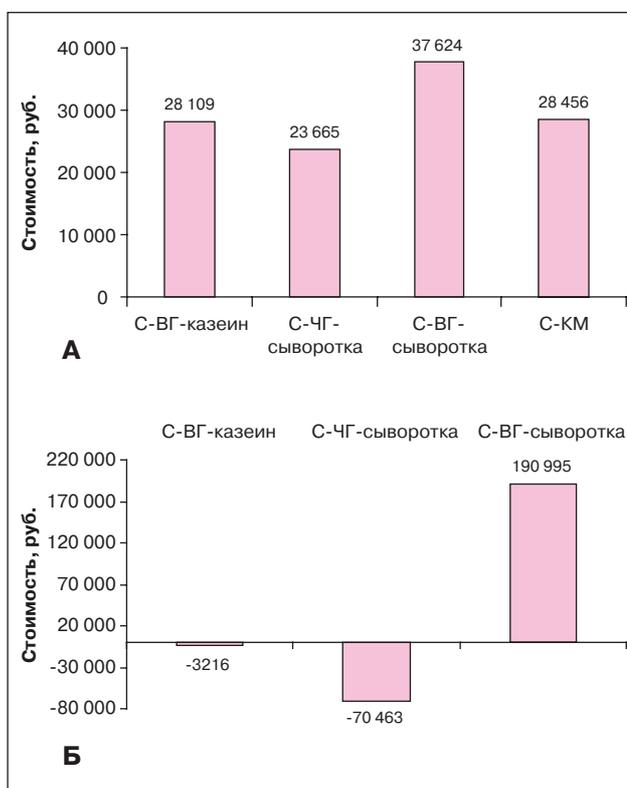
Хотелось бы отметить, что для российской модели представлены результаты предварительных расчетов, которые не учитывают естественный разброс исходных показателей, уровень инфляции и т.д., поэтому не носят статистического характера. Кроме того, несмотря на использование в расчетах средней продолжительности АтД, анализ не вполне совершенен, потому что частота госпитализаций и амбулаторных визитов может иметь разную структуру в периоды от 0 до 6 лет. Тем не менее, такое ограничение характерно и для исходного исследования (опубликованы данные по кумулятивной частоте 0–12 мес, 0–3 года и 0–6 лет) [9, 10]. Вышеуказанные факторы способны снизить экономическую выраженность эффекта, при этом надо учитывать, что цена смесей была рассчитана, исходя из максимально возможной продолжительности их применения, что было далеко не всегда (строгий подход, аналогичный использованному в работе Mertens и соавт.). В исследовании GINI только 7% детей получали исключительно смеси в первые 4 мес: таким образом, их стоимость может оказаться ниже, а это повысит экономический эффект [12].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Вероятно, что возможные способы первичной профилактики атопического дерматита и атопических заболеваний не ограничены только предотвращением сен-

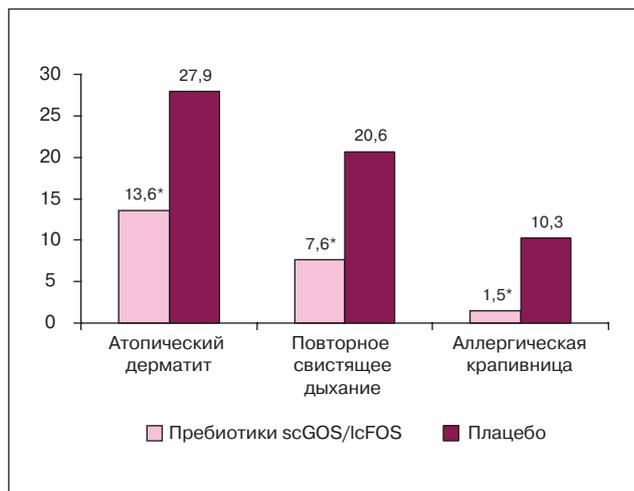
сублизации. Несмотря на справедливое утверждение в начале статьи о том, что пока не известны мишени для вмешательства на этапе формирования патофизиоло-

Рис. 4. А. Стоимость (рубли) любого случая при использовании различных смесей. **Б.** Инкрементная стоимость (рубли) одного предотвращенного случая атопического дерматита в популяции близкой к реальной. Российская модель для системы здравоохранения



Примечание. С-ВГ-казеин — смесь на основе высокогидролизованного казеина, С-ЧГ-сыворотка — смесь на основе частично гидролизованной сыворотки, С-ВГ-сыворотка — смесь на основе высокогидролизованной сыворотки, С-КМ — смесь на основе коровьего молока.

Рис. 5. Кумулятивная частота (до 2 лет) атопического дерматита, повторного свистящего дыхания, аллергической крапивницы при применении пребиотика (короткоцепочечных галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов в течение первых 6 мес жизни) у детей с семейным анамнезом атопии



Примечание. * — $p < 0,05$.

гических основ атопии, некоторые практические достижения в этом направлении уже есть. В 2006, 2008, 2012 гг. были опубликованы результаты исследований превентивной эффективности пребиотика на основе короткоцепочечных галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (0,8 г/100 мл) при применении в составе смеси на основе высокогидролизованной сыворотки, которая использовалась у детей группы риска [12–14]. Оказалось, что кормление смесью с пребиотиком сопровождалось в 2 раза меньшей кумулятивной частотой АтД, в 3 раза меньшей — случаев повторного свистящего дыхания и в 5 раз меньшей — аллергической крапивницы в возрасте 2 лет (рис. 5) [13]. Дети, получавшие пребиотические олигосахариды, значительно меньше болели: реже отмечались инфекции дыхательных путей, повышение температуры, реже требовалось назначение антибиотиков [13]. Протективное действие пребиотика в отношении развития симптомов аллергических заболеваний сохранялось до 5 лет жизни ребенка [14].

Очень сложно говорить о возможных механизмах такого эффекта в рамках данной статьи, тем более, что подобные сведения носят исключительно предположительный характер. Достаточно отметить, что присутствие пребиотических олигосахаридов делает смесь более близкой по составу к грудному молоку, а короткоцепочечные галактоолигосахариды и длинноцепочечные фруктоолигосахариды способствуют формированию микробиоты, богатой бифидобактериями [15]. Помимо клинического результата интересен также экономический анализ подобного вмешательства. На стоимостной модели Нидерландов было показано, что при включении в экономическую модель расходов, связанных с АтД, астмой, инфекциями, лихорадочными состояниями, приемом антибиотиков, стоимость любого случая в группе получавших пребиотик детей была на 467 евро в год меньше

в пересчете на год жизни с неизменным качеством [17]. Если бы все дети группы риска в Нидерландах получали в течение первых 6 мес жизни смесь на основе гидролизата белка с пребиотиком, это позволило бы экономить не менее 4,3 млн евро в год [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит — наиболее перспективное заболевание для первичной профилактики, поскольку представляет собой первый этап атопического марша [3, 18]. Естественное развитие атопии характеризуется типичной последовательностью клинических симптомов, которая начинается с АтД, затем следует бронхиальная астма. Завершается этот «проход болезни» по ребенку аллергическим ринитом. Во всех случаях сенсibilизация предшествует появлению симптомов [3, 18]. Предотвратить развитие сенсibilизации к аэроаллергенам теоретически возможно, например, вывозя ребенка в местность, где уровень аэроаллергенов будет минимальным, однако, это чрезвычайно затратно. Значительно проще исключить пищевую сенсibilизацию на самом раннем этапе онтогенеза. Выбор вмешательства очень простой: исключение до определенного времени контакта с теми продуктами, которые чаще всего оказываются аллергенами, т.е. молока, молочных продуктов, куриных яиц, соевых продуктов, рыбы, орехов [19]. У малышей, которым грудного вскармливания недостаточно, необходимо использование смесей, не содержащих нативных антигенов белков коровьего молока [20]. Очевидно, что оградительные меры не могут иметь тотального характера. Известно, что абсолютное большинство новых случаев АтД развивается у детей, не имеющих наследственной отягощенности [3, 18]. Вместе с тем у здоровых родителей в большинстве случаев рождаются здоровые дети с минимальным риском развития заболевания [3, 18]. В связи с этим необходимо сформулировать требования к конкретной популяции, в которой первичная профилактика будет приносить наибольшую пользу при минимальных издержках. Если не предполагается близкая к 100% эффективность профилактических мероприятий, они должны проводиться в группе с высоким риском. Наиболее значимым предиктором развития АтД является семейный анамнез атопии [3, 18].

Грудное вскармливание — самое лучшее питание для малыша в первые месяцы жизни. К сожалению, значительное количество детей вынужденно не получают достаточного количества материнского молока или не получают его вовсе. В таком случае применяются молочные смеси, которые, как правило, изготавливаются на основе коровьего молока и содержат в неизменном виде его аллергены. На фоне сформированной патогенетической предрасположенности, незрелости желудочно-кишечного тракта назначение смеси на основе коровьего молока детям группы риска способствует формированию сенсibilизации и ранней манифестации АтД. Обычно для формирования сенсibilизации (иммунного ответа) аллергены должны иметь достаточно большую молекулярную массу [19, 20]. Снижение молекулярной массы белка, например, при гидролизе (фрагментировании), даже при сохранении эпитопов (антигенных детерми-

нант, с которыми связываются антитела или Т-клеточные рецепторы) интактными приводит к уменьшению иммуногенности (способности вызывать иммунный ответ, сенсбилизацию) [19, 20]. Эта особенность иммунной системы легла в основу гипотезы о том, что при назначении гидролизованных белков коровьего молока (при полном исключении контакта с интактными белками) можно предотвратить развитие сенсбилизации к этому важнейшему аллергену и снизить вероятность манифестации АтД у детей группы риска.

Совокупность имеющихся в настоящее время данных убедительно свидетельствует в пользу использования смесей на основе частично гидролизованной сыворотки для первичной профилактики АтД [9–12]. Это эффективно и выгодно, по крайней мере, с точки зрения государственной системы здравоохранения и общества в целом [12]. Несмотря на то, что смеси на основе высокогидролизованного казеина также показали свою эффективность и приемлемые экономические показатели, международные согласительные документы рекомендуют их использование в первую очередь при уже имеющейся сенсбилизации [20]. Высокогидролизированный казеин горек, приверженность к его применению низкая, особенно если его использованию предшествовало груд-

ное вскармливание [21]. Кормление смесью на основе высокогидролизованного казеина может сопровождаться меньшими темпами набора веса в первый год жизни (эффект имеет проходящий характер) [21].

Какие выводы можно сделать на основании вышеизложенного? В первую очередь, результаты исследования GINI, а также данные фармакоэкономического анализа должны быть доведены до каждого педиатра, неонатолога и каждой будущей мамы, ребенок которой попадает в группу риска. Эти знания по-прежнему недостаточно тиражированы. Они должны быть обязательно включены в программы школ для будущих родителей, поскольку минимальные усилия и минимальные расходы с их стороны могут принести значительный эффект. В родильных домах смеси на основе молока должны быть исключены для детей, имеющих семейный анамнез атопии. Поскольку профилактика АтД при помощи смеси на основе частично гидролизованной сыворотки является затратно-эффективной, органам управления здравоохранением необходимо заняться разработкой и внедрением ведомственных целевых программ профилактики аллергии с бесплатным обеспечением нуждающихся детей группы риска соответствующим питанием в течение первых месяцев жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Огородова Л. М., Федорова О. С., Петровская Ю. А., Петровский Ф. И. Эффективность первичной профилактики бронхиальной астмы. *Рос. вест. перинатологии и педиатрии*. 2003; 6: 27–30.
2. Аллергия у детей: от теории к практике. Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: *Союз педиатров России*. 2010.
3. Toit G., Lack G. Can Food Allergy Be Prevented? The Current Evidence. *Pediatr Clin N Am*. 2011; 58: 481–509.
4. Likura Y., Naspitz C. K., Mikawa H. et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy*. 1992; 68 (3): 233–236.
5. Diepgen T. L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002; 13 (4): 278–86.
6. Alexander D., Cabana M. Partially Hydrolyzed 100% Whey Protein Infant Formula and Reduced Risk of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis. *JPGN*. 2010; 50: 422–430.
7. Геворкян А. К. Применение аминокислотной смеси у больной с непереносимостью коровьего молока. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (4): 37–39.
8. Murch S. H., Намазова Л. С., Боровик Т. Э. Эффективность смесей, основанных на аминокислотах, в обеспечении симптомов аллергии к коровьему молоку: систематический обзор. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (3): 32–38.
9. von Berg A., Koletzko S., Grubl A. et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 533–40.
10. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U. et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1442–7.
11. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U. et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar 15. [Epub ahead of print].
12. Mertens J., Stock S., Lungen M. et al. Is Prevention of Atopic Eczema with Hydrolyzed Formulas Cost-Effective? A Health Economic Evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23: 597–604.
13. Огородова Л. М., Деев И. А., Деева Е. В., Петровский Ф. И., Бычкова С. В., Голосова Т. Г., Казакевич Н. В., Коростовцев Д. С., Липина В. Р., Сидоренко И. В., Смирнов Н. А., Черняк Б. А. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей. *Аллергология*. 2006; 1: 3–9.
14. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 814–819.
15. Arslanoglu S., Moro G., Schmitt J. et al. Early Dietary Intervention with a Mixture of Prebiotic Oligosaccharides Reduces the Incidence of Allergic Manifestations and Infections during the First Two Years of Life. *J Nutr*. 2008; 138: 1091–1095.
16. Arslanoglu S., Moro G. E., Boehm G. et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26 (3 Suppl.): 49–59.
17. Lenoir-Wijnkoop I., van Aalderen W., Boehm G. et al. Cost-effectiveness model for a specific mixture of prebiotics in The Netherlands. *Eur J Health Econ*. 2012; 13: 101–110.
18. Greer F., Sicherer S., Burks W. 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: 183–91.
19. Burks W., Tang M., Sicherer S. et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 906–20.
20. Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN*. 2012; 55: 221–229.
21. Rzehak P., Sausenthaler S., Koletzko S. et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at ≤ 6 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Clin Nutr*. 2009; 89: 1846–56.