

Ступенчатая диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока: новая стратегия безопасной смены этапов

Н.Г.Приходченко¹, Т.Н.Самаль², С.Е.Украинцев³, О.С.Доготарь³

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация;

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

³ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация

В статье приводится новый подход к диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока у детей первого года жизни с применением маркеров, позволяющих оценить эффективность проводимой диетотерапии и максимально безопасно проводить смену этапов диетотерапии. Описаны характеристики и патофизиологическая значимость зонулина и фекального кальпротектина как маркеров эффективности диетотерапии. Приводятся сведения о компонентах лечебных гидролизатов, имеющих важное значение при выборе лечебной смеси в схеме диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока.

Ключевые слова: аллергия, белки коровьего молока, дети, диетотерапия

Для цитирования: Приходченко Н.Г., Самаль Т.Н., Украинцев С.Е., Доготарь О.С. Ступенчатая диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока: новая стратегия безопасной смены этапов. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(2): 14–22. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-14-22

Sequential diet therapy for cow's milk allergy: a new strategy for safe change of the stages

N.G.Prikhodchenko¹, T.N.Samal², S.E.Ukrainsev³, O.S.Dogotar³

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation;

²Belarusian State Medical University, Minsk, Russian Federation;

³Nestle Rossiya LLC, Moscow, Russian Federation

The article presents a new approach to sequential diet therapy for cow's milk protein allergy in infants, using the markers that allow to assess the effectiveness of diet therapy and change stages of therapy as safely as possible. The characteristics and pathophysiological significance of zonulin and fecal calprotectin as markers of the diet therapy effectiveness are described. Information is given on the components of hydrolysates which are important when choosing formula for dietary treatment of cow's milk protein allergy.

Key words: allergy, cow's milk protein, infants, diet therapy

For citation: Prikhodchenko N.G., Samal T.N., Ukrainsev S.E., Dogotar O.S. Sequential diet therapy for cow's milk allergy: a new strategy for safe change of the stages. Vopr. det. diitol. (Pediatric Nutrition). 2021; 19(2): 14–22. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-14-22

Диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей первого года жизни является частой темой научных конференций, семинаров и симпозиумов. В мире предложены многочисленные алгоритмы ступенчатой диетотерапии АБКМ, такие алгоритмы созданы и российскими экспертами. Несмотря на то, что по сути своей эти алгоритмы схожи, у практических врачей сохраняют свою актуальность вопросы выбора лечебной смеси для диетотерапии, а также критерии, на которые можно ориентироваться для объективной оценки успешности проводимой диетотерапии, максимально безопасной смены этапов терапии, а также принятия правильного тактического решения в случаях ухудшения состояния ребенка. Тяжесть аллергической патологии, а также длительность применения смесей, отличающихся высокой ценой, требуют разработки критериев, позволяющих максимально точно оценить эффективность

рапии, а также критерии, на которые можно ориентироваться для объективной оценки успешности проводимой диетотерапии, максимально безопасной смены этапов терапии, а также принятия правильного тактического решения в случаях ухудшения состояния ребенка. Тяжесть аллергической патологии, а также длительность применения смесей, отличающихся высокой ценой, требуют разработки критериев, позволяющих максимально точно оценить эффективность

Для корреспонденции:

Приходченко Нелли Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент
Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Адрес: 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2

Телефон: (4232) 42-0653

E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2106-2572>

Статья поступила 30.03.2021 г., принята к печати 30.04.2021 г.

For correspondence:

Nelli G. Prikhodchenko, MD, PhD, senior lecturer at the Institute of Pediatrics,
Pacific State Medical University

Address: 2 Ostryakov ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

Phone: (4232) 42-0653

E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2106-2572>

The article was received 30.03.2021, accepted for publication 30.04.2021

проводимой диетотерапии и дать врачу информацию о том, когда можно безопасно начинать расширение рациона, вводя в рацион ребенка смеси следующего этапа.

С точки зрения патогенеза АБКМ сложно переоценить роль эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поскольку его состоятельность, а также иммунологический «пейзаж» ЖКТ играют важнейшую роль как в процессах формирования оральной толерантности к пищевым антигенам, так и в развитии аллергических реакций. Так называемый «кишечный барьер» представлен монослоем эпителиальных клеток, которые, помимо переваривания и всасывания нутриентов, выполняют множество других функций, принимая участие в одной из важнейших – поддержании иммунного гомеостаза за счет эффективного распознавания антигенов и формирования к ним иммунологической толерантности.

Эпителий кишечника тесно связан с иммунной системой ЖКТ, фактически являясь одной из важнейших ее частей. Интраэпителиальные лимфоциты, изолированные лимфоидные фолликулы, пейеровы бляшки, мезентериальные лимфоузлы и эпителиоциты вместе формируют сложную коммуникационную систему, в которую также входят дендритные клетки и различные субпопуляции лимфоцитов. Кишечный эпителий является по сути полупроницаемым, поскольку существует несколько путей, благодаря которым антигены (в том числе белковые) могут его пересекать и вступать в контакт с компонентами иммунной системы ЖКТ. Выделяют следующие основные пути сэмплинга антигенов из просвета кишечника:

- Микроскладчатые клетки (М-клетки) – ассоциированы с подлежащими пейеровыми бляшками, обладают способностью захватывать антигены (в том числе белковые молекулы), «передать» их дендритным клеткам для последующего представления антигенов в лимфоидных образованиях кишечника.

- Дендритные клетки особой субпопуляции (CD103⁻/CX3CR1⁺), способные «проникать» в просвет кишечника своими цитоплазматическими выростами между эпителиоцитами.

- Трансцеллюлярный путь – транспорт антигенов через эпителиоциты путем эндоцитоза. При этом белковые молекулы могут подвергаться более глубокому расщеплению под действием протеаз, содержащихся в цитоплазме эпителиоцитов.

- Парацеллюлярный путь представляет особый интерес в контексте обсуждаемой темы, поскольку нарушения именно этого пути транспорта антигенов часто ведут, наряду с другими факторами (наследственная предрасположенность, вид и доза аллергена), к развитию аллергической реакции.

В норме парацеллюлярный путь, или места тесного соединения между эпителиоцитами, настроен на избирательное проникновение через него только очень небольших по размеру белковых молекул или их фрагментов, однако в условиях воспаления проницаемость этой части эпителиального барьера кишечника значимо повышается, делая возможным проникновение через него белковых молекул с молекулярной массой до 1500 Да [1]. Аллергические заболевания, например аллергическая энтеропатия и атопический дерматит, также

сопровождаются значимым повышением проницаемости эпителиального барьера ЖКТ. Это было продемонстрировано еще в работе 1980-х гг., в которой для оценки проницаемости эпителиального барьера использовался лактулозо-маннитоловый тест [2]. В исследовании принимали участие 12 детей в возрасте 6–24 мес. с подтвержденным диагнозом аллергической энтеропатии, индуцированной белками коровьего молока, и 28 детей в возрасте 6 мес. – 15 лет с подтвержденным диагнозом атопического дерматита. Группу контроля составили 39 здоровых детей. Лактулозо-маннитоловый тест проводили утром натощак, а затем – после проведения провокационной пробы причинно-значимым продуктом (в 65% случаев – коровье молоко и молочные продукты). Авторы отметили трехкратное повышение показателей лактулозо-маннитолового теста после проведения провокационной пробы (параллельно с ухудшением клинической симптоматики), что косвенно свидетельствует о повышении проницаемости эпителиального барьера для крупных макромолекул в условиях аллергического воспаления. Подтверждением практической значимости исследования состоятельности эпителиального барьера кишечника у детей с аллергической патологией является еще одно исследование, в котором была продемонстрирована нормализация показателей лактулозо-маннитолового теста у детей с аллергической энтеропатией, индуцированной белками коровьего молока, через 3 мес. после начала элиминационной диеты [3]. Следует отметить, что лактулозо-маннитоловый тест имеет ограничения – например, на его результаты может оказывать влияние потребление лактозы, молекулярная масса которой схожа с молекулярной массой лактулозы.

В последние годы появились новые, более чувствительные и специфичные маркеры для оценки проницаемости эпителиального барьера кишечника, наиболее доступным из которых является зонулин, описанию которого предшествовало открытие токсина одной из патогенных бактерий.

Исследования при разработке вакцины против холерного вибриона привели к открытию энтеротоксина, который способен обратимо открывать внутриклеточные плотные контакты [4]. Zot (zonula occludens toxin) является одним из токсинов *Vibrio cholerae*, который вызывает тяжелую диарею при холере посредством разрушений тесных контактов между эпителиоцитами кишечника. Последующие исследования привели к пониманию сложности сигнальных каскадов, запускаемых Zot, участвующих в регуляции состоятельности парацеллюлярного пути эпителиального барьера кишечника. Zot вызывает полимеризацию актина клеток-мишеней, приводящую к разборке комплексов тесных контактов посредством механизма, зависящего от протеинкиназы С. Исследования показали, что Zot способен взаимодействовать с эпителиальными клетками в основном в тощей кишке и дистальной части подвздошной кишки.

Учитывая сложность активируемой Zot внутриклеточной передачи сигналов, ведущей к модуляции плотных контактов, было выдвинуто предположение, что действие токсина может имитировать и эндогенный белок в организме человека, регулирующий состоятельность тесных контактов между эпителиоцитами кишечника. Впоследствии был идентифицирован человеческий аналог Zot с молекулярной мас-

сой 47 кДа, названный зонулином [5, 6]. Сигнальные пути, запускаемые Zot и зонулином, ведущие к разборке плотных соединений, схожи. И зонулин, и Zot вызывают повышенную проницаемость за счет вытеснения ZO-1 и окклюдина из межклеточных соединений. Исследования *ex vivo* показывают, что повышение уровня эндогенного зонулина у человека сопровождается увеличением проницаемости эпителиального барьера тонкой кишки [7]. Таким образом, зонулин является биомаркером состоятельности эпителиального барьера тонкой кишки. В настоящее время он признан единственным физиологическим белком, который обратимо регулирует проницаемость эпителиального барьера кишечника, влияя на состоятельность межклеточных плотных соединений. Секретция зонулина в основном происходит в печени, энтероцитах, жировой ткани, мозге, сердце, легких, почках и коже, иммунных клетках. Сывороточный зонулин лучше всего можно охарактеризовать как биомаркер метаболических расстройств, в то время как фекальный зонулин может быть более репрезентативным маркером для оценки повышенной проницаемости кишечника [7] – повышение уровня зонулина в кале может свидетельствовать о повышении проницаемости эпителиального барьера.

Уровень воспаления в кишечнике также отражает активность текущего аллергического процесса, и может использоваться для оценки либо степени тяжести заболевания, либо успешности проводимой диетотерапии АБКМ. Наиболее часто с этой целью используется определение уровня фекального кальпротектина (ФК). ФК – это маркер воспаления. Нормализация уровня ФК при воспалительном заболевании кишечника является важным показателем восстановления слизистой оболочки кишечника. Кальпротектин был впервые описан Magne Fagerhol et al. в 1980 г. [8]. Он обладает биологической активностью, проявляя фунгицидные, бактерицидные и иммуномодулирующие свойства [9, 10]. При активации кальпротектин высвобождается из гранулоцитов и его концентрация в крови и кале может повышаться более чем в 100 раз по сравнению с нормальным значением, например, при активном ревматоидном артрите, менингококковом сепсисе и в активной стадии воспалительных заболеваний кишечника [11]. Было обнаружено, что повышенные уровни кальпротектина в фекалиях могут сопровождать АБКМ [12]. В некоторых исследованиях было показано, что кальпротектин полезен для прогнозирования стойкой клинической ремиссии [13] и восстановления слизистой оболочки ЖКТ при различных заболеваниях [14–16]. Повышенный уровень ФК в первые месяцы жизни связан с продолжающимся развитием ЖКТ и иммунной системы, а также процессами колонизации ЖКТ бактериями [17, 18].

Таким образом, оба маркера – зонулин, отражающий состоятельность эпителиального барьера кишечника, и ФК, позволяющий судить о выраженности воспаления (в том числе аллергического), – могут быть использованы для оценки эффективности диетотерапии АБКМ у детей раннего возраста, а также для объективной оценки безопасности перехода на этап расширения рациона, или введения прикорма.

В настоящее время вопрос об эффективности проводимой терапии решается индивидуально, часто на основании

субъективных признаков. Ни в одном из существующих документов не определены критерии эффективности диетодиагностики и проводимой терапии. Все это создало необходимость создания нового диагностического подхода для оптимизации диагностики пищевой АБКМ, поиска новых патогенетически обоснованных критериев контроля над течением заболевания и формирования толерантности к данному продукту на этапах расширения рациона. Анализ проведенных исследований убедительно продемонстрировал, что оценка состоятельности кишечного эпителиального барьера может служить важным диагностическим критерием. Также было обнаружено, что появление признаков нарушения кишечного барьера является надежным предиктором обострения заболевания и развития аллергического воспаления. С целью разработки практического алгоритма диетотерапии АБКМ с использованием маркеров состоятельности эпителиального барьера и уровня воспаления в кишечнике были проведены клинические исследования [19], по результатам которых были сформулированы новые подходы к проведению диетотерапии АБКМ [20].

Согласно существующим рекомендациям, диетотерапия при пищевой аллергии осуществляется в три основных этапа.

На первом этапе проводится диагностическая безмолочная диета. Если АБКМ вероятна, и это подтверждается наличием клинических симптомов, то на 2–4 нед. из рациона кормящей матери при грудном вскармливании или рациона ребенка, если он находится на смешанном/искусственном вскармливании, необходимо полностью исключить продукты, содержащие коровье молоко (даже при отсутствии специфических IgE к БКМ). Уровни зонулина и ФК целесообразно определять на 1, 7 и 28-е сутки диетотерапии с последующей оценкой эффективности диагностической элиминационной терапии (уменьшение клинической симптоматики, снижение концентрации зонулина и ФК в динамике). Все провокационные пробы не были лицензированы в Российской Федерации, однако в федеральных рекомендациях в таких случаях одобрено проведение такого мероприятия, как «диагностическое введение продукта». Для первого пробного введения определяется количество продукта, основываясь на тщательном изучении анамнеза, при этом необходимо начинать с дозы, не менее чем на 50% меньшей чем та, которая вызвала реакцию. Определение уровней ФК и зонулина в 1-е сутки и на 3-и и 5-е сутки от начала введения продукта и их повышение в динамике позволит выявить нарушение состоятельности кишечного барьера, обострение аллергического заболевания на доклиническом этапе, так как известен факт запаздывания клинической симптоматики. Это позволит подтвердить диагноз АБКМ и перейти на следующий этап терапии.

Диетотерапия на втором этапе представляет собой лечебную элиминационную диету с исключением продуктов на основе БКМ. Именно полное исключение из питания молочных продуктов, а также продуктов, содержащих БКМ, является в настоящее время наиболее эффективной стратегией при ведении детей с АБКМ, длительность элиминации варьирует от 6 до 12 мес. и зависит от тяжести заболевания. Определение зонулина и ФК в динамике диетотерапии на

2-м этапе позволит объективизировать сроки элиминации. Стойкое снижение зонулина $<1,5$ нг/мл и ФК <100 мкг/г в результате не менее 3 измерений с интервалом 1 мес. свидетельствует о восстановлении кишечного барьера и высокой вероятности формирования пищевой толерантности. Это позволяет начать введение продуктов на основе частично гидролизованных белков. При этом выбор следует делать в отношении смесей с доказанной способностью формировать толерантность к БКМ. Наибольшей доказательной базой в этом отношении обладает смесь «NAN® гипоаллергенный 1» (Nestle, Германия) – опубликованы данные 20-летнего катамнеза исследования GINI, подтверждающие высокую эффективность смеси в профилактике атопического дерматита (снижение на 41%) [21]. Смесей «NAN® гипоаллергенный 2, 3» содержат в своем составе белок, структурно идентичный белковому комплексу смеси «NAN® гипоаллергенный 1», что позволяет рекомендовать их на этапе расширения рациона. Детям рекомендуется постепенное введение частично гидролизованной смеси, с определением ФК и зонулина в динамике. При сохранении низких цифр данных маркеров рекомендовано увеличение дозы продукта. При повышении показателей на 50% и менее рекомендуется продолжить прием продукта без увеличения дозы, с определением зонулина и ФК в динамике. При нарастании данных показателей либо при значительном (более чем в 2 раза) увеличении их рекомендуется возвращение на предыдущий этап.

Важным решением в ходе планирования проведения диетотерапии АБКМ у детей первого года жизни является выбор лечебной смеси. Источник гидролизованного белка (сывороточные белки, или казеины) в целом не влияет на эффективность диетотерапии – в одном из последних систематических обзоров указано, что в современной научной литературе нет рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы сравнивалась эффективность сывороточных и казеиновых гидролизатов [22]. Во многом процесс подбора лечебной смеси является индивидуальным, хотя существуют общие правила и закономерности. В самых тяжелых случаях, в том числе с анафилактическими реакциями, стартовым продуктом для диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока являются аминокислотные смеси. Белковый компонент в них представлен набором изолированных аминокислот, которые не обладают аллергенным потенциалом. С точки зрения выбора смесей на основе высокогидролизованных белков для диетотерапии АБКМ важно учитывать наличие у того или иного продукта преимуществ, важных на каждом этапе диетотерапии.

На этапе диетодиагностики важно выбрать смесь, эффективность которой будет не только соответствовать современным требованиям, предъявляемым к лечебным гипоаллергенным смесям (переносимость как минимум у 90% детей с подтвержденной АБКМ). С точки зрения пептидного профиля смеси на основе высокогидролизованных белков могут существенно отличаться по содержанию пептидов, молекулярная масса которых (>1200 Да) может быть достаточной для того, чтобы вызвать аллергическую реакцию. При этом казеиновые гидролизаты не всегда обладают более низким содержанием таких пептидов в сравнении с гидролизатами на основе сывороточных белков [23].

На дальнейших этапах диетотерапии к значимости белкового компонента лечебной смеси добавляются функциональные преимущества других ее компонентов, способствующих, с одной стороны, максимально быстрому достижению эффекта, а с другой – поддержанию достаточной по длительности устойчивой ремиссии. Учитывая значимость состоятельности эпителиального барьера кишечника в патогенезе развития и поддержания аллергической реакции, важную роль приобретают компоненты лечебного гидролизата, обладающие потенциалом улучшать барьерную функцию ЖКТ. К таким компонентам относятся нуклеотиды, и в норме играющие важную роль в поддержании оптимального функционального состояния эпителия ЖКТ. Нуклеотиды способны синтезироваться в организме *de novo*, однако в условиях заболевания, сопровождающегося повреждением эпителия ЖКТ, они могут становиться условно-заменимыми, поскольку возможностей организма ребенка для их синтеза может оказаться недостаточно. В работах прошлых лет на лабораторных животных было показано, что добавление нуклеотидов в рацион улучшает развитие и созревание ЖКТ, что выражалось в увеличении высоты ворсин, глубины крипт, толщины мышечного слоя [24]. В условиях повреждения слизистой оболочки ЖКТ у лабораторных животных, вызванного индуцированными симптомами непереносимости лактозы, добавление нуклеотидов в питание на этапе восстановления приводило к значимо более выраженному восстановлению микроструктуры эпителиоцитов – включая, помимо восстановления нормальной архитектоники, нормализацию морфологии и активности рибосом [25]. Добавление нуклеотидов в состав детских молочных смесей для здоровых доношенных детей, по данным клинических исследований разных лет, улучшало показатели их физического развития, а также увеличивало кровоток в бассейне верхней мезентериальной артерии [26–28]. С учетом этих данных добавление нуклеотидов в состав смесей на основе высокогидролизованных белков представляется целесообразным, придающим смеси дополнительные функциональные преимущества. По состоянию на март 2021 г. максимальным содержанием нуклеотидов (5,7 мг / 100 мл готового продукта) отличается смесь «NAN® EXPERTpro АНТИАЛЛЕРГИЯ» (Nestle, Германия).

Аллергическое воспаление (как и любой другой вид воспаления в кишечнике) поддерживает высокую проницаемость эпителиального барьера кишечника. Этому, в частности, способствуют провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ и другие. Обладая способностью разрушать белковые комплексы в составе тесных контактов между эпителиоцитами, эти цитокины поддерживают повышенную проницаемость, а значит, и активное течение аллергического процесса. Следует отметить, что перечисленные выше цитокины выделяются и при дегрануляции тучных клеток, что свидетельствует об их значимости и в патогенезе аллергических реакций в кишечнике.

К компонентам детских молочных смесей, обладающих доказанным противовоспалительным потенциалом, относят некоторые жирные кислоты, в частности DHA (докозагексаеновую кислоту) – длинноцепочечную полиненасыщенную жирную кислоту из семейства ω -3 жирных кислот.

Способность ДНА уменьшать симптомы аллергии, в том числе на сывороточные белки, была продемонстрирована в исследованиях *in vivo* [29], а в работе с участием детей, страдавших атопическим дерматитом, было установлено, что обогащение их рациона ДНА приводило к уменьшению выраженности симптомов [30]. Полиненасыщенные жирные кислоты, относящиеся к семейству ω -6, традиционно относят к провоспалительным – это утверждение справедливо, в частности, для арахидоновой жирной кислоты. Однако в семействе ω -6 есть жирные кислоты, обладающие противовоспалительным действием, – к ним относятся γ -линоленовая жирная кислота (GLA) и продукт ее дальнейшей трансформации дигомо- γ -линоленовая жирная кислота (DGLA). Несмотря на то, что GLA является метаболитическим предшественником арахидоновой кислоты, ее увеличение в рационе приводит к увеличению концентрации не «провоспалительной» арахидоновой жирной кислоты, а «противовоспалительной» DGLA. Потенциальная способность GLA облегчать симптомы аллергического воспаления была подтверждена в клиническом исследовании с участием пациентов, страдающих атопическим дерматитом: увеличение концентрации GLA в плазме четко коррелировало с уменьшением тяжести симптомов, оценивавшихся с использованием шкалы SCORAD [31]; в работе японских авторов, проводившейся с использованием модели *in vivo*, была показана способность GLA ингибировать продукцию иммуноглобулина E [32].

Эффективное купирование симптомов аллергического заболевания является основной, но не единственной целью диетотерапии АБКМ. Важно помнить, что для детей первых месяцев и лет жизни важно обеспечивать и адекватные темпы роста, поскольку в этом возрасте активно протекают процессы роста и развития практически всех органов и систем. Это является одной из основных причин, по которым для детей, находящихся на грудном вскармливании, не рекомендуется отмена грудного молока – наоборот, все согласительные документы настаивают на сохранении максимального объема грудного молока в рационе ребенка, при назначении диеты кормящей женщине, предполагающей исключение из ее рациона причинно-значимых аллергенов (в первую очередь – всех продуктов, содержащих БКМ) [33].

Пищевая аллергия, особенно при наличии гастроинтестинальных ее проявлений, является серьезным фактором риска развития симптомов нутритивной недостаточности. Это было подтверждено в недавнем исследовании российских авторов, по итогам которого в группе детей в возрасте 6 мес. – 14 лет с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии задержка роста выявлена у 65%, дефицит массы тела – у 63,2%, гипоальбуминемия – у 12%, лейкопения – у 17,5% детей, включенных в исследование [34].

С точки зрения белкового компонента грудное молоко представляет собой субстрат с преобладанием сывороточных белков, причем, по данным последних исследований, это справедливо для всех стадий лактации [35]. Сывороточные белки по своему аминокислотному профилю ближе к аминокислотам мышечной ткани и, в сравнении с казеинами, содержат больше аминокислот с анаболическим потенциалом [36]. Подтверждением того, что разные белковые фракции по-разному влияют на формирование состава

тела ребенка, явилось исследование [37], в котором авторы изучали влияние потребления казеинов с грудным молоком на формирование состава тела детей. Было установлено, что казеины способствуют накоплению жировой ткани, при этом негативно влияя на накопление тощей массы. Таким образом, справедливо полагая, что грудное молоко является идеальным субстратом для обеспечения адекватного роста ребенка, а также помня о том, что, наряду с лечением АБКМ, важно обеспечивать и рост ребенка, при выборе лечебного гидролизата с точки зрения белкового компонента следует, помимо соответствия критериям гипоаллергенности, учитывать и нутритивные особенности. Примером смеси, в состав которой входят нуклеотиды, ДНА, GLA, а белковый компонент представлен высокогидролизованной сывороточными белками, является смесь «NAN® EXPERTpro АНТИАЛЛЕРГИЯ» (Nestle, Германия).

Диетотерапия АБКМ – сложная задача как для врача, так и для семьи ребенка. Существующие алгоритмы исчерпывающе описывают последовательность действий на каждом этапе диетотерапии и их длительность. Однако до недавнего времени оставался нерешенным вопрос об объективных критериях, применение которых позволило бы максимально точно оценить эффективность проводимой терапии либо скорректировать лечение в случае ухудшения симптоматики. Применение маркеров, отражающих уровень воспаления в кишечнике (кальпротектин), а также состоятельность эпителиального барьера кишечника (зонулин), дает надежду на решение этой задачи, а использование для диетотерапии лечебных смесей с наличием в составе дополнительных функциональных компонентов поможет достичь максимальных результатов в диетотерапии АБКМ.

Информация о финансировании

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Нестле Россия».

Financial support

The article is published with financial support from “Nestle Rossiya LLC”.

Конфликт интересов

Украинцев С.Е., Доготарь О.С. являются сотрудниками компании ООО «Нестле Россия».

Conflict of interests

Ukraintsev S., Dogotar O. are “Nestle Rossiya LLC” employee.

Литература

1. Watson CJ, Hoare CJ, Garrod DR, Carlson GL, Warhurst G. Interferon-gamma selectively increases epithelial permeability to large molecules by activating different populations of paracellular pores. *J Cell Sci.* 2005 Nov 15;118(Pt 22):5221-30. DOI: 10.1242/jcs.02630
2. Dupont C, Barau E, Molkhou P, Raynaud F, Barbet JP, Dehennin L. Food-induced alterations of intestinal permeability in children with cow's milk-sensitive enteropathy and atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989 May;8(4):459-65. DOI: 10.1097/00005176-198905000-00007
3. Ford RPK, Menzies IS, Phillips AD, Walker-Smith JA, Turner MW. Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985 Aug;4(4):568-74

4. Fasano A, Baudry B, Pumplun DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley J, Kaper JB. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 15;88(12):5242-6. DOI: 10.1073/pnas.88.12.5242
5. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1518-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02169-3
6. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000 Dec;113 Pt 24:4435-40
7. Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer, Alessio Fasano, 2011.
8. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantification of a leucocyte derived protein (L1). *European Journal of Haematology*. 1980;24(5):393-8.
9. Kapel N, Campeotto F, Kalach N, Baldassare M, Butel MJ, Dupont C. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Nov;51(5):542-7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181e2ad72
10. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, Sheng X. Fecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1–18 Months. *PLoS One*. 2015 Mar 5;10(3):e0119574. DOI: 10.1371/journal.pone.0119574
11. Montalto M, Santoro L, Curigliano V, D'Onofrio F, Cammarota G, Panunzi S, et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated coeliac patients. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Aug;42(8):957-61. DOI: 10.1080/00365520601173632
12. Molander P, af Björkstén CG, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho KL, Färkkilä M, Sipponen T. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Nov;18(11):2011-7. DOI: 10.1002/ibd.22863
13. Guidi L, Marzo M, Andrisani G, Felice C, Pugliese D, Mocchi G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-Tumour Necrosis Factor alpha agents in inflammatory bowel disease: Prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Dig Liver Dis*. 2014 Nov;46(11):974-9. DOI: 10.1016/j.dld.2014.07.013
14. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al; behalf of BIRD. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2012 Jun;6(5):557-62. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.11.002
15. Bjarnason I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Jan;13(1):53-56.
16. Łoniewska B, Adamek K, Węgrzyn D, Kaczmarczyk M, Skonieczna-Żydecka K, Clark J, et al. Analysis of Faecal Zonulin and Calprotectin Concentrations in Healthy Children During the First Two Years of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2020 Mar 12;9(3):777. DOI: 10.3390/jcm9030777
17. Sýkora J, Siala K, Huml M, Varvařovská J, Schwarz J, Pomahačová R. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr*. 2010 Sep;99(9):1389-95. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01843.x
18. Rougé C, Butel MJ, Piloquet H, Ferraris L, Legrand A, Vodovar M, et al. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period. *PLoS One*. 2010 Jun 11;5(6):e11083. DOI: 10.1371/journal.pone.0011083
19. Приходченко НГ. Клинико-патогенетические механизмы формирования аллергии к белку коровьего молока у детей первого года жизни. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.01.08. Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, 2020.
20. Пат. RU, 2689796 RU, G 01 N 33/53. Способ оценки эффективности этапной элиминационной диетотерапии гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей [электронный ресурс]. Шуматова ТА, Приходченко НГ, Зернова ЕС, Ни АН, Катенкова ЭЮ: заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – №2018115906; заявл., 26.04.2018.; опубл. 29.05.2019, БИ №16. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2689796&TypeFile=html
21. Gappa M, Filipiak-Pittroff B, Libuda, von Berg A, Koletzko S, Bauer C-P, Heinrich J, Schikowski T, Berdel D, Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy*. 2020 Dec 15. DOI: 10.1111/all.14709. Online ahead of print.
22. Stróżyk A, Horvath A, Meyer R, Szajewska H. Efficacy and safety of hydrolyzed formulas for cow's milk allergy management: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2020 Jul;50(7):766-779. DOI: 10.1111/cea.13669
23. Nutten S, Maynard F, Järvi A, Rytz A, Simons PJ, Heine RG, Kuslys M. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1446-1449. doi: 10.1111/all.14098
24. Uauy R, Stringel G, Thomas R, Quan R. Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990 May;10(4):497-503. DOI: 10.1097/00005176-199005000-00014
25. Bueno J, Torres M, Almendros A, Carmona R, Nunez MC, Rios A, Gil A. Effect of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhoea. Histological and ultrastructural changes. *Gut*. 1994 Jul;35(7):926-33.
26. Cosgrove M, Davies DP, Jenkins HR. Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996 Mar;74(2):F122-F125.
27. Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, Clough H, Jenkins W, Elias-Jones A, Stephenson T, Dudek P, Lucas A. Dietary nucleotides and early growth in formula-fed infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):e946-53. DOI: 10.1542/peds.2009-2609
28. Carver JD, Sosa R, Saste M, Kuchan M. Dietary nucleotides and intestinal blood flow velocity in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Jul;39(1):38-42. DOI: 10.1097/00005176-200407000-00008
29. van den Elsen LW, Bol-Schoenmakers M, van Esch BC, Hofman GA, van de Heijning BJ, Pieters RH, et al. DHA-rich tuna oil effectively suppresses allergic symptoms in mice allergic to whey or peanut. *J Nutr*. 2014 Dec;144(12):1970-6. DOI: 10.3945/jn.114.198515
30. Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):786-92. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08430.x
31. Simon D, Eng PA, Borelli S, Kägi R, Zimmermann C, Zahner C, et al. Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. *Adv Ther*. 2014 Feb;31(2):180-8. DOI: 10.1007/s12325-014-0093-0
32. Kawamoto S, et al. Gamma-Linolenic Acid Suppresses IgE Production *in Vitro* as Well as *in Vivo*. In: Shirahata S, Teruya K, Katakura Y (eds). *Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects*. Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects, vol 12. Springer, Dordrecht, 2002.
33. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2019, 112 с.
34. Синюгина АИ, Григорьева КМ. Физическое развитие и нутритивный статус детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Под общей редакцией проф. Бельмера СВ и проф. Ильенко ЛИ. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2020, 352 с.
35. Liao Y, Weber D, Xu W, Durbin-Johnson BP, Phinney BS, Lonnerdal B. Absolute Quantification of Human Milk Caseins and the Whey/Casein Ratio during the First

- Year of Lactation. *J Proteome Res.* 2017 Nov 3;16(11):4113-4121. DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00486
36. Molgaard C, Larukier A, Armberg K, Michaelsen K. Milk and Growth in Children: Effects of Whey and Casein. *Milk and Milk Products in Human Nutrition*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program, vol 67, pp 67-78, Nestec Ltd., Vevey S. Karger AG, Basel, 2011.
37. Gridneva Z, Tie WJ, Rea A, Tat Lai C, Ward LC, Murray K, et al. Human Milk Casein and Whey Protein and Infant Body Composition over the First 12 Months of Lactation. *Nutrients.* 2018 Sep 19;10(9):1332. DOI: 10.3390/nu10091332
- ## References
- Watson CJ, Hoare CJ, Garrod DR, Carlson GL, Warhurst G. Interferon-gamma selectively increases epithelial permeability to large molecules by activating different populations of paracellular pores. *J Cell Sci.* 2005 Nov 15;118(Pt 22):5221-30. DOI: 10.1242/jcs.02630
 - Dupont C, Barau E, Molkhou P, Raynaud F, Barbet JP, Dehennin L. Food-induced alterations of intestinal permeability in children with cow's milk-sensitive enteropathy and atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989 May;8(4):459-65. DOI: 10.1097/00005176-198905000-00007
 - Ford RPK, Menzies IS, Phillips AD, Walker-Smith JA, Turner MW. Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985 Aug;4(4):568-74
 - Fasano A, Baudry B, Pumplun DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley J, Kaper JB. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Jun 15;88(12):5242-6. DOI: 10.1073/pnas.88.12.5242
 - Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000 Apr 29;355(9214):1518-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02169-3
 - Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci.* 2000 Dec;113 Pt 24:4435-40
 - Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer, Alessio Fasano, 2011.
 - Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantification of a leucocyte derived protein (L1). *European Journal of Haematology.* 1980;24(5):393-8.
 - Kapel N, Campeotto F, Kalach N, Baldassare M, Butel MJ, Dupont C. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Nov;51(5):542-7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181e2ad72
 - Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, Sheng X. Faecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1–18 Months. *PLoS One.* 2015 Mar 5;10(3):e0119574. DOI: 10.1371/journal.pone.0119574
 - Montalto M, Santoro L, Curigliano V, D'Onofrio F, Cammarota G, Panunzi S, et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated coeliac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Aug;42(8):957-61. DOI: 10.1080/00365520601173632
 - Molander P, af Björkesten CG, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho KL, Färkkilä M, Sipponen T. Faecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Nov;18(11):2011-7. DOI: 10.1002/ibd.22863
 - Guidi L, Marzo M, Andrisani G, Felice C, Pugliese D, Mocci G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-Tumour Necrosis Factor alpha agents in inflammatory bowel disease: Prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Dig Dig Liver Dis.* 2014 Nov;46(11):974-9. DOI: 10.1016/j.dld.2014.07.013
 - De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al; behalf of BIRD. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2012 Jun;6(5):557-62. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.11.002
 - Bjarnason I. The Use of Faecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017 Jan;13(1):53-56.
 - Łoniewska B, Adamek K, Węgrzyn D, Kaczmarczyk M, Skonieczna-Żydecka K, Clark J, et al. Analysis of Faecal Zonulin and Calprotectin Concentrations in Healthy Children During the First Two Years of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2020 Mar 12;9(3):777. DOI: 10.3390/jcm9030777
 - Sýkora J, Siala K, Huml M, Varvařovská J, Schwarz J, Pomahačová R. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr.* 2010 Sep;99(9):1389-95. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01843.x
 - Rougé C, Butel MJ, Piloquet H, Ferraris L, Legrand A, Vodovar M, et al. Faecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period. *PLoS One.* 2010 Jun 11;5(6):e11083. DOI: 10.1371/journal.pone.0011083
 - Prikhodchenko NG. Clinical and pathogenetic mechanisms of allergy to cow's milk protein in children of the first year of life. Diss. Vladivostok, 2020. (In Russian).
 - Patent RU, 2689796 RU, G 01 N 33/53. A method for evaluating the effectiveness of staged elimination diet therapy for gastrointestinal food allergies in children [electronic resource]. Shumatova TA, Prikhodchenko NG, Zernova EU, Ni AN, Katenkova EYu: applicant and patentee "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation – No 2018115906; application, 26.04.2018.; publ. 29.05.2019, BI №16. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2689796&TypeFile=html (In Russian).
 - Gappa M, Filipiak-Pittroff B, Libuda, von Berg A, Koletzko S, Bauer C-P, Heinrich J, Schikowski T, Berdel D, Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy.* 2020 Dec 15. DOI: 10.1111/all.14709. Online ahead of print.
 - Stróżyk A, Horvath A, Meyer R, Szajewska H. Efficacy and safety of hydrolyzed formulas for cow's milk allergy management: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy.* 2020 Jul;50(7):766-779. DOI: 10.1111/cea.13669
 - Nutten S, Maynard F, Järvi A, Rytz A, Simons PJ, Heine RG, Kuslys M. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy.* 2020 Jun;75(6):1446-1449. doi: 10.1111/all.14098
 - Uauy R, Stringel G, Thomas R, Quan R. Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990 May;10(4):497-503. DOI: 10.1097/00005176-199005000-00014
 - Bueno J, Torres M, Almendros A, Carmona R, Nunez MC, Rios A, Gil A. Effect of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhoea. *Histological and ultrastructural changes.* *Gut.* 1994 Jul;35(7):926-33.
 - Cosgrove M, Davies DP, Jenkins HR. Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996 Mar;74(2):F122-F125.
 - Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, Clough H, Jenkins W, Elias-Jones A, Stephenson T, Dudek P, Lucas A. Dietary nucleotides and early growth in formula-fed infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2010 Oct;126(4):e946-53. DOI: 10.1542/peds.2009-2609
 - Carver JD, Sosa R, Saste M, Kuchan M. Dietary nucleotides and intestinal blood flow velocity in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Jul;39(1):38-42. DOI: 10.1097/00005176-200407000-00008
 - van den Elsen LW, Bol-Schoenmakers M, van Esch BC, Hofman GA, van de Heijning BJ, Pieters RH, et al. DHA-rich tuna oil effectively suppresses allergic symptoms in mice allergic to whey or peanut. *J Nutr.* 2014 Dec;144(12):1970-6. DOI: 10.3945/jn.114.198515
 - Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008 Apr;158(4):786-92. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08430.x

Идеальной пищей для ребенка является молоко матери

NAN® EXPERT^{pro} АНТИАЛЛЕРГИЯ

экспертные преимущества на самых важных этапах диетотерапии



Высокогидролизированный сывороточный белок

- Высокая эффективность¹
- Здоровый рост и развитие²

Противовоспалительные липиды DHA и GLA

Снижают активность процессов воспаления³

Нуклеотиды

Способствуют восстановлению поврежденной слизистой оболочки кишечника^{1,4-10}

Самый низкий аллергенный потенциал по сравнению с другими лечебными гидролизатами¹¹

1. Nowak-Węgrzyn A, et al. Hypoallergenicity of a whey-based, extensively hydrolyzed infant formula prepared with nonporcine enzymes. *Allergy*. 2019;74:1582-1584. Carver JD. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88:83-8. 2. Uauy R., Stringel G. et al., Effect of Dietary Nucleosides on Growth and Maturation of the Developing Gut in the Rat. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1990; 10(4):497-503. 3. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: From molecular biology to the clinic. *Lipids*. 2003;38:343-52., Nafstad P. et al., 2003, van Gool, C.J. et al., 2003. 4. Fields D, et al. A Randomized Controlled Trial Assessing Growth of Infants Fed a 100% Whey Extensively Hydrolyzed Formula Compared With a Casein-Based Extensively Hydrolyzed Formula. *Glob Pediatric Health*. 2016;3:1-9. 5. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Pediatrics*. 1976;57:278-85. 6. Mihatsch WA et al., Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr*.2001;90:196-8. 7. Blanc B. Biochemical aspects of human milk — comparison with bovine milk. *World Rev Nutr Diet*. 1981;36:1-89. 8. Nowak-Węgrzyn A et al., Hypoallergenicity of a new extensively hydrolyzed 100% whey-based formula containing probiotics. *J Allergy Ther*. 2015;6:5. 9. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr*. 1982;36:950-62. 10. Rupp DC et al., Clinical use of medium chain triglycerides. *Drugs*. 1980;20:216-22. 11. Nutten S et al., Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy*. 2019; 1446-1449.

DHA — докозагексаеновая кислота, GLA — гамма-линоленовая кислота. EXREPTPRO — Экспертпро.

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ. Мы считаем, что грудное вскармливание является идеальным началом питания для младенцев, поскольку грудное молоко обеспечивает сбалансированную диету и защищает ребенка от болезней. Мы полностью поддерживаем рекомендацию Всемирной организации здравоохранения об исключительно грудном вскармливании в течение первых шести месяцев жизни с последующим введением адекватного питательного прикорма наряду с продолжением грудного вскармливания до двухлетнего возраста. Мы также понимаем, что грудное вскармливание может быть недоступно из-за определенных заболеваний. Родители должны использовать детскую смесь специального медицинского назначения только под наблюдением врача после всестороннего рассмотрения всех вариантов кормления, включая грудное вскармливание. Продолжение использования должно быть оценено медицинским работником в зависимости от развития ребенка с учетом любых социальных и финансовых последствий для семьи. Детские смеси специального медицинского назначения следует всегда готовить, использовать и хранить в соответствии с инструкциями на этикетке, чтобы избежать риска для здоровья ребенка.

* Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария). Товар зарегистрирован.

Информация только для медицинских работников

31. Simon D, Eng PA, Borelli S, Kägi R, Zimmermann C, Zahner C, et al. Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. *Adv Ther.* 2014 Feb;31(2):180-8. DOI: 10.1007/s12325-014-0093-0
32. Kawamoto S, et al. Gamma-Linolenic Acid Suppresses IgE Production *in Vitro* as Well as *in Vivo*. In: Shirahata S, Teruya K, Katakura Y (eds). *Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects*. Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects, vol 12. Springer, Dordrecht, 2002.
33. The program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation. Methodological recommendations. Moscow: National Medical Research Center for Children's Health; 2019, 112 p. (In Russian).
34. Sinyugina AI, Grigorieva KM. Physical development and nutritional status of children with gastrointestinal manifestations of food allergies. Proceedings of the XXVIII Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia and the CIS countries. Edited by Belmera SV, Ilenko LI. Moscow: «MEDPRAKTIKA-M» Publ.; 2020, 352 p. (In Russian).
35. Liao Y, Weber D, Xu W, Durbin-Johnson BP, Phinney BS, Lonnerdal B. Absolute Quantification of Human Milk Caseins and the Whey/Casein Ratio during the First Year of Lactation. *J Proteome Res.* 2017 Nov 3;16(11):4113-4121. DOI: 10.1021/acs.jproteome.7b00486
36. Molgaard C, Larukier A, Armberg K, Michaelsen K. Milk and Growth in Children: Effects of Whey and Casein. *Milk and Milk Products in Human Nutrition*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program, vol 67, pp 67-78, Nestec Ltd., Vevey S. Karger AG, Basel, 2011.
37. Gridneva Z, Tie WJ, Rea A, Tat Lai C, Ward LC, Murray K, et al. Human Milk Casein and Whey Protein and Infant Body Composition over the First 12 Months of Lactation. *Nutrients.* 2018 Sep 19;10(9):1332. DOI: 10.3390/nu10091332

Информация о соавторах:

Самаль Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии №1 Белорусского государственного медицинского университета
Адрес: 220020, Республика Беларусь, Минск, ул. Нарочанская, 17
Телефон: (37517) 369-5761
E-mail: libu@tut.by

Украинцев Сергей Евгеньевич, медицинский директор ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 1
Телефон: (495) 725-7000
E-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Доготарь Олеся Сергеевна, медицинский советник ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 1
Телефон: (495) 725-7000
E-mail: Olesya.dogotar@ru.nestle.com

Information about co-authors:

Tatyana N. Samal, MD, PhD, associate professor of the department of pediatrics No 1, Belarusian State Medical University
Address: 17 Narochanskaya str., Minsk, 220020, Republic of Belarus
Phone: (37517) 369-5761
E-mail: libu@tut.by

Sergey E. Ukraintsev, medical director of Nestle Russia LLC
Address: 2/1 Paveletskaya sq., Moscow, 115054, Russian Federation
Phone: (495) 725-7000
E-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Olesya S. Dogotar, medical advisor of Nestle Russia LLC
Address: 2/1 Paveletskaya sq., Moscow, 115054, Russian Federation
Phone: (495) 725-7000
E-mail: Olesya.dogotar@ru.nestle.com