

DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i4.2135>Н.Б. Мигачёва<sup>1</sup>, Е.М. Мухаметова<sup>2</sup>, Е.Г. Макарова<sup>3, 4</sup>, С.Е. Украинцев<sup>4</sup><sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>4</sup> ООО «НЕСТЛЕ РОССИЯ», Москва, Российская Федерация

## Роль и место смесей на основе частично гидролизованных белков в питании доношенных детей: пищеварительный комфорт и предупреждение аллергии

### Контактная информация:

Мигачёва Наталья Бегиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования СамГМУ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 207-30-45, e-mail: nbmigacheva@gmail.com

Статья поступила: 06.07.2020, принята к печати: 20.08.2020

Продолжающийся рост числа случаев развития аллергических болезней и высокая распространенность явлений пищеварительного дискомфорта у детей раннего возраста объясняют интерес педиатров, аллергологов и гастроэнтерологов к разработке и оптимизации диетологических методов профилактики и коррекции данной патологии. В статье обсуждаются современные представления о роли смесей на основе частично гидролизованных белков в питании доношенных детей для коррекции наиболее часто встречающихся функциональных расстройств пищеварения, первичной профилактики аллергии, а также их место в ступенчатой диетотерапии пищевой аллергии. Представлено описание молекулярной характеристики белков коровьего молока и свойств его аллергенов, а также описаны особенности создания и производства смесей на основе частично гидролизованных белков.

**Ключевые слова:** смеси, частично гидролизованные белки, младенцы, функциональные расстройства, пищеварение, профилактика, аллергия, белок коровьего молока

**Для цитирования:** Мигачёва Н.Б., Мухаметова Е.М., Макарова Е.Г., Украинцев С.Е. Роль и место смесей на основе частично гидролизованных белков в питании доношенных детей: пищеварительный комфорт и предупреждение аллергии. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 279–290. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2135

Nataliia B. Migacheva<sup>1</sup>, Evgeniia M. Mukhametova<sup>2</sup>, Evgeniia G. Makarova<sup>3, 4</sup>, Sergey E. Ukraintsev<sup>4</sup><sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation<sup>4</sup> Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation

## The Role and Place of Partially Hydrolysed Protein Infant Formulas in the Nutrition of Full-term Children: Digestive Comfort and Allergy Prevention

The continued increase in the number of allergic diseases and the high prevalence of digestive disturbances in infants explain the interest of pediatricians, allergists and gastroenterologists in the development and improvement of nutritional methods for the prevention and correction of these pathologies. This article discusses current ideas on the role of partially hydrolysed protein formulas in infants' nutrition for recovery of most common functional gastrointestinal disorders, allergy primary prevention. Also, the article discusses formulas place in sequential nutrition therapy of food allergy. Descriptions of cow milk proteins molecular characteristics and its allergens properties are presented. Features of creation and production of partially hydrolysed protein formulas are described as well.

**Key words:** formulas, partially hydrolysed proteins, infants, functional illness, digestion, prevention, allergy, cow milk protein

**For citation:** Migacheva Nataliia B., Mukhametova Evgeniia M., Makarova Evgeniia G., Ukraintsev Sergey E. The Role and Place of Partially Hydrolysed Protein Infant Formulas in the Nutrition of Full-term Children: Digestive Comfort and Allergy Prevention. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 279–290. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2135

Смеси на основе частично гидролизованых белков (ЧГС) широко применяют у здоровых детей, в т.ч. для профилактики развития аллергических болезней (в частности, атопического дерматита) у детей из группы риска по развитию аллергии [1]. Кроме того, ЧГС в настоящее время нашли применение и в поэтапной диетологической коррекции у детей с функциональными расстройствами пищеварения, находящихся на искусственном вскармливании.

### ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Первоначально ЧГС создавались для снижения аллергенной нагрузки на ребенка в противовес стандартным формулам, содержащим интактные белки коровьего молока (БКМ). Ожидалось, что это приведет к снижению риска развития аллергических проявлений у ребенка на искусственном вскармливании [2].

Нежелательные реакции (кожные и гастроинтестинальные симптомы), возникающие после употребления коровьего молока, впервые были описаны еще Гиппократом в 370 г. до н.э. [3]. Пять столетий спустя на это указал и греческий врач Гален [3]. С начала XX в. нежелательные реакции на молоко стали наблюдать и представлять в научной литературе чаще. Так, случаи возникновения диареи и анафилактические реакции впервые были описаны европейскими исследователями [3]. В связи с исключительным ростом распространенности аллергических болезней в популяции [4] и необходимостью разработки новых эффективных стратегий первичной профилактики аллергии [4] задача по созданию ЧГС оказалась чрезвычайно актуальной во второй половине XX в.

### МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Общее содержание белков в коровьем молоке составляет 30–35 г/л. БКМ представлены более чем 25 разными пептидами, однако только некоторые из них являются аллергенами. В процессе ферментации цельного молока при pH 4,6 и 20°C происходит разделение белков на две фракции: коагулированный казеин, составляющий около 80% общего содержания белка, и молочную сыворотку, или сывороточные белки, на долю которых приходится 20% [3]. Обе фракции обладают аллергенными свойствами, однако имеют различные физико-химические

характеристики. В состав молочной сыворотки коровьего молока входят  $\alpha$ -лактальбумин и  $\beta$ -лактоглобулин, которые продуцируются молочной железой, а также белки, попадающие в молоко из кровотока: бычий сывороточный альбумин, лактоферрин, иммуноглобулины и протеозопептоны [5]. Иммунореактивные эпитопы и пептидные фрагменты обеих фракций хорошо известны и подробно описаны. Известно, что, в отличие от респираторных аллергенов, которые содержат в основном конформационные эпитопы, в аллергенах пищи описаны множественные линейные эпитопы [3].

Казеиновая фракция (*Bos d8*, *Bos domesticus*) представлена четырьмя белками:  $\alpha$ S1-казеин (*Bos d9*, 32% от общего содержания белков казеиновой и сывороточной фракций),  $\alpha$ S2-казеин (*Bos d10*, 10%),  $\beta$ -казеин (*Bos d11*, 28%) и  $\kappa$ -казеин (*Bos d12*, 10%). Необходимо отметить, что  $\kappa$ - и  $\alpha$ S1-казеин наиболее часто выступают в качестве причинно-значимого фактора развития сенсибилизации среди аллергенов казеиновой фракции БКМ [3].

Аллергены сывороточной фракции представлены  $\alpha$ -лактальбумином (*Bos d4*),  $\beta$ -лактоглобулином (*Bos d5*), иммуноглобулинами (*Bos d7*), бычьим сывороточным альбумином (BSA, *Bos d6*) и лактоферрином (*Bos d lactoferrin*). Среди аллергенов сывороточной фракции  $\alpha$ -лактальбумин и  $\beta$ -лактоглобулин, составляющие от 5 до 10% общего содержания белков, чаще других являются причиной развития аллергии [3] (см. таблицу). Аллергические реакции к минорным сывороточным белкам, таким как иммуноглобулины, бычий сывороточный альбумин и лактоферрин, развиваются крайне редко и описаны только в небольшом числе исследований [7].

Сложность профилактики, диагностики и диетотерапии аллергии к БКМ объясняется трудностью определения конкретного аллергена или фракции белка, ответственных за аллергенность молока. У 75% детей с аллергией к БКМ зафиксирована сенсибилизация одновременно к нескольким белкам и высокая вариабельность интенсивности IgE-ответа. Наиболее часто аллергенами являются казеин,  $\beta$ -лактоглобулин и  $\alpha$ -лактальбумин [3].

### Казеиновые белки

Белки этой фракции присутствуют в молоке в форме мицелл — сферических образований диаметром от 100 до 300 нм [3]. При этом  $\alpha$ - и  $\beta$ -казеины формируют внутреннюю сторону мицеллы, а  $\kappa$ -казеин рас-

**Таблица.** Основные характеристики белков коровьего молока (адаптировано из [3])

**Table.** Main milk proteins characteristics (adapted from [3])

Фракции	Аллерген	Белок	Концентрация, г/л	Размер, кДа	Аминокислот в молекуле
Молочная сыворотка (20%) (~5 г/л)	Bos d4	$\alpha$ -лактальбумин	1–1,5	14,2	123
	Bos d5	$\beta$ -лактоглобулин	3–4	18,3	162
	Bos d6	Бычий сывороточный альбумин	0,1–0,4	66,3	582
	Bos d7	Иммуноглобулины	0,6–1	160	–
	Bos d lactoferrin	Лактоферрин	0,09	80	703
Казеин (80%) (~30 г/л)	Bos d9	$\alpha$ S1-казеин	12–15	23,6	199
	Bos d10	$\alpha$ S2-казеин	3–4	25,2	207
	Bos d11	$\beta$ -казеин	9–11	24	209
	Bos d12	$\kappa$ -казеин	3–4	19	169

Примечание. «–» — нет данных.

Note. «–» — no data.

полагается на ее поверхности. Несмотря на небольшое структурное сходство, все четыре аллгена казеина обладают схожими биофизическими свойствами, в частности термостабильностью. Казеиновые белки сохраняют свою структуру даже при нагревании до 50°C. Вместе с этим они неустойчивы к действию ферментов пищеварительного тракта, что является необычным свойством для аллергенов [3]. Как правило, пациенты с аллергией к БКМ имеют сенсibilизацию к нескольким аллгенам казеиновой фракции коровьего молока [3]. При этом существуют различия в специфичности и интенсивности IgE-ответа к этим казеиновым фракциям в связи с наличием различных эпитопов. Так, сенсibilизация к  $\alpha$ S1- и  $\alpha$ S2-казеинам отмечается у всех пациентов с аллергией к БКМ, к  $\kappa$ -казеину — у 92%, к  $\beta$ -казеину — у 67% пациентов [8]. Казеин содержит большое количество линейных эпитопов, что может быть причиной развития персистирующей аллергии. Показано, что дети с симптомами стойкой аллергии к БКМ имеют значительно более высокий уровень специфического IgE к линейным эпитопам  $\alpha$ S1- и  $\beta$ -казеина, чем дети, у которых сформировалась толерантность [9, 10]. В настоящее время в молекуле казеина описано пять основных IgE-связывающих эпитопов, ассоциированных с развитием стойкой аллергии к БКМ [9, 10]. Кроме того, гомологичность аминокислотной последовательности казеинов молока коровы, козы и овцы составляет до 90%, что лежит в основе развития перекрестных аллергических реакций [3]. Предполагают, что существуют общие эпитопы для IgE, поэтому профилактика и лечение больных с аллергией к БКМ не могут быть достигнуты путем употребления в пищу молока других видов животных (козьего, овечьего и т.д.) [11]. Также отмечена перекрестная реакция казеина с белком соевых бобов, что свидетельствует о нецелесообразности использования смесей на основе сои в питании детей первого года жизни при наличии сенсibilизации к казеину [12].

### Лактоферрин

Лактоферрин представляет собой гликопротеин, способный связывать железо. Состоит из одной полипептидной цепи из 703 аминокислот, имеет массу 80 кДа и относится к семейству трансферринов. Помимо участия в обмене железа, лактоферрин выполняет функцию антиоксиданта, обладает антимикробными свойствами и играет важную роль в защите от инфекций [3]. Является относительно термостабильным белком и устойчив к действию протеаз, в результате чего не полностью разрушается в процессе пищеварения [5]. Лактоферрин грудного молока на 70% гомологичен лактоферрину коровьего молока, что может стать причиной перекрестной реактивности [5].

### Бычий сывороточный альбумин

Бычий сывороточный альбумин (Bos d6) содержит 582 аминокислоты, молекулярная масса — 66,3 кДа. Является основным протеином крови млекопитающих и играет важную роль в транспорте, поддержании осмотического давления крови и защите от свободных радикалов [3]. Этот аллерген имеет значение в развитии аллергии не столько к БКМ, сколько на говядину [3]. По этой причине пациенты с пищевой аллергией к говядине находятся в группе риска по развитию аллергии к БКМ, и наоборот [13]. Кроме того, пациенты с персистирующей аллергией к БКМ и наличием сенсibilизации к бычьему сывороточному альбумину имеют более высокий риск

развития аллергии к перхоти животных, которая проявляется респираторными симптомами [14]. Структура бычьего сывороточного альбумина гомологична структуре овечьего сывороточного альбумина и альбуминов некоторых других видов животных, что лежит в основе развития перекрестных реакций [13].

### Иммуноглобулины

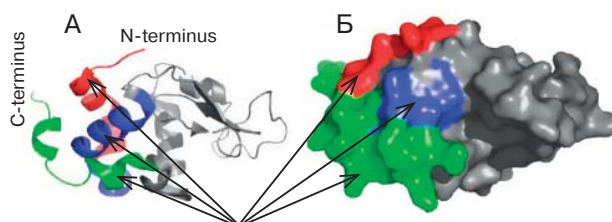
Иммуноглобулины (Bos d7) молока играют незначительную роль в развитии аллергии к БКМ. Они представлены в основном иммуноглобулинами класса G, которые попадают в молоко из кровотока [5].

### $\alpha$ -Лактальбумин

$\alpha$ -Лактальбумин — небольшой (14 кДа) белок из семейства гидролаз (лизоцима), стабильность структуры которого обеспечивается четырьмя дисульфидными мостиками. Стабильность третичной структуры обусловлена связью с кальцием, что повышает его устойчивость к нагреванию и воздействию других денатурирующих агентов [15]. На его долю приходится 25% всех белков молочной сыворотки и 5% всех белков молока [16, 17].  $\alpha$ -Лактальбумин действует как регулятор галактозил-трансферазной системы синтеза лактозы, может взаимодействовать с липидами мембран, стеариновой и пальмитиновой жирными кислотами. Показано, что  $\alpha$ -лактальбумин может выступать индуктором апоптоза клеток опухолей, но не здоровых клеток [15, 16]. Аминокислотная последовательность  $\alpha$ -лактальбумина у человека, коров и грызунов характеризуется высокой степенью гомологичности, идентичность составляет до 75% [3]. С помощью синтетических пептидов удалось локализовать эпитопы IgE внутри этого аллергена [3]. Они в основном расположены на N- и C-концевых участках белка, которые находятся в непосредственной близости от поверхности  $\alpha$ -лактальбумина и определяют IgE-реактивность на белок (рис. 1). Кластеризация IgE-эпитопов может играть важную роль в связывании IgE с клетками-эффекторами и определять силу аллергена, как это было описано и для других аллергенов, например  $\beta$ -лактоглобулина (Bos d5), которые содержат кластеры IgE-эпитопов [3]. Интересным представляется факт, что в нативной молекуле белка определяются конформационные, или трехмерные, эпитопы для связывания IgE, которые обуславливают аллергенность  $\alpha$ -лактальбумина [17], а в денатурированной молекуле —

**Рис. 1.** IgE-связывающие эпитопы в структуре молекулы  $\alpha$ -лактальбумина (заимствовано из [3])

**Fig. 1.** IgE-binding epitopes in the structure of  $\alpha$ -lactalbumin molecule (borrowed from [3])



*Примечание.* Стрелками отмечены IgE-связывающие эпитопы на поверхности молекулы  $\alpha$ -лактальбумина.

Источник: Hochwallner H. и соавт., 2014.

Note. IgE-binding epitopes on the surface of  $\alpha$ -lactalbumin molecule are shown with arrows.

Source: Hochwallner H. et al., 2014.

линейные эпитопы, обладающие подобной или более высокой IgE-связывающей способностью [18].

### **β-Лактоглобулин**

Наибольшую долю в сывороточной фракции молока большинства видов млекопитающих, за исключением грызунов и человека, занимает β-лактоглобулин (50% белка молочной сыворотки и около 10% всех БКМ) [5]. Это небольшой белок с молекулярной массой 18,3 кДа, состоящий из 162 аминокислот. Известно, что он принадлежит к липокалинам — суперсемейству белков, которые связывают гидрофобные лиганды, такие как холестерин, витамины А и D<sub>2</sub> [3]. Структура β-лактоглобулина сходна со структурой соответствующего белка других видов животных, что определяет возможность развития перекрестных аллергических реакций [19]. Белок представляет собой смесь из моно- и димеров, при этом количество мономеров увеличивается при нагревании до 70°C [20]. Молекула β-лактоглобулина содержит большое количество IgE-связывающих эпитопов. Часть из них образована последовательно расположенными аминокислотами (линейные эпитопы), а часть имеет сложную пространственную структуру из компонентов разных участков пептидной цепи (конформационные эпитопы) [21, 22]. Наличие двух дисульфидных связей обеспечивает этому белку устойчивость к действию протеаз и кислотному гидролизу, по причине чего часть белка остается интактной в желудочно-кишечном тракте и может проникать через кишечную стенку [23]. Термическая обработка способна снижать IgE-связывающую способность β-лактоглобулина, однако в процессе денатурации появляются новые эпитопы, которые были недоступны для связывания в интактной молекуле [24]. Показано, что IgE-связывающая активность β-лактоглобулина иногда сохраняется в процессе ферментации и может проявляться в кисломолочных продуктах [23]. Предполагают, что аллергенный потенциал молекулы связан как с высокой устойчивостью к действию пищеварительных ферментов и нагреванию, так и с тем, что β-лактоглобулин не присутствует в грудном молоке. Отсутствие β-лактоглобулина в грудном молоке лежало в основе гипотезы о его ключевой роли в развитии аллергии к БКМ и послужило поводом для проведения многочисленных работ, направленных на снижение аллергенности коровьего молока путем модификации молекулы β-лактоглобулина.

### **СМЕСИ НА ОСНОВЕ ГИДРОЛИЗОВАННОГО БЕЛКА: ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА И ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

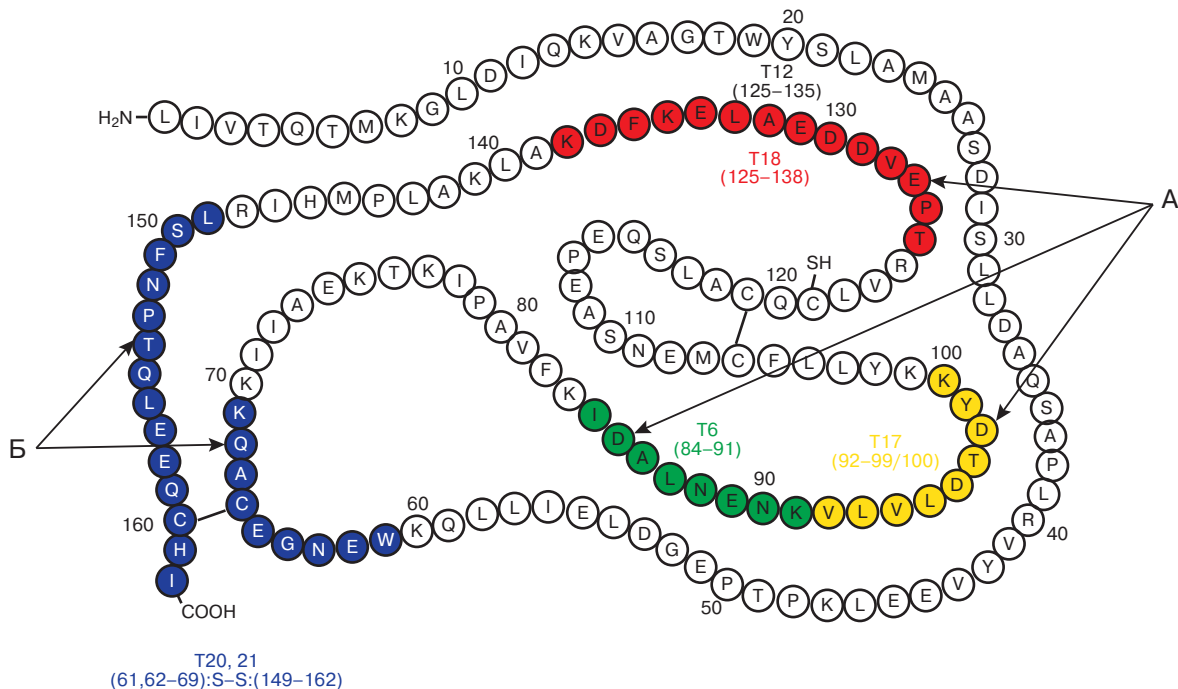
Пептиды белковых фракций коровьего молока имеют не только аллергенные эпитопы. Некоторые участки белковых молекул обладают толерогенными свойствами: при их взаимодействии с иммунной системой формируется иммунологическая толерантность к белкам [25]. Для снижения аллергенности молока применяют различные процессы, основным из которых является гидролиз, предполагающий денатурацию цельных белковых молекул с дальнейшим их расщеплением на более мелкие фрагменты. Частично гидролизованные белки в смесях разных производителей могут иметь существенные различия [26, 27]. Это связано с методом гидролиза (например, энзиматический гидролиз с применением разных ферментов, нагревание, ультрафильтрация, обработка под давлением), его продолжительностью, а также источником белка (сыворотка, казеин, рис, соя). Получаемые

в результате разных методик гидролиза пептиды будут отличаться не только размером и молекулярным весом, но и аминокислотными последовательностями, что определяет их иммунологические свойства, в т.ч. и способность формировать толерантность. По этой причине экспериментальные данные и результаты клинических исследований, полученные при изучении одной гидролизованной формулы, не могут использоваться для оценки эффективности другой смеси. В настоящее время в связи с отсутствием соглашения о критериях, применяемых к определению ЧГС и высокогидролизованых молочных смесей (ВГС), для идентификации каждого из них обычно используют размер пептидов, определяемый по их молекулярному весу. ЧГС в основном содержат пептиды с молекулярной массой менее 6 кДа (в среднем от 3 до 10 кДа) [27], в то время как молекулярный вес цельного БКМ значительно выше и составляет от 14 кДа у α-лактальбумина и 24 кДа у казеина до 67 кДа в бычьем сывороточном альбумине [28–30]. Размер пептидов имеет иммунологическое и клиническое значение. Известно, например, что пептиды с молекулярной массой более 6 кДа, и тем более имеющие вес более 10 кДа, чаще действуют как аллергены [27]. Однако даже пептиды размером в диапазоне от 0,97 до 1,4 кДа способны связывать IgE в эксперименте *in vitro*, с весом более 1,4 кДа — вызывать кожную реактивность, а пептиды массой более 3 кДа — вызывать аллергические реакции типа I у сенсibilизированных пациентов [31]. При разработке первой в мире ЧГС для профилактики аллергии перед учеными стояла непростая задача: минимизировать количество сенсibilизирующих эпитопов в БКМ, сохраняя при этом пептиды с достаточным размером и иммуногенностью, которые способны стимулировать индукцию оральной толерантности — толерогенные пептиды. Первыми в этом направлении стали исследования группы ученых под руководством Рудольфа Фритцше (Rodolphe Fritsche), посвященные изучению способности гидролизованного трипсином β-лактоглобулина и его пептидов выступать индукторами оральной толерантности к нативному β-лактоглобулину, а также выявлению в его структуре пептидов со сниженным аллергенным потенциалом. Авторам удалось разделить β-лактоглобулин на фракции (F1–F15) и изучить пептиды, входящие в их состав, с точки зрения сенсibilизирующего и толерогенного потенциала. Это позволило установить локализацию толерогенных пептидов в молекуле β-лактоглобулина: наибольшая концентрация T6, T17, T18 во фракции F2, а T20 и T21 — во фракциях F(7+9) (рис. 2). Полученные знания о расположении и свойствах толерогенных пептидов позволили авторам подобрать и запатентовать условия гидролиза, сохраняющие эти эпитопы интактными. В результате серии экспериментальных работ, выполненных упомянутой группой ученых, и была создана первая в мире смесь на основе частично гидролизованного белка NAN Гипоаллергенный (Beba HA, Нестле, Германия), для которой была показана способность формировать оральную толерантность, снижая риск развития аллергии [32].

### **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ**

Как известно, одним из самых ранних, часто первых, проявлений атопии у детей является пищевая аллергия. Развитие пищевой аллергии — это следствие срыва формирования естественной иммунологической (оральной) толерантности к пищевым белкам, чаще всего

**Рис. 2.** Локализация толерогенных пептидов в интактной молекуле β-лактоглобулина (заимствовано из [32])  
**Fig. 2.** Location of tolerogenic peptides in intact β-lactalbumin molecule (borrowed from [32])



*Примечание.* А — толерогенные пептиды Т6, Т17, Т18 во фракции F2. Б — толерогенные пептиды Т20, Т21 во фракциях F(7+9).  
 Источник: Pecquet S. и соавт., 2000.  
*Note.* А — tolerogenic peptides Т6, Т17, Т18 in F2 fraction. Б — tolerogenic peptides Т20, Т21 in F(7+9) fractions.  
 Source: Pecquet S. et al., 2000.

к БКМ [33]. Учитывая серьезное медико-социальное значение пищевой аллергии, а также ее роль в качестве первого шага на пути реализации т.н. атопического марша, изучение механизмов формирования оральной толерантности к потенциальным пищевым аллергенам с помощью различных диетических интервенций стало важнейшим трендом научных исследований нового тысячелетия [34]. Оральная толерантность представляет собой состояние активной иммунологической невосприимчивости к пищевым растворимым антигенам, предупреждающее развитие избыточного иммунного ответа на эти антигены, опосредованное кишечно-ассоциированной лимфоидной тканью [35]. Механизмы формирования оральной толерантности до конца не изучены, однако известны основные этапы этого процесса. Не вызывает сомнений, что процесс представляет собой сложную цепочку иммунологических событий, развивающихся в организме после поступления антигена в пищеварительный тракт, проникновения его через эпителиальный барьер кишки и встречи с антигенпрезентирующими клетками, роль которых выполняют дендритные клетки или М-клетки Пейеровых бляшек [36]. Иммунологические механизмы толерантности могут в значительной степени варьировать и определяются не только фенотипом иммунокомпетентных клеток, вовлеченных в процесс взаимодействия с антигеном, но и местом (средой), в котором разворачиваются события, а также наличием различных костимулирующих факторов и условий [37].

Центральными клетками, принимающими участие в формировании оральной толерантности, считают Т-лимфоциты, что подтверждено экспериментами на животных моделях, где толерантность может быть передана т.н. наивным животным путем переноса им регуляторных Т-клеток (Treg) [38]. Индуцированным

FOXP3+CD4+ Treg придается важнейшее значение в поддержании иммунного гомеостаза и развитии толерантности во всем организме, в частности в кишечнике [39]. Интестинальные FOXP3+ Treg регулируют мукозальный иммунный ответ на различных клеточных уровнях [40], а их истощение приводит к срыву оральной толерантности у мышей и формированию пищевой аллергии у людей [41]. Другим типом клеток, принимающих активное участие в формировании оральной толерантности, являются CD103+-дендритные клетки, обнаруживаемые в мышиных и человеческих брыжеечных лимфатических узлах, которые экспрессируют высокий уровень ретикулярной дегидрогеназы 2 (RALDH2) — фермента, обеспечивающего синтез ретиноевой кислоты и таким образом детерминирующего мукозальную иммунную активацию [42]. Эти дендритные клетки также способствуют развитию Treg из незрелых Т-лимфоцитов и секреции трансформирующего фактора роста (TGF) β [43]. Важно отметить, что хотя специфические Treg образуются и локализуются в кишечнике, они также поступают в системную циркуляцию, что обеспечивает поддержание системной толерантности [44].

Одним из ключевых вопросов, к исследованию которого приковано внимание ученых в настоящее время, является изучение факторов, влияющих на эффективность формирования оральной толерантности. До сих пор остается неясным, почему на одинаковые антигенные стимулы у одних детей формируется толерантность, а у других развивается сенсibilизация и затем — аллергия. При этом известно, что влияние на эти процессы оказывают особенности генетического и эпигенетического «пейзажа», возраст ребенка, доза поступающего в желудочно-кишечный тракт белка, его антигенная структура и состав, проницаемость кишечного барьера, состоя-

ние местного иммунитета, состав кишечной микробиоты и некоторые другие [45]. Кроме того, уже не вызывает сомнений, что генетическая предрасположенность (наличие аллергических болезней в семье ребенка), рождение путем кесарева сечения, лечение женщины во время беременности и в период грудного вскармливания антибиотиками, искусственное вскармливание, нарушение кишечного микробиома матери и ребенка, препятствуя формированию естественной толерантности, служат факторами риска развития аллергии. Напротив, рациональное питание матери во время беременности, естественные роды, грудное вскармливание (а при его невозможности — использование частично гидролизованных сывороточных формул с доказанной клинической эффективностью), своевременное введение в рацион ребенка прикорма, отсутствие ограничений контакта ребенка с потенциальными пищевыми и аэроаллергенами могут препятствовать реализации у него алергопатологии [46]. Именно сочетание действия таких факторов и определяет риск формирования толерантности или развития сенсibilизации на определенный пищевой продукт у ребенка в каждом конкретном случае. Вместе с тем понимание роли каждого из упомянутых факторов позволяет рассматривать активное формирование пищевой толерантности в качестве цели для научно обоснованной первичной профилактики аллергии или лечения больных с пищевой аллергией и внедрять в реальную клиническую практику диетические подходы, доказавшие свою состоятельность и эффективность.

Одним из таких подходов в настоящее время является использование ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью для профилактики аллергических болезней у детей из группы риска при невозможности грудного вскармливания. Основанием для их применения стали результаты одного из самых ранних наблюдений первой половины прошлого столетия, показавшего, что у детей, вскармливаемых коровьим молоком, атопический дерматит развивался в 7 раз чаще, чем у детей на естественном вскармливании [47]. Позже А. Lucas и соавт. в рандомизированном исследовании показали, что стандартные смеси на основе БКМ практически удваивают относительный риск развития атопического дерматита у детей с семейной предрасположенностью к атопии по сравнению с грудным вскармливанием [48]. После опубликования результатов одного из первых систематических обзоров, подтвердивших разницу в частоте развития атопического дерматита у детей на грудном и искусственном вскармливании в раннем возрасте [49], был поднят вопрос о возможности и целесообразности использования для первичной профилактики аллергии смесей на основе модифицированных (гидролизированных) белков.

Действительно, результаты одного из первых и масштабных рандомизированных исследований (GINI), проведенного в Германии, с длительным наблюдением более чем за 6000 детей показали, что гидролизаты (смесь на основе частично гидролизированных сывороточных белков и высокогидролизованная казеиновая формула) могут снижать риск развития атопического дерматита у детей из группы риска вплоть до 15-летнего возраста [50, 51]. Более того, выводы опубликованного в 2006 г. и обновленного в 2009 г. кокрейновского обзора и мета-анализа проведенных к этому времени исследований подтвердили эффективность гидролизированных формул для первичной профилактики аллергии у детей, особенно из группы риска, при невозможности грудного вскармли-

вания [52]. Авторы обзора обратили внимание на неоднородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, различную профилактическую эффективность формул в зависимости от источника протеина, технологии и степени гидролиза, а также на необходимость проведения дальнейших исследований, в частности изучения клинической эффективности каждой гидролизованной формулы в отдельном рандомизированном клиническом исследовании. В дальнейшем полученные в экспериментах данные послужили основанием для переосмысления результатов многочисленных исследований эффективности гидролизатов в профилактике аллергии. Стало очевидно, что профилактический эффект каждой детской смеси зависит от множества условий (источник белка, степень гидролиза и его технологические особенности, дополнительные компоненты в составе формулы и пр.) и должен изучаться в ходе специального клинического исследования. С учетом этого H. Szajewska и A. Horvath опубликовали в 2017 г. метаанализ 8 рандомизированных исследований, в которых для профилактики аллергии у детей использовали только одну смесь на основе частично гидролизированных сывороточных белков (NAN Гипоаллергенный 1, Нестле, Германия). Результаты метаанализа подтвердили, что данный продукт по сравнению со стандартной детской смесью снижает риск развития атопического дерматита у детей из группы риска. Этот результат был подтвержден как при анализе данных, полученных от всех участников, прошедших рандомизацию (принцип *intention-to-treat*), так и при анализе данных только тех участников, которые выполнили протокол исследования в полном объеме (принцип *per protocol*) [53]. Кроме того, в отношении указанной смеси были получены подтверждения ее эффективности в снижении риска развития атопического дерматита и аллергического ринита при наблюдении детей из группы GINI в течение 15-летнего периода [54], а также фармакоэкономической эффективности по сравнению со стандартной формулой для профилактики атопического дерматита у детей из группы риска [55, 56]. Таким образом, лучшим вариантом вскармливания ребенка с точки зрения профилактики у него аллергических болезней остается грудное вскармливание, а в случае невозможности его осуществления детям из группы риска рекомендовано использование смеси на основе частично гидролизированных сывороточных белков, произведенной по технологии, позволяющей обеспечить клинически доказанную профилактическую эффективность [57, 58].

В последние годы в связи с увеличением распространенности пищевой аллергии и накоплением данных об иммунологической толерантности актуальным стал еще один вопрос: возможность активного формирования толерантности к пищевым аллергенам, в частности к БКМ, у пациентов с уже имеющимся заболеванием. Дело в том, что основным источником данных о механизмах формирования оральной толерантности, помимо экспериментальных моделей на животных, стали результаты наблюдений за естественным развитием иммунологических процессов и динамикой клинических проявлений у пациентов с пищевой аллергией. Продемонстрировано, что в целом более половины детей с аллергией к БКМ к 5-летнему возрасту приобретают к нему толерантность [59, 60]. При этом оказалось, что изолированная гастроинтестинальная (не-IgE-зависимая) форма аллергии к БКМ характеризуется лучшим прогнозом и более ранним формированием толерантности к БКМ, а высокие

титры специфических IgE к БКМ, ранний дебют, наличие системных реакций на БКМ, меньшая доза, вызывающая развитие клинических симптомов, а также сочетание с другими атопическими болезнями и поливалентная сенсибилизация предопределяют персистирующее течение пищевой аллергии [61].

В соответствии с современными рекомендациями по ведению пациентов с аллергией к БКМ из рациона таких детей должны быть полностью исключены все продукты, содержащие БКМ. У детей первого года жизни в случае грудного вскармливания молочные продукты также исключаются из рациона кормящей матери, а при искусственном вскармливании в качестве заменителя грудного молока используют детские смеси на основе полного сывороточного или казеинового гидролизата и аминокислотные формулы [62, 63]. Продолжительность такой строгой элиминационной диеты может варьировать от 6 мес до нескольких лет и зависит от индивидуальной скорости формирования толерантности к БКМ у каждого конкретного индивидуума. После получения отрицательного результата провокационного пищевого теста (или элиминационно-провокационной диеты) ребенку разрешается последовательное введение в рацион продуктов, содержащих БКМ, с постепенным увеличением их аллергенности (т.н. молочная лестница) под строгим контролем врача [64].

В то же время все большее признание среди специалистов получает идея перехода от пассивного наблюдения за естественным развитием пищевой аллергии у пациентов с аллергией к БКМ к активной индукции толерантности, лежащей в основе одного из наиболее эффективных методов лечения аллергических заболеваний — аллерген-специфической иммунотерапии. Метаанализ исследований использования оральной иммунотерапии для лечения пищевой аллергии, в частности аллергии к БКМ, подтвердил достаточно высокую ее эффективность в достижении толерантности к БКМ по сравнению с соблюдением элиминационной диеты, однако выявил и большое количество нежелательных явлений, связанных с проведением оральной иммунотерапии, включая серьезные системные реакции [65]. Безусловно, это накладывает ограничение на широкое внедрение метода аллерген-специфической иммунотерапии в практику лечения детей с пищевой аллергией и обуславливает необходимость более глубокого изучения вопроса о возможности использования с этой целью продуктов со сниженной аллергенностью, в частности ЧГС [66].

В одном из недавних исследований было продемонстрировано, что у детей первого года жизни с аллергией к БКМ, получавших в качестве заменителя грудного молока ВГС, толерантность к возрасту 12 мес формировалась чаще, чем в случае вскармливания их аминокислотными, гидролизованными соевыми или рисовыми формулами [67]. Результаты множества экспериментальных исследований подтвердили, что для формирования толерантности к причинно-значимому белку необходимо его представление клеткам иммунной системы в иммуногенной (гидролизованной) форме. В настоящее время описаны механизмы этого процесса и зависимость конечного результата от типа белкового гидролизата и технологии гидролиза [32, 68, 69].

Группа японских ученых в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 25 детей с аллергией к БКМ изучала, насколько ЧГС, применяемая в течение 4 мес, может повысить клиническую

переносимость пациентами молочного белка [70, 71]. Всем пациентам до включения в исследование проводили определение пороговой дозы для стандартной молочной смеси, ЧГС и ВГС. Под пороговой дозой или порогом переносимости понимали максимальное количество продукта, измеряемое в миллилитрах, которое не вызывало возникновения симптомов аллергии. Степень тяжести симптомов аллергии во время пищевого вмешательства оценивали в соответствии с методикой, предложенной С. Astier и соавт. [72]. Пациентов, у которых прием 20 мл стандартной молочной смеси не вызывал симптомов аллергии, в исследование не включали. При этом на первом этапе исследования (слепая фаза — 8 нед) участники получали частичный (1-я группа) либо полный (2-я группа) гидролизат, на втором этапе (открытая фаза — 8 нед) все участники получали ЧГС. К концу слепой фазы отмечено значительное увеличение порога переносимости БКМ в 1-й, но не 2-й группе, тогда как динамика пороговой дозы в открытой фазе исследования в группах была сопоставимой. Среди пациентов с тяжелой непереносимостью БКМ (порог чувствительности в начале исследования — менее 4 мл) повышение пороговой дозы к концу исследования было подтверждено только в 1-й группе. Важно, что по сравнению со стандартной смесью ЧГС и ВГС показали хорошую переносимость и, следовательно, безопасность для детей с аллергией к БКМ. При анализе результатов лабораторных исследований в обеих группах не обнаружено корреляции концентрации специфических IgE и IgG<sub>4</sub>, а также результатов теста активации базофилов с клиническими проявлениями (такими как уртикарная сыпь, кашель, обструктивный синдром). Значения указанных показателей (IgE и IgG<sub>4</sub>, а также результатов теста активации базофилов) в группах также не различались. Однако было обнаружено снижение содержания казеин-специфических IgE в течение периода наблюдения у пациентов 2-й группы.

Результаты описанного исследования подтверждают, что использование ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью может стимулировать формирование толерантности к БКМ, а выявленное снижение уровня казеин-специфических IgE у пациентов 2-й группы подтверждает эффект последовательного представления БКМ иммунной системе пациентов (ВГС → ЧГС) и является обоснованием целесообразности ступенчатого подхода к диетотерапии. Очевидно, что имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований в совокупности дают возможность рассматривать использование ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью в качестве промежуточного этапа диетотерапии детей с аллергией к БКМ (между аминокислотной формулой и/или ВГС и введением в рацион стандартных молочных продуктов) с целью индукции толерантности к БКМ. Этот подход уже обсуждается многими профессиональными сообществами и предлагается для внесения в согласительные документы и клинические рекомендации [57, 73].

#### **РОЛЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ В ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ**

Еще одной областью применения ЧГС является диетологическая коррекция функциональных расстройств пищеварения у детей. Известно, что до 50% младен-

цев испытывают симптомы пищеварительного дискомфорта — младенческих срыгиваний, колик, дисхезии и/или запора [7, 74]. Основная тактика состоит в раннем распознавании симптомов тревоги («красных флагов») как признаков возможного органического заболевания и при их исключении — в успокоении родителей и повышении их осведомленности о возрастных особенностях расстройств пищеварения с благоприятным прогнозом у младенцев, а также в поэтапной коррекции питания. При этом для младенцев на искусственном вскармливании предлагают варианты смесей с различной степенью гидролиза белка: частично гидролизованного на начальных этапах коррекции и высокогидролизованного — при неэффективности предшествующего этапа и/или подозрении на аллергию к БКМ [7].

### **РОЛЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ В ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МЛАДЕНЧЕСКОЙ РЕГУРГАЦИИ**

Неосложненный гастроэзофагеальный рефлюкс у младенцев в большинстве случаев не требует каких-либо вмешательств. Как правило, достаточно эффективного разъяснения родителям сути этого явления и важности соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, коррекции режима питания [75–77]. Для детей на искусственном вскармливании для коррекции гастроэзофагеального рефлюкса в качестве способа диетологической терапии рекомендованы антирефлюксные смеси, в составе которых, как правило, присутствует загуститель, снижающий риск заброса содержимого желудка в пищевод. Однако в последние годы подчеркивается необходимость учета влияния смеси на скорость опорожнения желудка, увеличению которой могут способствовать частично гидролизованные белки в ее составе [78]. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании Y. Vandenplas и соавт. сравнили эффективность двух антирефлюксных формул у 115 младенцев в возрасте от 2 нед до 5 мес, находящихся на искусственном вскармливании [79]. Одна из смесей была на основе цельного молочного белка и содержала камедь рожкового дерева в качестве загустителя, вторая — на основе частично гидролизованного сывороточного белка и с загустителем из двух компонентов (камедь и крахмал). Результаты исследования показали значительное снижение числа эпизодов и объема срыгиваний в обеих группах. При этом снижение было большим в группе детей, получавших антирефлюксную смесь на основе частично гидролизованного белка: среднее число эпизодов регургитации в сутки уменьшилось с 8,3 до 2,3 на смеси с цельным белком и до 1,9 — на смеси с частично гидролизованным белком [79].

Важную роль в эффективности антирефлюксной смеси может играть и включение в ее состав пробиотиков. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании F. Indrio и соавт. изучали влияние антирефлюксной смеси, содержащей частично гидролизованный сывороточный белок, крахмал и *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), на скорость опорожнения желудка и частоту регургитации у младенцев с функциональными срыгиваниями [80]. Исследование завершили 72 ребенка (37 детей получали тестовую антирефлюксную смесь, 35 детей в группе контроля — смесь на основе цельного молочного белка). Было показано, что использование антирефлюксной ЧГС в большей мере снижает частоту регургитации (с исходных 7,4 до 2,6 на 4-й нед в срав-

нении с 7,5 до 5,3 в контрольной группе) и обеспечивает более высокую скорость эвакуации содержимого из желудка (увеличение скорости опорожнения желудка у 12% против 9% в контрольной группе) у младенцев с функциональными срыгиваниями [80]. В настоящее время не вызывает сомнений факт, что введение загустителя в детскую смесь обеспечивает снижение частоты и видимого объема регургитации, что может успокоить родителей. Однако уменьшение регургитации не обязательно влияет на время экспозиции кислого содержимого желудка на слизистой оболочке нижних отделов пищевода, поскольку заброс более густого содержимого желудка может не достигать полости рта [78]. Не менее важен вопрос оценки смесей с загустителем с точки зрения безопасности. Известно, что картофельный крахмал придает смеси оптимальную вязкость, полностью переваривается и хорошо абсорбируется, имеет низкую осмолярность (ниже, чем у неперевариваемых загустителей, например у камеди плодов рожкового дерева), подвержен ферментации микробиотой, что снижает риск возникновения пищеварительного дискомфорта, связанного с процессами избыточной ферментации в кишечнике [81–83].

### **РОЛЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ В ДИЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МЛАДЕНЧЕСКИХ КОЛИК**

При ведении младенцев с коликами важно информировать родителей об основных причинах их возникновения и благоприятном прогнозе данного расстройства при условии отсутствия в клинической картине симптомов «красных флагов». В отношении питания необходимо поддерживать грудное вскармливание. Исключение коровьего молока из рациона кормящей матери может быть рекомендовано в подгруппе детей с подозрением на аллергию к БКМ. Соответственно, у некоторых детей на искусственном вскармливании при коликах эффективным лечением может стать переход на смеси на основе высокогидролизованного белка. Однако такой подход не является вариантом первого выбора [76, 77]. Результаты некоторых исследований демонстрируют эффективность ЧГС при младенческих коликах. Суммируя в систематическом обзоре имеющиеся сведения о результатах коррекции младенческих коликов, P. Gutierrez-Castrellon и соавт. [84] показали, что диетологические меры, и в первую очередь ЧГС, являются доказанным и эффективным средством снижения длительности коликов у младенцев на искусственном вскармливании: снижение длительности коликов, оцененных по времени плача, составило в среднем 37 мин/сут (рис. 3).

Использование ЧГС оправданно и в питании младенцев с коликами, находящихся на искусственном вскармливании. Особое значение может иметь введение в состав ЧГС пробиотика с доказанной эффективностью в отношении коррекции младенческих коликов — такой эффект был подтвержден в клиническом исследовании российских педиатров. В 2016 г. было проведено открытое сравнительное проспективное исследование эффективности ЧГС, содержащей *L. reuteri* DSM 17938, у доношенных детей с сочетанными проявлениями функциональных расстройств пищеварения [86]. Отмечено значимое снижение кратности проявлений эпизодов срыгиваний, младенческих коликов и запоров, а также интенсивности их проявлений в сравнении с таковыми у детей из контрольной группы. Уже на 4-й нед



исследования беспокойство, вздутие живота и колики отсутствовали у 100% детей. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать применение продуктов детского питания, содержащих частично гидролизованные белки и пробиотические штаммы с доказанной эффективностью, для своевременной коррекции функциональных расстройств пищеварения, включая младенческие колики у детей грудного возраста.

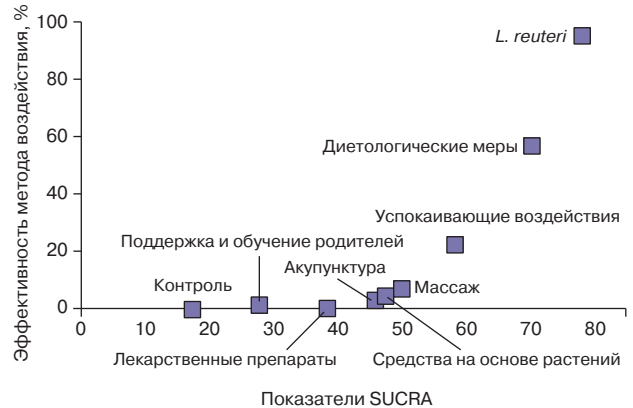
### РОЛЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ В ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПораХ

Запором считается состояние, характеризующееся редкой и/или болезненной дефекацией, ее сдерживанием, плотным стулом и возможной болью в животе [87]. У 17–40% детей запоры начинаются на первом году жизни. В первые месяцы жизни плотный стул отмечается только у 1% детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, по сравнению с 9% детей на искусственном вскармливании стандартной смесью [87]. Уплотнение стула часто наблюдают и при переходе от грудного молока к искусственному вскармливанию либо на фоне введения прикорма [76, 87]. Необходимо отметить, что у большинства детей запор является функциональным, а органические причины определяются очень редко [87]. Аллергия к БКМ является возможной причиной запоров у некоторых детей раннего возраста, однако по этому поводу продолжается дискуссия, и подход с элиминацией БКМ остается спорным [76, 87]. При искусственном вскармливании модификация состава смесей, в т. ч. и частичный гидролиз белка, может оказывать положительное влияние на характеристики стула, например консистенцию и частоту [88]. Подтверждения этому были получены в крупном многоцентровом исследовании L. Czerkies и соавт. [89], в котором оценивали переносимость смесей одного производителя на основе частично гидролизованного сывороточного белка и цельного молочного белка со схожим жировым и углеводным составом, без пробиотиков. В исследовании наблюдали за 400 младенцами на протяжении 4 мес. Показано, что мягкий стул в группе ЧГС был у 76–80% детей на протяжении 1–4 мес наблюдения по сравнению с 44–56% детей, получавших смесь с цельным БКМ соответственно (рис. 4).

Результаты исследований ЧГС у детей на искусственном вскармливании суммированы в систематическом обзоре Y. Vandenplas и соавт. [7]. В обзор включены как рандомизированные, так и наблюдательные исследования, которые подтверждают связь ЧГС с ускорением опорожнения желудка и благоприятным воздействием на частые функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у младенцев (колики, регургитация, функциональные запоры). Однако интерпретация опубликованных результатов ограничена из-за потенциальных вмешивающихся факторов, например дополнительных изменений состава сравниваемых смесей с обогащением пре- и пробиотиками, модификацией жирового состава и снижением содержания лактозы. В настоящее время сложно сделать однозначные выводы о дальнейших перспективах обязательного использования частичного гидролиза белков в смесях для искусственного вскармливания при функциональных расстройствах пищеварения у младенцев. Для этого

**Рис. 3.** Эффективность методов и средств лечения колики (адаптировано из [84])

**Fig. 3.** Efficacy of methods and treatment of infantile colic (adapted from [84])



**Примечание.** Для каждого метода/средства терапии эффективность оценивали по значению площади поверхности под кумулятивной кривой распределения (Surface Under the Cumulative Ranking Curve, SUCRA) [85]. Возможный диапазон значений — от 0 (неэффективно) до 100% (максимальная эффективность).

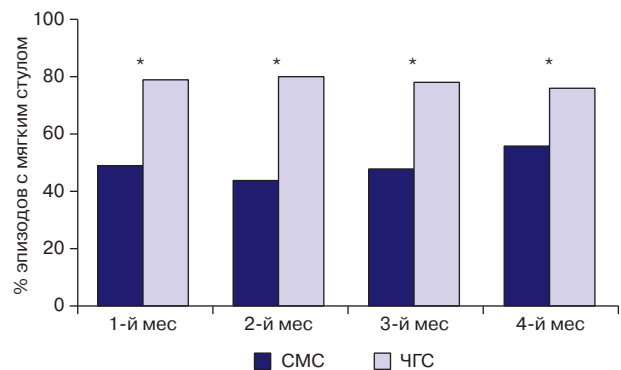
Источник: Gutierrez-Castrellon P. и соавт., 2017.

**Note.** The efficacy of every method/treatment was estimated according to the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) [85]. Potential range of values — from 0 (ineffective) to 100% (maximum efficiency).

Source: Gutierrez-Castrellon P. et al., 2017.

**Рис. 4.** Характеристики стула у детей, получающих смеси с цельным и частично гидролизованным белком (по данным из [88])

**Fig. 4.** Stool characteristics in children on formulas with whole and partially hydrolysed protein (according to the data from [88])



**Примечание.** СМС — стандартная молочная смесь (с цельным белком коровьего молока), ЧГС — смесь с частично гидролизованным сывороточным белком. \* Во всех случаях  $p < 0,001$ .

Источник: L.A. Czerkies и соавт., 2018.

**Note.** SIF (СМС) — standard infant formula (with whole cow milk protein), PHSPF (ЧГС) — partially hydrolysed serum protein formula. \* In all cases  $p < 0,001$ .

Source: L.A. Czerkies et al., 2018.

потребуется провести дополнительные хорошо спланированные исследования [7, 89]. Однако уже опубликованные данные позволяют говорить о том, что частично гидролизованные белки в составе детских молочных смесей могут оказаться эффективными в схеме диетологической коррекции функциональных расстройств пищеварения у детей первого года жизни, особенно в комплексе с пробиотиками (*L. reuteri* DSM 17938) с доказанной эффективностью в отношении поддержания пищеварительного комфорта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований последних десятилетий продемонстрировали влияние особенностей технологии производства ЧГС на снижение риска развития аллергии, обосновав необходимость подтверждения их профилактической эффективности в отдельных клинических исследованиях. Имеющиеся в настоящее время факты, доказывающие снижение риска развития атопического дерматита у детей, получающих отдельные ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью, позволили рекомендовать эти смеси в качестве продуктов первого выбора при переводе ребенка на искусственное вскармливание, что отражено в т. ч. и в российских рекомендациях. Однако современная практика использования ЧГС не ограничивается первичной профилактикой аллергии у детей из группы высокого риска. Благодаря тому, что ЧГС уже широко используют в диетологической коррекции функциональных расстройств пищеварения у детей первого года жизни, накоплено большое количество доказательств, подтверждающих эффективность подобного диетологического вмешательства. Новым и перспективным направлением является применение ЧГС с клинически доказанной профилактической эффективностью у детей с аллергией к БКМ на этапе расширения рациона с целью успешного формирования вторичной толерантности. Положительные результаты первых проведенных работ подтверждают обоснованность данного подхода в диетотерапии пищевой аллергии и важность продолжения клинических исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(2):423–437. doi: 10.1185/03007990903510317.
- Vandenplas Y, Alarcon P, Fleischer D, et al. Should Partial Hydrolysates Be Used as Starter Infant Formula? A Working Group Consensus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):22–35. doi: 10.1097/MPG.0000000000001014.
- Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014;66(1):22–33. doi:10.1016/j.ymeth.2013.08.005.
- Rueter K, Prescott SL, Palmer DJ. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(10):962–969; quiz 968–969. doi: 10.1111/jpc.12951.
- Monaci L, Tregoat V, van Hengel AJ, Anklam E. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review. *Eur Food Res Technol.* 2006;223(2):149–179. doi: 10.1007/S00217-005-0178-8.
- Jost R, Fritsche R, Pahud JJ. Reduction of milk protein allergenicity through processing. *Bibl Nutr Dieta.* 1991;(48):127–137. doi: 10.1159/000420043.
- Vandenplas Y, Latiff AHA, Fleischer DM, et al. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition.* 2019;57:268–274. doi: 10.1016/j.nut.2018.05.018.
- Bernard H, Creminon C, Yvon M, et al. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;115(3):235–244. doi: 10.1159/000023906.
- Ruiter B, Tregoat V, M'rabet L, et al. Characterization of T cell epitopes in alpha1-casein in cow's milk allergic, atopic and non-atopic children. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(3):303–310. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02436.x.
- Spuergin P, Mueller H, Walter M, et al. Allergenic epitopes of bovine a S1-casein recognized by human IgE and IgG. *Allergy.* 1996; 51(5):306–312. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04614.x.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании Нестле.

## FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle Russia LLC.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**С. Е. Украинцев, Е. Г. Макарова** являются сотрудниками ООО «Нестле Россия».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

**Sergey E. Ukraintsev, Evgeniia G. Makarova** are employees of Nestle Russia LLC.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Н. Б. Мигачёва**

<https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>

**Е. М. Мухаметова**

<https://orcid.org/0000-0002-1711-1693>

**Е. Г. Макарова**

<https://orcid.org/0000-0002-1082-8632>

**С. Е. Украинцев**

<https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

- Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29(7):997–1004. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00563.x.
- Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. *Clin Exp Immunol.* 2002;130(1):49–58. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.t01-1-01935.x.
- Han GD, Matsuno M, Ito S, et al. Meat allergy: investigation of potential allergenic proteins in beef. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000;64(9):1887–1895. doi: 10.1271/bbb.64.1887.
- Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodriguez-Perez R, et al. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):503–507. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00548.x.
- Anderson PJ, Brooks CL, Berliner LJ. Functional identification of calcium binding residues in bovine alpha-lactalbumin. *Biochemistry.* 1997;36(39):11648–11654. doi: 10.1021/bi9709598.
- Svensson M, Hakansson A, Mossberg AK, et al. Conversion of alpha-lactalbumin to a protein inducing apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(8):4221–4226. doi: 10.1073/pnas.97.8.4221.
- Permyakov EA, Berliner LJ. Alpha-Lactalbumin: structure and function. *FEBS Lett.* 2000;473(3):269–274. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01546-5.
- Maynard F, Jost R, Wal JM. Human IgE binding capacity of tryptic peptides from bovine alpha-lactalbumin. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;113(4):478–488. doi: 10.1159/000237625.
- Suutari TJ, Valkonen KH, Karttunen TJ, et al. IgE cross reactivity between reindeer and bovine milk beta-lactoglobulins in cow's milk allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2006; 16(5):296–302.
- Aymard P, Durand D, Nicolai T. The effect of temperature and ionic strength on the dimerisation of beta-lactoglobulin. *Int J Biol Macromol.* 1996;19(3):213–221. doi: 10.1016/0141-8130(96)01130-0.
- Adler-Nissen J. Determination of degree of hydrolysis of food protein hydrolysates by trinitrobenzenesulfonic acid. *J Agric Food Chem.* 1979;27(6):1256–1279. doi: 10.1021/jf60226a042.

22. El-Agamy EI. The challenge of cow milk protein allergy. *Small Rumin Res.* 2007;68(1–2):64–72. doi: 10.1016/j.smallrumres.2006.09.016.
23. Schmidt DG, Meijer RJ, Slangen CJ, van Beresteijn EC. Raising the pH of the pepsin-catalysed hydrolysis of bovine whey proteins increases the antigenicity of the hydrolysates. *Clin Exp Allergy.* 1995;25(10):1007–1017. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb00404.x.
24. Ehn B-M, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE-binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2004;52(5):1398–1403. doi: 10.1021/jf0304371.
25. Fritsche R. The role of immune tolerance in allergy prevention. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2005;56:1–9; discussion 9–14. doi: 10.1159/000086231.
26. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014;12(7):3760. doi: 10.2903/J.EFSA.2014.3760.
27. Salvatore S, Vandenplas Y. Hydrolyzed Proteins in Allergy. In: Bhatia J, Shamir R, Vandenplas Y, eds. Protein in Neonatal and Infant Nutrition: Recent Updates. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;86:11–27. doi: 10.1159/000442699.
28. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121(1):183–191. doi: 10.1542/peds.2007.3022.
29. Vandenplas Y, Bhatia J, Shamir R, et al. Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):549–552. doi: 10.1097/MPG.0000000000000318.
30. Tsaouri S, Douros K, Priftis KN. Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(1):16–26. doi: 10.2174/1871530314666140121144224.
31. Terracciano L, Isoardi P, Arrigoni S, et al. Use of hydrolysates in the treatment of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):86–90. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62130-8.
32. Pecquet S, Bovetto L, Maynard F, Fritsche R. Peptides obtained by tryptic hydrolysis of bovine beta-lactoglobulin induce specific oral tolerance in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(3):514–521. doi: 10.1067/mai.2000.103049.
33. Lozano-Ojalvo D, Berin C, Tordesillas L. Immune basis of allergic reactions to food. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1):1–14. doi: 10.18176/jiaci.0355.
34. Kumfer AM, Commins SP. Primary prevention of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(1):7. doi: 10.1007/s11882-019-0838-6.
35. Nowak-Wegrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of tolerance induction. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(Suppl 2):7–24. doi: 10.1159/000457915.
36. Rezende RM, Weiner HL. History and mechanisms of oral tolerance. *Semin Immunol.* 2017;30:3–11. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.004.
37. Смолкин Ю.С., Грищенко Е.А. Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 1) // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* — 2015. — Т. 43. — № 4. — С. 29–35. [Smolkin YS, Grishchenko EA. Modern ideas about the formation of oral tolerance. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2015;43(4):29–35. (In Russ).]
38. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol.* 2013;23(9):R389–R400. doi: 10.1016/j.cub.2013.02.043.
39. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(5):295–309. doi: 10.1038/nri.2016.36.
40. Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity.* 2011;34(2):237–246. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.016.
41. Torgerson TR, Linane A, Moes N, et al. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1705–1717. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.044.
42. Jaensson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med.* 2008;205(9):2139–2149. doi: 10.1084/jem.20080414.
43. Klebanoff CA, Spencer SP, Torabi-Parizi P, et al. Retinoic acid controls the homeostasis of precDC-derived splenic and intestinal dendritic cells. *J Exp Med.* 2013;210(10):1961–1976. doi: 10.1084/jem.20122508.
44. Tsuji NM, Kosaka A. Oral tolerance: intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T cells. *Trends Immunol.* 2008;29(11):532–540. doi: 10.1016/j.it.2008.09.002.
45. Украинцев С.Е. Профилактика аллергии: от иммунологии беременности до вскармливания детей первых месяцев жизни // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 604–609. [Ukrainsev SY. Prevention of Allergy: From Immunology of Pregnancy To Infant Feeding in the First Months of Life. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(6):604–609. (In Russ).] doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1658.
46. Wang Y, Allen KJ, Koplin JJ. Dietary intervention for preventing food allergy in children. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(6):704–710. doi: 10.1097/MOP.0000000000000552.
47. Grulee C, Sanford H. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr.* 1936;9(2):223–225. doi: 10.1016/S0022-3476(36)80058-4.
48. Lucas A, Brooke O, Morley R, et al. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study. *BMJ.* 1990;300(6728):837–840. doi: 10.1136/bmj.300.6728.837.
49. Gdalevich M, Mimouni D, David M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4):520–527. doi: 10.1067/mjd.2001.114741.
50. Von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):18–25. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.017.
51. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1565–1573. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.006.
52. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD003664. doi: 10.1002/14651858.CD003664.pub3.
53. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2017;26;10(1):27. doi: 10.1186/s40413-017-0158-z.
54. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas — the GINI Study. *Allergy.* 2016;71(2):210–219. doi: 10.1111/all.12790.
55. Spieldenner J, Belli D, Dupont C, et al. Partially hydrolysed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: comparative *pharmacoeconomic analyses.* *Ann Nutr Metab.* 2011;59(Suppl 1):44–52. doi: 10.1159/000334232.
56. Botteman MF, Bhanegaonkar AJ, Horodniceanu EG, et al. Economic value of using partially hydrolysed infant formula for risk reduction of atopic dermatitis in high-risk, not exclusively breastfed infants in Singapore. *Singapore Med J.* 2018;59(8):439–448. doi: 10.11622/smedj.2017113.
57. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Новик Г.А., Вишнева Е.А. Национальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. Краткий обзор документа // *Российский аллергологический журнал.* — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 55–65. [Namazova-Baranova LS, 2, Makarova SG, Novik GA, Vishneva EA. National practical guidelines for management of cow's milk protein allergy in infants and children. Brief overview. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal.* 2017;14(2):55–65. (In Russ).]
58. *Первичная профилактика аллергии у детей.* Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. — М.; 2010. [Pervichnaya profilaktika allergii u detei. Soglasitel'nyi dokument Assotsiatsii detskikh allergologov i immunologov Rossii. Moscow; 2010. (In Russ).]
59. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):805–812. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.060.

60. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012;161(3):482–487. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028.
61. Sackesen C, Altintas DU, Bingol A, et al. Current Trends in Tolerance Induction in Cow's Milk Allergy: From Passive to Proactive Strategies. *Front Pediatr*. 2019;7:372. doi: 10.3389/fped.2019.00372.
62. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(Suppl 21):1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
63. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients*. 2017;9(7):731. doi: 10.3390/nu9070731.
64. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642–672. doi: 10.1111/cea.12302.
65. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(3):363–374. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03948.x.
66. D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, et al. Cow's Milk Allergy: Immunomodulation by Dietary Intervention. *Nutrients*. 2019;11(6): 1399. doi: 10.3390/nu11061399.
67. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. 2013;163(3):771–777. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.008.
68. Kim AR, Kim HS, Nam ST, et al. Mesenteric IL-10-producing CD5+ regulatory B cells suppress cow's milk casein-induced allergic responses in mice. *Sci Rep*. 2016;6:19685. doi: 10.1038/srep19685.
69. Kiewiet MBG, Dekkers R, Gros M, et al. Toll-like receptor mediated activation is possibly involved in immunoregulating properties of cow's milk hydrolysates. *PLoS One*. 2017;12(6): e0178191. doi: 10.1371/journal.pone.0178191.
70. Inuo C, Tanaka K, Suzuki S, et al. Oral Immunotherapy Using Partially Hydrolyzed Formula for Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 177(3):259–268. doi: 10.1159/000490804.
71. Inuo C, Tanaka K, Nakajima Y, et al. Tolerability of partially and extensively hydrolyzed milk formulas in children with cow's milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(1):49–56. doi: 10.6133/apjcn.201903\_28(1).0008.
72. Astier C, Morisset M, Roitel O, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:250–256. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.053.
73. Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. *Nutrients*. 2019;11(7):1444. doi: 10.3390/nu11071444.
74. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, et al. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies [published correction appears in *Acta Paediatr*. 2016;105(8):984]. *Acta Paediatr*. 2016; 105(3):244–252. doi:10.1111/apa.13270.
75. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516–554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
76. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207–216. doi: 10.5223/pghn.2019.22.3.207.
77. Salvatore S, Abkari A, Cai W, et al. Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. *Acta Paediatr*. 2018;107(9):1512–1520. doi: 10.1111/apa.14378.
78. Salvatore S, Savino F, Singendonk M, et al. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition*. 2018; 49:51–56. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.010.
79. Vandenplas Y, Leluyer B, Cazaubiel M, et al. Double-blind comparative trial with two antiregurgitation formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(3):389–393. doi: 10.1097/MPG.0b013e318299993e.
80. Indrio F, Riezzo G, Giordano P, et al. Effect of a Partially Hydrolysed Whey Infant Formula Supplemented with Starch and Lactobacillus reuteri DSM 17938 on Regurgitation and Gastric Motility. *Nutrients*. 2017;9(11):1181. doi: 10.3390/nu9111181.
81. Gonzalez-Bermudez CA, Frontela-Saseta C, Lopez-Nicolas R, et al. Effect of adding different thickening agents on the viscosity properties and in vitro mineral availability of infant formula. *Food Chem*. 2014;159:5–11. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.02.168.
82. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics*. 2008;122(6):e1268–1277. doi: 10.1542/peds.2008-1900.
83. Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е. Минимальные расстройства пищеварения: когда проблемы есть, а лечить еще рано // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 247–256. [Makarova EG, Klepikova TV, Ukraintsev SE. Minimal Gastrointestinal Disorders in Infants: When It Is Too Early to Treat. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(4):247–256. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i4.2041.
84. Gutierrez-Castrellon P, Indrio F, Bolio-Galvis A, et al. Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(51):e9375. doi: 10.1097/MD.00000000000009375.
85. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2): 163–171. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.
86. Красавина Н.А., Кабанова Н.К., Перминова О.А. и др. Возможности диетологической коррекции сочетанных форм функциональных расстройств пищеварения у детей первого года жизни: результаты клинической апробации нового продукта в открытом сравнительном проспективном исследовании // *Вопросы детской диетологии*. — 2017. — Т. 15. — № 6. — С. 18–24. [Krasavina NA, Kabanova NK, Perminova OA, et al. The possibilities of dietetic management of mixed forms of functional digestive disorders in infants in their first year of life: results of clinical testing of a new product in an open comparative prospective study. *Voprosy detskoj dietologii*. 2017;15(6):18–24. (In Russ).] doi: 10.20953/1727-5784-2017-6-18-24.
87. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):265–281. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
88. Czerkies LA, Kineman BD, Cohen SS, et al. A Pooled Analysis of Growth and Tolerance of Infants Exclusively Fed Partially Hydrolyzed Whey or Intact Protein-Based Infant Formulas. *Int J Pediatr*. 2018; 2018:4969576. doi: 10.1155/2018/4969576.
89. Vandenplas Y, Munasir Z, Hegar B, et al. A perspective on partially hydrolyzed protein infant formula in nonexclusively breastfed infants. *Korean J Pediatr*. 2019;62(5):149–154. doi: 10.3345/kjp.2018.07276.