

О.К. Нетребенко<sup>1</sup>, С.Е. Украинцев<sup>2</sup>, М.И. Дубровская<sup>1</sup>**СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ РАЗРАБОТКИ И СОЗДАНИЯ  
ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>Медицинский директор Нестле-Россия, Москва, РФ

В статье представлен обзор литературы исторической концепции создания детских молочных смесей – от древних времен и до настоящего времени. Представлены данные о влиянии адекватного вскармливания на состояние здоровья ребенка, а также рассматриваются вопросы включения в состав смесей новых ингредиентов – пробиотиков и олигосахаридов.

**Ключевые слова:** детские смеси, кормление младенцев, пробиотики, олигосахариды.

**Цит.:** О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев, М.И. Дубровская. Современные концепции разработки и создания детских молочных смесей: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 111–115.

О.К. Netrebenko<sup>1</sup>, S.E. Ukraintsev<sup>2</sup>, M.I. Dubrovskaya<sup>1</sup>**MODERN CONCEPTS OF DEVELOPMENT AND CREATION  
OF INFANT FORMULA: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW**<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>Medical Director of Nestle Russia, Moscow, Russia

The article presents a review of literature on historical concept of creating infant milk formulas – from ancient times to present days. It presents data on the effect of adequate feeding on child's health and also discusses the inclusion of new ingredients – probiotics and oligosaccharides into formulas.

**Keywords:** infant formula, infant feeding, probiotics, oligosaccharides.

**Quote:** O.K. Netrebenko, S.E. Ukraintsev, M.I. Dubrovskaya. Modern concepts of development and creation of infant formula: yesterday, today, tomorrow. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 131–137.

Вопросы вскармливания детей грудного и раннего возраста в последние годы привлекают все большее внимание специалистов по питанию, педиатров и широкую медицинскую общественность. С появлением новых методов экспериментальных и клинических исследований, развитием направления эпидемиологии питания детей грудного и раннего возраста стала очевидной тесная взаимосвязь характера питания, здоровья ребенка и здоровья взрослого человека.

Грудное молоко (ГМ) является ключевым продуктом для детей первого года жизни, обеспечивает не только все необходимые для роста и развития нутриенты, но также и выполняет разнообразные защитные функции. Однако во все времена существовала потребность в заменителях ГМ – в ситуациях, когда по тем или

иным причинам грудное вскармливание (ГВ) было невозможно.

**Прошлое заменителей ГМ**

Практика вскармливания детей в Европе в период до начала индустриализации оставалась неизменной на протяжении многих столетий. До начала XIX века ГМ было единственным безопасным выбором для вскармливания младенца. В случае невозможности вскармливания ребенка материнским молоком единственным источником ГМ становилась кормилица. Продолжительность ГВ в этот период времени составляла от 9–12 месяцев до 2–3 лет, но в целом большинство детей кормились грудью по крайней мере на протяжении первого года жизни [1]. Процесс индустриализации, охвативший в XIX

**Контактная информация:**

**Нетребенко Ольга Константиновна** – д.м.н.,  
проф. каф. госпитальной педиатрии  
им. В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
**Адрес:** Россия, 115054, г. Москва,  
Павелецкая пл., 2, стр. 1  
**Тел.:** (916) 293-12-05,  
**E-mail:** olga.netrebenko@ru.nestle.com  
Статья поступила 20.07.18,  
принята к печати 3.10.18.

веке большинство стран Европы, сопровождающийся механизацией труда, ростом городского населения, вовлечением в процессы производства женщин, привел к изменениям образа жизни. В этот период времени произошли большие изменения в практике вскармливания детей [2]. Если в сельских регионах женщины продолжали кормить детей грудью, то в крупных городах многие матери вынуждены были рано вводить в рацион ребенка дополнительное питание, чтобы иметь возможность продолжить работу на заводе или фабрике. Во многих странах Европы (Франции, Италии, Австрии) с середины XIX века на фабриках были организованы ясли для детей работниц и матери имели возможность продолжать ГВ [1]. К концу XIX века в крупных промышленных городах Манчестере и Ливерпуле 40–50% детей к 6-месячному возрасту уже не получали материнского молока, в то же время в сельской местности и маленьких городках почти все матери кормили грудью до 9–12 месяцев [2]. Аналогичные данные приводятся и в работах исследователей из других стран Европы и Северной Америки. В этот период времени для выяснения причин высокой младенческой летальности проводились первые серьезные исследования практики вскармливания детей, которые выявили, что уровень младенческой заболеваемости и смертности намного выше у детей на искусственном вскармливании (ИВ) по сравнению с детьми, получавшими ГМ. Уровень младенческой летальности в странах Запада в конце XVIII – начале XIX века был очень высок, варьируя от 108/1000 для детей, получавших ГМ, до 300/1000 для детей на ИВ [4]. К этому времени остро встал вопрос о создании заменителя ГМ, поскольку использование молока домашних животных (коровы, козы) часто использовалось в качестве альтернативы ГМ, что не могло не приводить к негативным последствиям для ребенка. В частности, дети на ИВ чаще болели энтеритами [5]. С 20–30-х годов XX века уровень младенческой заболеваемости и летальности стал постепенно снижаться. По мнению некоторых исследователей, этот факт в большей степени был связан с изменением образа жизни, улучшением санитарно-гигиенических условий и медицинской помощи населению, чем с характером питания детей [2]. В России в 1926 г. на ГВ или смешанном вскармливании находились 98,1% детей [6].

В этот период времени проводилось активное изучение состава и свойств ГМ. В 1838 г. немецкий ученый J.F. Simon сравнил состав ГМ и коровьего молока и показал, что ГМ содержит меньше белка и больше углеводов, по сравнению с коровьим молоком [7]. Поэтому первой идеей создания заменителя ГМ были разведение коровьего молока и изменение углеводного компонента.

Первые варианты детских смесей создавались химиками-фармацевтами. В Веве (Швейцария)

в продаже появилась «Молочная мука», созданная в 1867 году Генрихом Нестле. Продукт состоял из разбавленного коровьего молока, пшеничной муки, солода, карбоната калия. Эти далеко не совершенные продукты тем не менее помогли спасти сотни жизней детей, не получавших материнское молоко. В конце XIX – начале XX века изучение отдельных ключевых компонентов молока позволили сфокусировать внимание на добавление различных компонентов в соответствии с их содержанием в ГМ. В 1896 г. A. Backhouse изобрел способ удалять преципитированный казеин из молока и добавлять сыворотку в детскую молочную смесь (ДМС), улучшая тем самым качество заменителей ГМ [8]. К середине XX века большинство ДМС стали сывороточно-преобладающими. В этот период времени появилось множество продуктов, предназначенных для вскармливания грудных детей, которые состояли из различной комбинации сухого коровьего молока, каши и сахара или расщепленного крахмала. Использование этих продуктов часто сопровождалось развитием витаминной и минеральной недостаточности, появлением рахита и анемии.

В конце 40-х годов XX столетия были разработаны методы обогащения ДМС витамином D и железом. Обогащение смесей витамином D позволило значительно снизить частоту случаев рахита у детей, однако по коммерческим причинам сульфат железа в эти продукты не вводили, так как сухое молоко широко использовали для добавления в кофе, а препараты железа придавали ему неприятный зеленый цвет. Исследования, проведенные в это время, показали, что у детей, получающих необогащенные смеси, уровень гемоглобина был ниже, чем у получающих обогащенные смеси [9].

### Настоящее ДМС

К концу XX столетия были модифицированы все основные ингредиенты в составе ДМС, а также добавлены многие минорные компоненты ГМ. В белковый компонент смесей введены сывороточные белки, что позволяет улучшить аминокислотный спектр продукта и приблизить его к женскому молоку; жировой компонент обогащен растительными маслами, содержащими эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты и среднецепочечные триглицериды, что способствует лучшему усвоению жира; установлена квота содержания линолевой кислоты и ее соотношение с витамином E. В 1984 г. в смеси ввели таурин, в 1990 г. – нуклеотиды, с 2000 г. в жировой компонент смесей добавили арахидоновую и докозогексаеновую жирные кислоты [10]. Современные смеси обогащены всем комплексом витаминов и микроэлементов. Тем не менее по содержанию одного из основных компонентов смеси – белка – ДМС существенно отличались от ГМ. Уровень белка в смесях существенно превышал его содержание в ГМ.

Проблема адекватного потребления белка детьми ГМ вызывает многочисленные дискуссии в научной прессе. Эти дискуссии связаны, во-первых, с развитием нового научного направления «Младенческие истоки здоровья и болезней человека», которое прямо указывает, что избыточное потребление белка в младенчестве имеет долговременные негативные последствия, увеличивая риск развития ожирения и ассоциированных с ним хронических неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте [11, 12]; во-вторых, с появлением новых технологий, позволяющих усовершенствовать белковый компонент смесей и приблизить его качество и количество к белкам ГМ.

В ряде работ показано, что избыточное потребление белка в младенчестве увеличивает скорость роста, адипогенную активность и склонность к накоплению жира в организме ребенка. Еще в 1995 г. Rolland-Cachera показала прямую корреляцию уровня белка в рационе детей первых 2 лет жизни с индексом массы тела (ИМТ) у детей в возрасте 8 лет [13]. Потребление белка в младенчестве зависит от характера вскармливания. Известно, что содержание белка в зрелом ГМ составляет 10–12 г/л, а в «обычной» ДМС – 14–15 г/л. Ребенок, получающий ГВ, в возрасте 3 месяцев получает в среднем 1,2 г/кг белка в день, а получающий стандартную смесь, содержащую 1,4 г белка на 100 мл, – 2,5 г/кг/белка в день, т.е. при ИВ уровень потребления белка детьми практически в 2 раза выше, чем при естественном [14]. По данным Р. Рани (2014), у детей 4–6 месяцев жизни, получающих ИВ, уровень потребления белка достоверно выше, чем у детей на ГВ (20 г/день против 13 г/день) и достоверно выше по сравнению с рекомендуемыми в Европе нормами потребления [15]. Действительно, расчеты показывают, что при ГВ потребление белка до введения прикорма (4–6 мес) в среднем составляет 1,3 г/кг массы тела, а при использовании смеси, содержащей 14 г белка/л, – 2,4 г/кг массы тела [15].

Уровень белка в рационе младенца определяет скорость роста и прибавку в массе тела. В последние годы появились новые данные о влиянии высокой скорости роста в младенчестве на состояние здоровья ребенка в более старшем возрасте, также на состояние здоровья во взрослой жизни. По данным Skilton (2013), у детей с высокой скоростью роста в первые 2 года жизни отмечались повышение ИМТ, более высокий уровень артериального давления с увеличением плотности сосудов в возрасте 8 лет [16]. Аналогичная работа была проведена в Швеции, где было выявлено, что высокая прибавка массы тела на первом году жизни приводила к более высокому уровню ИМТ в возрасте 17 лет, нарушению толерантности к глюкозе, формированию метаболического синдрома [17]. По некоторым данным, высокая скорость роста в первые 2 года жизни достоверно повышает содержание жира в

организме взрослых людей в возрасте 45 лет [18]. Механизмы влияния потребления белка в младенчестве на риск развития ожирения к настоящему времени неплохо изучены. Показано, что повышенное содержание в рационе ребенка ряда аминокислот (так называемых инсулиногенных аминокислот, в первую очередь лейцина, изолейцина, валина и треонина) стимулирует продукцию в организме ребенка инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1); оба фактора обладают выраженным адипогенным действием и увеличивают аккумуляцию жира в организме.

Влияние раннего потребления высокого уровня белка на риск развития ожирения исследовалось в большом популяционном исследовании в Европе, где дети, не получавшие ГВ, в первые 6 месяцев жизни получали смеси со сниженным до 12 г/л белком или стандартную молочную смесь, содержащую 15 г белка в 1 л. Результаты исследования показали более высокую скорость роста, более высокий уровень инсулиногенных аминокислот, более высокий уровень инсулина и IGF-1 у детей, получавших стандартную молочную смесь [19]. По данным Andersen, высокая скорость роста в первые 9 месяцев жизни увеличивает риск развития ожирения в дальнейшей жизни: в группе младенцев с самой высокой скоростью роста в течение первого года жизни – на 50% выше по сравнению с группами средней и небольшой скорости роста [20].

Простое снижение уровня белка в ДМС приводило к дисбалансу аминокислотного спектра со снижением уровня триптофана.

Решить проблему адаптации белкового компонента в ДМС удалось в научно-исследовательском центре компании Нестле за счет удаления из состава одного из белков – казеингликомак-ропептида, что привело к относительному увеличению содержания в белковом компоненте альфа-лактальбумина при снижении общего уровня белка. Полученный вариант белка содержал адекватный уровень триптофана, отличался оптимальным содержанием всех эссенциальных аминокислот при сниженном общем содержании белка. Этот белок получил название OptiPro и все смеси, содержащие этот белок, включили в свое название эту аббревиатуру. Многочисленные клинические исследования продукта NAN OptiPro 1 показали его безопасность и высокую клиническую эффективность в обеспечении адекватных темпов физического развития детей, сравнимых с таковыми у детей на ГВ. В частности, использование смеси с новым белком позволило снизить уровень IGF-1 у детей [21].

Хорошо известно, что ГМ является не только питанием, но и мощным защитным фактором, работающим на разных уровнях.

*Первым уровнем защиты* является оптимальный состав основных макронутриентов, обеспечивающий адекватное комфортное пищеварение, правильное развитие и созревание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и слизистых

оболочек. При этом низкий уровень белка и фосфора в ГМ способствует развитию здоровой кишечной микробиоты (КМБ) с доминированием бифидобактерий (ББ) и снижением уровня условно-патогенной микробиоты.

Работы последних десятилетий показывают изменения характера первоначальной колонизации кишечника у новорожденных [22]. В наши дни имеют место снижение колонизации кишечника преобладавшими ранее видами ББ и нарушение обмена микробами между матерью и плодом, связанные с практикой родоразрешения в стерильных условиях, в результате которых новорожденный ребенок может получить большую часть микробов не от матери, а из окружающей среды. Так, у новорожденных, рожденных путем операции кесарева сечения, часто отмечают стойкие изменения состава КМБ, а в дальнейшем у них отмечается более высокая частота развития аллергических заболеваний. Обычным явлением в наши дни стали частое использование у новорожденных антибиотиков, раздельное пребывание матери и ребенка, отсроченное прикладывание к груди – отдаленные негативные последствия этих действий пока полностью не изучены. У здоровых детей, получающих ГВ, в составе КМБ доминируют ББ, при этом рост других бактерий, включая патогенные и условно-патогенные, подавляется [23, 24].

Первый глубокий сравнительный анализ влияния ГМ и искусственной смеси на рост ББ провели Bullen и Willis и соавт. По данным этих исследований, ГМ, обладающее низкой буферной емкостью, благодаря низкому уровню фосфора и белка, позволяет быстро снизить рН кишечного содержимого и, тем самым, способствует росту ББ, подавляя рост микробиоты, неспособной размножаться в кислой среде. Молочная смесь обычно содержит более высокий по сравнению с ГМ уровень белка и фосфора и обладает высокой буферной емкостью, что способствует повышению рН кишечного содержимого, что менее благоприятно для роста ББ [25, 26]. Кроме того, повышенный уровень белка благоприятен для роста бактерий-протеолитиков [27]. Многочисленные исследования, проведенные за рубежом и в России, показали благоприятное действие снижения уровня белка и фосфора, а также включение  $\alpha$ -лактальбумина в состав белкового компонента продукта на состав КМБ младенца [28].

**Второй уровень защиты** включает иммуноглобулин А, лактоферрин, лизоцим, комплемент и другие иммунологические компоненты, которые работают на уровне слизистой оболочки кишечника и иммунной системы ЖКТ. Ни один из этих компонентов в состав ДМС не введен, что еще раз подчеркивает уникальность ГМ для формирования адекватного и полноценного иммунного ответа.

**Третий уровень защиты** представляет собой микробиоту ГМ. Прошли те времена, когда ГМ считалось стерильным продуктом и выделенные микробы из ГМ влекло за собой назначение

антибиотикотерапии и отказ от ГВ. В настоящее время стало известно, что ГМ не является стерильным, а содержит бактерии, источником которых, предположительно, является КМБ матери. Впервые бактерии в ГМ были обнаружены и идентифицированы еще в начале 2000-х годов. В последующих работах, посвященных этому вопросу, отмечено, что в ГМ женщины содержатся приблизительно 700 разных видов бактерий и даже появилось понятие «микробиом ГМ» [29]. Есть данные о том, что снижение уровня ББ в ГМ влечет за собой снижение количества ББ в кишечнике ребенка и увеличивает риск развития атопии [30].

Может ли включение полезных бактерий (пробиотиков) в состав ДМС обеспечивать защитное действие и способствовать развитию иммунитета?

Изучение пробиотиков и их действия на организм человека началось сравнительно недавно, хотя первые научные данные о пользе ферментированного молока были представлены в работе И.И. Мечникова в начале прошлого века. В наше время интерес к пробиотикам вызван необходимостью поиска мер борьбы с иммуноопосредованными заболеваниями (аллергия, аутоиммунные заболевания, хронические воспалительные заболевания), а также полученными научными данными о влиянии КМБ на развитие иммунитета. Нарушение иммунного ответа, связанное с нарушенной колонизацией кишечника в младенчестве, по-видимому, можно предотвратить использованием пробиотиков. Представляют большой интерес экспериментальные исследования механизма действия пробиотиков. На культуре клеток кишечника было показано, что пробиотики (*L. rhamnosus*) предотвращают индуцированный провоспалительными цитокинами апоптоз энтероцитов кишечника. Более того, белки, продуцируемые этим пробиотиком (p40 и p75), увеличивают пролиферацию и рост клеток кишечника и обладают выраженным заживляющим действием на кишечную стенку [31].

Обобщая экспериментальные данные, можно отметить значимое влияние пробиотиков на многочисленные аспекты здоровья ребенка:

- 1) повышение целостности эпителиального барьера;
- 2) модуляция сигнальных путей взаимодействия КМБ и клеток кишечника в сторону снижения процессов воспаления;
- 3) индукция толерогенных дендритных клеток, снижающих уровень продукции  $IFN\gamma$  и повышающих продукцию регуляторного цитокина IL10;
- 4) индукция активности T-регуляторных клеток с повышением продукции регуляторных цитокинов лимфоцитами;
- 5) стимуляция IgA продукции [32].

Не все пробиотические бактерии могут быть введены в состав ДМС. Разрешено использование бактерий-пробиотиков, получивших статус GRAS (признанные безопасными) Администрации по питанию и медикаментам



(США) (FDA) и Европейского агентства по безопасности питания (EFSA). Для каждой пробиотической бактерии должны быть проведены исследования, доказывающие ее безопасность и эффективность. Ряд современных бактерий (*B. lactis*, *L. rhamnosus*, *B. longum*, *L. reuteri*), получивших статус GRAS и включенных в состав ДМС, доказали свою безопасность и эффективность для детей первого года жизни. Среди всех бактерий-пробиотиков следует выделить *L. reuteri* DSM 17938, которая, помимо известных благоприятных свойств, обладает способностью предотвращать и лечить ряд функциональных расстройств пищеварения у детей.

По мнению Casa и Dobrogos (2000), *L. reuteri* DSM 17938 (LR) является штаммом, хорошо подходящим под описание «идеального» пробиотика. LR является естественным обитателем организма человека (выделена в т.ч. и из ГМ здоровых женщин), обеспечивает комплекс благоприятных эффектов, кроме того, наиболее полно сохраняет целостность кишечного барьера, предотвращает транслокацию патогенных микробов из просвета кишечника и снижает активность процесса воспаления, вызванного биологическими и химическими агентами [33, 34].

К настоящему времени изучен и описан геном LR и проведены многочисленные клинические испытания у детей и взрослых [35]. Доказано, что использование LR позволяет снизить частоту кишечных инфекций у детей раннего возраста, посещающих ясли [36], снижает частоту антибиотико-ассоциированной диареи у детей [37], а также снижает длительность острых кишечных инфекций [38].

Большой интерес у педиатров вызывают данные о возможном влиянии LR на предупреждение и снижение частоты и выраженности функциональных расстройств пищеварения (колики, срыгивания, запоры – ФР ЖКТ) у детей грудного возраста. По данным St. James-Roberts (2012), частота случаев колик (в соответствии с критериями Wessel) наблюдается почти в 30% случаев у детей первых 3 месяцев жизни [39]. В педиатрической литературе обсуждаются разные механизмы и причины развития колик у детей, однако единого объяснения пока не найдено. Одним из этиологических факторов развития колик у детей считается нарушение состава и разнообразия КМБ в младенчестве. Еще в 90-х годах прошлого века проведен ряд работ по изучению состава КМБ у детей с коликами, однако используемые в те времена методики (посевы) не позволяли выявить возможные нарушения. Применение современных методов изучения КМБ позволило в ряде работ выявить отличия в составе КМБ у детей с младенческими кишечными коликами (МКК) в сравнении со здоровыми детьми [40], что послужило основой для поиска пробиотика в качестве эффективного средства коррекции этого варианта функционального нарушения пищеварения у детей. Стоит особо отметить, что в последнем, четвертом пересмотре Римских критериев МКК отнесены в группу

состояний, связанных с нарушением коммуникации оси «кишечник–мозг» [41], что еще раз подчеркивает роль состава КМБ в генезе этого состояния.

К настоящему времени проведено большое количество работ по эффективности и безопасности LR, что позволило провести мета-анализ роли LR в ведении детей с МКК. Мета-анализ, проведенный J. Anabrees (2013), показал благоприятную роль LR в снижении продолжительности и частоты МКК у детей [40].

Механизмы действия LR и других пробиотиков сходны по ряду направлений, но есть и значимые отличия, которые соответствуют современным представлениям о механизмах развития ФР ЖКТ. Согласно современным данным, развитие ФР ЖКТ связано с нарушением взаимосвязи кишечник–мозг, связанное с нарушением состава КМБ. Каков механизм действия LR на МКК, срыгивания и функциональные запоры?

Прежде всего LR улучшает состав КМБ у младенцев за счет снижения уровня условно-патогенных бактерий и повышения уровня ББ и лактобацилл [42]. LR продуцирует антимикробный фактор реутерин, который не действует на комменсальные бактерии, но подавляет рост патогенов [43]. LR обладает иммуномодулирующими свойствами, снижая продукцию провоспалительных цитокинов [44]. У детей с МКК были обнаружены гиперперистальтика и повышение давления в прямой кишке в течение первых месяцев жизни [45]. LR нормализует моторику кишечника, при этом снижает процессы воспаления в кишечной стенке [46]. В одной из последних работ было показано, что применение LR у детей с МКК увеличивает количество Т-регуляторных клеток, что является важнейшим фактором поддержания иммунного гомеостаза ЖКТ [47, 48].

Важным свойством *L. reuteri* является влияние этой бактерии на ноцицептивные ганглии спинного мозга. В экспериментальных исследованиях было показано, что использование LR снижает боль у животных при растяжении кишечной стенки. В клинических исследованиях были продемонстрированы снижение частоты и продолжительности плача и беспокойства у детей с МКК, снижение интенсивности болевого приступа при абдоминальной боли у детей, а также снижение частоты и интенсивности боли у детей с синдромом раздраженного кишечника.

**Четвертым уровнем защиты** ГМ являются олигосахариды ГМ (ОГМ).

Первая попытка имитации действия ОГМ была предпринята в начале 90-х годов прошлого века, когда были разработаны и включены в состав ДМС фруктоолигосахариды (ФОС), получаемые из корня цикория, и синтетические галактоолигосахариды (ГОС). Многочисленные исследования действия ФОС и ГОС в составе ДМС показали их благоприятное действие на процессы пищеварения: улучшение качества стула, а также повышение уровня ББ в кишечнике. Однако ГОС и ФОС отличаются от настоящих

ОГМ тем, что, помимо ББ, они могут стимулировать рост и других микроорганизмов, в частности клостридий, стрептомицетов, колинселла и др. [49]. Сравнение динамики колонизации ББ кишечника у детей, рожденных путем кесарева сечения, показало отсутствие эффективности смеси с ГОС/ФОС в увеличении содержания ББ в составе КМБ у этих детей – в отличие от аналогичной смеси, в состав которой был включен пробиотик [50].

Эти данные явились отправной точкой поиска новых вариантов олигосахаридов, более полно воспроизводящих эффекты ОГМ.

Известно, что ОГМ – это третий по величине компонент ГМ после лактозы и жиров, при этом ОГМ не перевариваются и не имеют нутритивной ценности для ребенка. Их содержание варьирует от 20–25 г/л в молозиве до 10–15 г/л в зрелом молоке.

Прямое действие ОГМ включает несколько направлений, обеспечивающих максимальную защиту новорожденного:

- антиадгезивные и антимикробные свойства в отношении целого ряда патогенов;
- сохранение целостности кишечного барьера;
- снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- прямое иммуномодулирующее влияние;
- действие на иммунные клетки посредством лиганд:
- влияние на экспрессию генов.

В настоящее время удалось синтезировать и включить в состав ДМС два ОГМ: 2'фукозил-лактозу и лакто-N-неотетраозу. В экспериментальных и клинических исследованиях доказаны их безопасность и эффективность. Показано, что смеси с ОГМ снижают продукцию провоспалительных цитокинов, способствуют росту ББ при одновременном снижении в составе КМБ условно-патогенных бактерий, сохраняют целостность кишечной стенки, а также снижают частоту респираторных и желудочно-кишечных инфекций [52].

### Некоторые особые смеси в детском питании

#### *Кисломолочные смеси*

Кисломолочные смеси начали использоваться в питании грудных детей с 30-х годов прошлого века, так как именно тогда появилась первая в мире ферментированная ДМС Pellargon [53] (Nestle). За прошедший период времени многие исследователи показали целый ряд полезных для ребенка свойств кисломолочных смесей:

- хорошую переносимость, особенно в случаях склонности к функциональным нарушениям пищеварения;
- увеличение устойчивости в отношении кишечных патогенов;
- хорошее переваривание и высокую усвояемость.

Скорость эвакуации кисломолочной смеси из желудка выше, по сравнению с пресной смесью

[54]. Кислая среда способствует более полному усвоению некоторых микроэлементов (железа, цинка) и препятствует развитию патогенных микроорганизмов. Многочисленные балансовые исследования показали, что молочная кислота увеличивает всасывание жира из продукта до 94%, что несколько превышает показатели усвоения жира при вскармливании пресными смесями и ГМ. Казеин молочного белка в присутствии молочной кислоты створаживается в мелкие хлопья и легко переваривается в желудке у младенца [54, 55]. Включение кисломолочных смесей в рацион детей улучшает пищеварение, нормализует КМБ, снижает риск развития запоров. Дополнительную функциональность кисломолочным продуктам придает добавление в их состав пробиотиков с доказанным действием, таких как *B. lactis*. Есть целый ряд клинических исследований, демонстрирующий, что включение этого пробиотика в рацион недоношенных и доношенных новорожденных стимулирует рост ББ, снижает риск развития условно-патогенной флоры. В настоящее время смеси, содержащие *B. lactis*, широко используются во многих европейских странах в питании детей с рождения [56].

Сложность использования кисломолочных смесей была связана с неоправданным предположением, что они могут вызывать нарушение кислотно-основного состояния (КОС). Однако новые работы в этом направлении показали, что КОС нарушается при использовании высокого уровня белка, который продуцируют множество органических кислот. В то же время в клинических исследованиях показано, что использование кисломолочных смесей (в полном объеме) у детей с рождения до 6 мес и старше не приводило к нарушению КОС [57–59].

#### *Гипоаллергенные смеси*

В последние десятилетия наблюдается увеличение роста и распространенности таких аллергических заболеваний, как аллергический ринит, бронхиальная астма и атопический дерматит, среди младенцев – в некоторых регионах Европы вдвое, а в ряде стран – даже втрое. Поэтому возникла острая необходимость в разработке мер профилактики аллергических заболеваний.

Каждый третий младенец в Европе имеет повышенный риск развития аллергии по причине наличия аллергических заболеваний в семье. У младенцев с высоким риском аллергии при вскармливании обычной молочной смесью риск развития атопического дерматита в младенческом возрасте удваивается по сравнению с таковым у младенцев из группы высокого риска, находящихся на ГВ. Одной из основных причин повышения риска развития атопического дерматита у младенцев из группы высокого риска, находящихся на ИВ, является массивное поступление в организм через ЖКТ цельного белка коровьего молока. Таким образом, обеспечение исключительно ГВ на протяжении первого полу-

годия жизни рекомендуется и с точки зрения профилактики аллергии.

В середине XX века уже были разработаны высокогидролизированные смеси, которые использовались для детей с мальабсорбцией, непереносимостью белков коровьего молока (БКМ). Такие лечебные смеси обладали неприятным вкусом, высокой ценой и их сложно было применять в течение длительного времени. Кроме того, будучи в целом эффективными в терапии аллергии к белкам коровьего молока, они не способствовали формированию пищевой толерантности, так как высокая степень гидролиза белка в них практически исключала наличие иммуногенных пептидов, необходимых для формирования толерантности. Решением вопроса профилактики пищевой аллергии к БКМ было создание умеренно гидролизированных смесей: из них удаляли наиболее крупные молекулы белка, оставляя только средние и мелкие, которые формируют пищевую толерантность. Дополнительным преимуществом таких смесей было включение в их состав пробиотиков, которые снижали воспалительную направленность иммунного ответа. В настоящее время практически все компании-производители детского питания создали смеси с аббревиатурой «НА» (англ. hypoallergenic) или «ГА» (гипоаллергенный). Эти смеси используются только для профилактики аллергических заболеваний у детей, но не применимы для лечения. Однако «профилактические» гидролизаты различных компаний отличаются по характеру белка, степени, способу и характеру гидролиза что, соответственно, влияет на их профилактическую эффективность. Чтобы смесь-гидролизат можно было называть профилактической, с 2021 г. в Европе вступают в силу новые документы, определяющие требования к профилактическим гидролизатам, причем профилактический эффект гидролизата в отношении аллергии должен быть доказан в ходе клинических исследований. Результаты исследования GINI (German Infant Nutritional Intervention – Питание детей грудного возраста в Германии) показали, насколько это важно. В рамках этого самого масштабного в мире и проводимого на государственные средства исследования профилактики аллергии проводилось изучение влияния различных гидролизатов на развитие аллергии в сравнении с обычными молочными смесями на основе цельного белка коровьего молока. Оценка эффективности продуктов, проведенная через год, далее через 3, 6, 10 и даже 15 лет показала снижение числа детей с аллергическими проявлениями для двух смесей – смеси на основе высокогидролизованного казеина и умеренно гидролизованного сывороточного белка (NAN HA 1) [60–62]. Авторы исследования сделали заключение, что не каждый гидролизат является эффективным. Для

профилактики аллергии у детей из групп риска следует использовать смесь с доказанной в клинических исследованиях эффективностью.

### Будущее ДМС



Конечно, идеальной ситуацией было бы ГВ для всех младенцев. Однако реальная ситуация с ГВ не позволяет надеяться получить его в 100% случаев согласно современным данным, только 40% детей первого года жизни получают ГМ в возрасте 6 мес. Поэтому перед индустрией детских адаптированных молочных смесей стоит задача совершенствования этих продуктов для наиболее полного приближения их действия к эффектам ГМ.

Повышение технологий создания ДМС позволяет представить новые возможные изменения состава этих продуктов в соответствии с потребностями детей первого года жизни. Совершенствование технологических процессов позволяет развивать создание новых детских смесей в разных направлениях.

Первое направление связано с персонализацией продуктов. Например, рождение ребенка с большим весом и высокой прибавкой массы тела в первые недели жизни значительно увеличивает риск развития ожирения, и при отсутствии ГВ требует назначения смеси со сниженным содержанием белка – до 10–11 г/л. Снижение до порога физиологической потребности содержания белка в рационе ребенка замедляет высокие темпы прибавки в весе, уменьшая, тем самым, риск развития ожирения.

Второе направление – это поиск и включение в состав ДМС защитных факторов, содержащихся в ГМ. Работы в этом направлении начаты еще в конце прошлого века, но пока не удалось получить положительных результатов в отношении большинства из этих компонентов. Однако весьма многообещающим является расширение спектра ОГМ, добавляемых в ДМС. В настоящее время разработана и доступна смесь, содержащая два ОГМ: 2'-фукозиллактозу и лакто-N-неотетраозу (NAN SUPREME). Эта смесь обладает клинически доказанной эффективностью в снижении риска развития респираторных инфекций у детей первого года жизни. Работы ведутся по выделению сиализированных ОГМ, поскольку имеются данные по их защитному действию в отношении снижения риска развития аллергических состояний.

Конечно, создать смесь, идентичную ГМ, невозможно, однако, вполне реально воспроизвести многие эффекты ГМ с помощью современных ДМС.

*Конфликт интересов и финансирование:* Украинцев С.Е. – сотрудник Компании «Нестле-Россия». Ntrebenko O.K.  0000-0002-3366-6824  
Ukrainsev S.E.  0000-0001-6540-9630



1. *Filders V.* Breasts, bottles and babies. A history of infants feeding. Edinburgh, 1986.
2. *Feinstein JM, Berkelhamer JE, Gruszka ME, Wang GA, Carey AE.* Factors related to early termination of breastfeeding in an urban population. *Pediatrics.* 1986; 78: 210–215. PMID: 3737298
3. *Falkner F.* Infant and child nutrition worldwide. CRC Press, 1991: 297.
4. *Wray J.* Breast-feeding: An International and historical review. In: *Infant and Child Nutrition Worldwide.* F. Falkner, ed. 1991: 62–116.
5. *Woods RI, Watterson PA, Woodward JH.* The causes of rapid infant mortality decline in England and Wales, 1861–1921. Part 11. *Population Studies.* 1989; 43: 113–132.
6. *Сперанский Г.Н.* Методика рационального вскармливания ребенка. М., 1928: 42.
7. *Wargo W.* The history of infant formula: Quality, Safety and standard methods. *Journal of AOAC International.* 2018; 99 (1): 8–11. DOI: 10.5740/jaoacint.15-0244
8. *Koletzko B.* Innovations in infant milk feeding: from the past to the future. *Nestle Nutr. Inst. Ser. Pediatric.* Koletzko B, Koletzko S, Ruetemle F, eds. 2010; 66: 1–17. Nestec Ltd Vevey, Karger AG.
9. *Dobbing J.* Vulnerable periods in the developing brain. *Brain, Behaviour and Iron in the Infant.* Springer-Verlag, 1990: 1–7.
10. *Institute of Medicine of the National Academies.* Defining safety for infants in Infant Formula: Evaluating the safety of new ingredients. The National Academic Press. Washington, DC, 2004: 29–54.
11. *Raiha N, Fazzolari Nesci A, Cajozzo C, Puccio G, Minoli I, Mom GE, Monestier A, Haschke-Becher E, Carrie AL.* Protein Quantity and Quality in Infant Formula: Closer to the Reference Ill. *NNW series.* 2000; 47: 111–121.
12. *Hornell A, Lagstrom H, Lande B, Thorsdottir I.* Protein intake from 0-18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic nutrition recommendations. *Food&Nutrition Res.* 2013; 57: 21083–22000.
13. *Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F.* Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995; 19 (8): 573–578.
14. *Dewey KG, Beaton GH, Fjeld B, Lönnerdal B, Reeds P.* Protein requirements of infant and children. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996; 50 (Suppl. 1): 119–150.
15. *Pan P, Carletti C, Knowles A, Parpinel M, Concina F, Montico M, Cattaneo A.* Pattern of nutrient intake at six months in the northeast of Italy: a cohort study. *BMC Pediatrics.* 2014; 14: 127–135.
16. *Skilton M, Marks G, Ayer J Garden FL, Garnett SP, Harmer JA, Leeder SR, Toelle BG, Webb K, Baur LA, Celermajer DS.* Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics.* 2013; 131: e1821–e1828. doi: 10.1542/peds.2012-2789.
17. *Ekelund U, Ong K, Linne Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, Wareham NJ, Rössner J.* *Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 98–103. DOI: 10.1210/jc.2006-1071
18. *Demerath E, Reed D, Ghoh A, Soloway L, Lee M, Czerwinski SA, Chumlea WC, Siervogel RM, Toune B.* Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels longitudinal study. *Obesity.* 2009; 17 (11): 2060–2066. doi: 10.1038/oby.2009.105
19. *Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmaier H, Gruszfeld D, Dobrzanska A, Sengier A, Langhendries JP, Rolland Cachera MF, Grote V;* European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 years: a randomized clinical trial. *AJCN.* 2009; 89: 1836–1845. doi: 10.3945/ajcn.2008.27091
20. *Andersen LG, Hoist C, Michaelsen K, Baker JL, Sorensen T.* Weight and weight gain during early infancy predict childhood obesity: a case-cohort study. *Intern. J. of Obesity.* 2012; 36: 1306–1311.
21. *Mace K, Steenhout P, Klassen P, Donnet A.* Protein quality and quantity in cow's milk-based formula for healthy term infants: past, present and future. *NNW series.* 58. J. Rigo, E. Ziegler, eds. 2006. DOI: 10.1159/000095063
22. *Adlerberth I.* Establishment of a normal intestinal microflora in the newborn infant. In: *Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora.* L. Hanson, R. Yolken, eds. *NNW series.* 1999; 42: 69–78.
23. *Gruland MM, Lehtonen PP, Eerola E, Kero P.* Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Caesarian delivery. *JPGN.* 1999; 28: 19–25. PMID: 9890463
24. *Yoshioka H, Iseki K, Fujita K.* Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics.* 1983; 72: 317–321.
25. *Klessen B, Bunke H, Tovar K, Noack J, Sawatzki G.* Influence of two infant formulas and human milk on the development of the fecal flora in newborn infants. *Acta Ped.* 1995; 84: 1346–1356. PMID: 8645949
26. *Bullen CL, Willis AT.* Resistance of the breast fed infant to gastroenteritis. *Br. Med. J.* 1971; 111: 338–343.
27. *Heine W, Mohr C, Wutzke K.* Host-microflora correlations in infant nutrition. *Progress in Food and Nutrition Science.* 1992; 16: 181–197.
28. *Булатова Е.М., Непребенко О.К., Губруская Т.В.* Питание и формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни. *Педиатрия.* 2007; 3: 84–89.
29. *Cabrera-Rubio R, Collado M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A.* The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *AJCN.* 2012; 96: 544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
30. *Grunland M, Guimonde M, Laitinen K, Kociubinski G, Grönroos T, Salminen S, Isolauri E.* Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the *Bifidobacterium microbiota* in infants at risk of allergic disease. *Clin. and Experimental Allergy.* 2007; 37 (12): 1764–1772. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02849.x
31. *Yan F, Cao H, Cover T, Whitehead R, Washington MK, Polk DB.* Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterol.* 2007; 132 (2): 562–575. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.022
32. *Rijkers G, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, Kudo S, Lenoir-Wijnkoop I, Mercenier A, Myllyluoma E, Rabot S, Raftar J, Szajewska H, Watzl B, Wells J, Wolvers D, Antoine JM.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J. Nutr.* 2010; 140: 671S–676S. doi: 10.3945/jn.109.113779.
33. *Licciardi P, Wong S, Tang M, Karagiannis TC.* Epigenome targeting by probiotic metabolites. *Gut Pathogens.* 2010; 2: 24–29. doi: 10.1186/1757-4749-2-24.
34. *Casa I, Dobrogosz.* Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in human and animals. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2000; 12: 247–248.
35. *Heavens D, Tailford L, Crossman L, Jeffers F, Mackenzie DA, Caccamo M, Juge N.* Genome sequence of the vertebrate gut symbiont *Lactobacillus reuteri* ATCC53608. *J. of Bacteriology.* 2011; 8: 4015–4016. doi: 10.1128/JB.05282-11
36. *Weismann Z, Abu-Abed J, Nasasra A.* Evaluating infants in day care following a probiotic supplementation period: is there long-term protection against common infections? *JPGN.* 2009; 48 (Suppl. 3): E74–E75.
37. *Lionetti E, Minello VL, Castellana SP, Magistà AM, de Canio A, Maurogiovanni G, Ierardi E, Cavallo L, Francavilla R.* *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1461–1468. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x
38. *Shornikova AV, Casa IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T.* *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *JPGN.* 2007; 24: 399–404.
39. *St. James-Roberts.* The Origins, Prevention and Treatment of Infant Crying and Sleeping problems: An Evidence-Based Guide For Healthcare Professionals and the Families they Support. New York: Routledge/Taylor&Francis Group, 2012.
40. *Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFalen K.* Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatrics.* 2013; 13: 186. doi: 10.1186/1471-2431-13-186.
41. *Drossman DA.* Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016; 150 (6): 1262–1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
42. *Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Cakabrese R, Oggero R, Roos S, Matteuzzi D.* *Lactobacillus reuteri*



DSM17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010; 126: e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433

43. Jones S, Viersalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology*. 2009; 9: 35–44. DOI:10.1186/1471-2180-9-35

44. Christensen H, Frokiaer H, Pestka J. *Lactobacillus* differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *The J. of Immunol*. 2012; 168 (1): 171–178. PMID: 11751960

45. Jorup S. Colonic hyperperistalsis in neurolabile infants: studies in so-called dyspepsia in breast-fed infants. *Acta Paediatr*. 1952; 85 (Suppl.): 593–599.

46. Indrio F, Rezzo G, Ramond F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J. Pediatrics*. 2008; 6: 801–805. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.11.005

47. Savino F, Carro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying time and ROR $\gamma$ /FOXP3 expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-treated infants with colic: A randomized trial. *J. of Pediatr*. 2018; 192: 171–177. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062

48. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur. J. Pediatr*. 2014; 173 (10): 1327–1337. doi: 10.1007/s00431-014-2328-0.

49. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, Bindels LB, de Vos WM, Gibson GR, Thissen JP, Delzenne NM. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013; 62 (8): 1112–1121. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304.

50. Chua MC, Ben-Amor K, Lay C, Neo AGE, Chiang WC, Rao R, Chew C, Chaithongwongwatthana S, Khemapech N, Knol J, Chongsrisawat V. Effect of Synbiotic on the Gut Microbiota of Cesarean Delivered Infants: A Randomized, Double-blind, Multicenter Study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017; 65 (1): 102–106. doi: 10.1097/MPG.0000000000001623.

51. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Jansses E, Coresello G, Sprenger N, Wernimont S, Egli D, Gosoni L, Steenhaut P. Effect of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *JPGN*. 2017; 64 (4): 624–630. doi: 10.1097/mpg.0000000000001520

52. Communication of the Nestle Research Laboratories

at the International Congresss of Dairy Technology. London, 1962.

53. Tamime AY. Fermented milks: a historical food with modern applications – a review. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2002; 56 (Suppl. 4): S2–S15.

54. Сафронова А.И. Клинико-физиологическое обоснование оптимальных подходов к использованию молочных продуктов в питании детей раннего возраста: Автореф.... дисс. ...канд. мед. наук. М., 2006: 24.

55. Weber, H, Hagge W. Communication of the Nestle Research Center the Swiss. Congress on pediatrics. Winterthour, 1964.

56. Chouraqui J, Van Egroo L, Fichot M. Acidified milk formula supplemented with *B. lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *JPGN*. 2004; 38: 288–292. PMID: 15076628

57. Cooper P, Hager C, Vant Hof M. Growth and metabolism of infants born to HIV positive mothers fed they adapted biologically acidified infant formula with and without probiotics. *South African J. Clin. Nutr*. 2007; 34: 234–242.

58. Velaphi S, Cooper P, Bolton K, Mokhachane M, Mphahlele RM, Beckh-Arnold E, Monaheng L, Haschke-Becher E. Growth and metabolism of infants born to women infected with HIV and fed acidified whey adapted starter formulas. *Nutrition*. 2008; 24: 203–211. DOI: 10.1016/j.nut.2007.11.002

59. von Berg A, Koletzko S, Gru'bl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Heinrich J, Brockow I. German Infant Nutritional Intervention Study Group. 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: 533–540. PMID:12642834

60. von Berg A, Filipiak-Pitzhoff B, Kramer V, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhatdt R, Grubl A, Heinrich J, Wichmann H, Bauer C, Koletzko S, Berdel D. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131 (6): 1565–1573. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.006

61. von Berg A, Filipiak-Pittzhoff B, Shulz H, Kramer V, Link E, Submann M, Schappinger M, Bruske I, Standl M, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhatdt R, Heinrich J, Bauer C, Koletzko S, Berdel D. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy*. 2016; 71: 210–219. Doi: 10.1111/all.12790