

DOI: 10.15690/pf.v15i3.1909

Т.В. Турти^{1, 2}, И.А. Беляева^{1, 2}, М.А. Сновская¹, О.Л. Лукоянова¹, Е.П. Зими́на¹,
Е.А. Бакович¹, З.Ф. Зокирова¹, М.Д. Митиш¹, Е.Г. Бокучава¹, А.Г. Селиванова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Место современных продуктов прикорма в критическом периоде формирования здоровья ребенка

Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом по организации и проведению научно-исследовательских работ и клинических исследований

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-45, e-mail: turti@nczd.ru

Статья поступила: 30.05.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Развитие современной медицины, результаты последних масштабных научных исследований в педиатрии приводят к убедительным выводам, что формирование здоровья человека начинается в антенатальном периоде онтогенеза и продолжается на протяжении раннего детского возраста. Широкое распространение получили идеи и последовавшие за ними научные исследования о влиянии питания первых тысячи дней жизни в программировании метаболизма и развитии некоторых хронических соматических болезней, таких как ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. Вместе с тем в этот же период жизни у детей групп риска по развитию аллергии при становлении иммунного ответа возможно программирование иммунных отклонений с преобладанием одной из субпопуляций — Th1 или Th2. Преобладание цитокинового профиля Th2 (гиперпродукция интерлейкинов 4, 5, 13 и др.) предполагает возможность стойкого формирования атопического статуса ребенка в дальнейшем. Следовательно, использование научных знаний о программировании состояния здоровья питанием в процессе раннего онтогенеза является важным инструментом в практической профилактической педиатрии.

Ключевые слова: новорожденный, младенец, дети, пищевая аллергия, высокий риск, профилактика, иммуногенность, прикорм.

(Для цитирования: Турти Т.В., Беляева И.А., Сновская М.А., Лукоянова О.Л., Зими́на Е.П., Бакович Е.А., Зокирова З.Ф., Митиш М.Д., Бокучава Е.Г., Селиванова А.Г. Место современных продуктов прикорма в критическом периоде формирования здоровья ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 270–275. doi: 10.15690/pf.v15i3.1909)

270

Tatyana V. Turti^{1, 2}, Irina A. Belyaeva^{1, 2}, Marina A. Snovskaya¹, Olga L. Lukoyanova¹, Elena P. Zimina¹,
Elena A. Bakovich¹, Zulfija F. Zokirova¹, Maria D. Mitish¹, Ekaterina G. Bokuchava¹, Anastasia G. Selivanova¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Implication of Modern Complementary Foods in Critical Period for Child Health Programming

The current development of medicine and the results of recent large-scale academic research in pediatrics provide the convincing conclusions that the formation of human health begins in the antenatal period of ontogenesis and continues throughout the infancy. The ideas and subsequent academic research on the influence of nutrition during the first thousand days of life on the programming of metabolism and the development of some chronic somatic diseases such as obesity, hypertension, coronary heart disease have become widespread. In addition, at the same period of life immune abnormalities with a predominance of one of the subpopulations, Th1 or Th2, can possibly form in children at risk of developing allergies when immune response is developing. The predominance of the Th2 cytokine profile (hyperproduction of interleukins 4, 5, 13, etc.) suggests the possibility of stable formation of the atopic status in a child afterwards. Consequently, the application of academic knowledge on the health status programming by nutrition during early ontogenesis is an important tool in preventive pediatric practice.

Key words: newborn, infant; food allergy; high risk; prevention; immunogenicity; complementary feeding.

(For citation: Turti Tatyana V., Belyaeva Irina A., Snovskaya Marina A., Lukoyanova Olga L., Zimina Elena P., Bakovich Elena A., Zokirova Zulfija F., Mitish Maria D., Bokuchava Ekaterina G., Selivanova Anastasia G. Implication of Modern Complementary Foods in Critical Period for Child Health Programming. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 270–275. doi: 10.15690/pf.v15i3.1909)

ВВЕДЕНИЕ

В 90-е годы прошлого столетия была высказана и получила широкое распространение гипотеза внутриутробного программирования Дэвида Баркера (David J. Barker). Ученый, анализируя статистику состояния здоровья и причин смерти более 10 000 человек, родившихся в 1911 г., обнаружил некоторую закономерность: люди, имевшие низкую массу тела при рождении, в зрелом возрасте чаще умирали от болезней сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь [1]. Дальнейшие эпидемиологические наблюдения Д. Баркера показали, что недостаточное питание беременной женщины обуславливает изменения структуры развивающегося организма и обмена веществ, которые во взрослом возрасте приводят к повышенному риску развития метаболического синдрома, ожирения, диабета 2-го типа, болезней сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Новый важный этап в изучении влияния питания на состояние здоровья детей начался с доклада исполнительного директора ЮНИСЕВ (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) Энтони Лейка «1000 дней жизни ребенка оказывают влияние на всю его дальнейшую жизнь. Улучшение положения дел в области питания детей в целях построения справедливого мира», прозвучавшего в 2013 г. В докладе особое внимание уделялось питанию беременной женщины с обеспечением рациона, сбалансированного по нутриентам, энергии, физиологическим потребностям в фолиевой кислоте, железе. Особый акцент был сделан на необходимости обеспечения ребенка грудным молоком с первого часа после рождения и минимум до 6 мес жизни. Также была подчеркнута необходимость своевременного введения продуктов прикорма, отвечающих необходимым современным требованиям [4].

В настоящее время известно, что количественные и качественные особенности питания беременной женщины, вид вскармливания и диетический рацион ребенка первых двух лет жизни могут приводить к изменениям метаболизма и эндокринного статуса в дальнейшем [5]. Кроме того, характер вскармливания новорожденного и младенца в период введения продуктов прикорма вне «окна толерантности» могут существенно увеличивать антигенную сенсibilизирующую нагрузку на ребенка и влиять на последующие отклонения иммунного ответа по Th1/Th2 пути, увеличивая риск формирования атопического статуса, особенно у детей из группы риска [6, 7].

Первая 1000 дней жизни (период от зачатия до 2 лет жизни включительно), определяет формирование состояния здоровья в целом и имеет в структуре критические этапы — перинатальный, поздний неонатальный периоды и период введения продуктов прикорма.

Таким образом, несбалансированное питание в указанные периоды может представлять угрозу развития хронических болезней в последующей жизни, в частности ожирения, сердечно-сосудистой патологии, аллергических болезней, нарушения когнитивного развития. В свою очередь, сбалансированное, соответствующее физиологическим потребностям ребенка питание поможет предупредить развитие многих хронических соматических болезней.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Результаты современных научных исследований показали, что в антенатальном периоде развития ребен-

ка питание женщины является одним из основных факторов окружающей среды, который изменяет экспрессию генома будущего ребенка путем метилирования ДНК и модификации гистона и создает условия для последующего фетального программирования. Произшедшие при этом метаболические и эндокринные изменения могут носить устойчивый характер и иметь пролонгированное действие во взрослой жизни [8].

Неправильное (дефицитное) питание беременной женщины приводит к недостаточности питания и задержке внутриутробного развития и во многом определяет состояние здоровья ребенка после рождения. Следует учесть, что проблема эта чрезвычайно распространена. В 2010 г. было закончено масштабное научное исследование, проведенное в 137 странах мира со средним и низким уровнем дохода. Согласно полученным результатам, ~32,4 млн рожденных младенцев, или 27% всех живорожденных, по классификации задержки внутриутробного развития соответствовали термину «маловесный для гестационного возраста», причем 10,6 млн детей родились доношенными, но с низкой массой тела при рождении [9]. В работе U. Nurmatov и соавт. [10] показано, что дефицит питательных веществ, селена, цинка, витаминов А, С, D, E, а также низкое потребление фруктов и овощей детьми могут способствовать развитию в последующем астмы и аллергических расстройств. Полученные результаты многоцентровых масштабных исследований указывают на возможность моделирования здоровья человека, начиная с внутриутробного периода жизни.

Таким образом, с учетом рекомендаций Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, данных по рационам беременных и кормящих женщин Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи [11, 12], а также собственного клинического опыта для программирования здоровья ребенка беременной и кормящей женщине целесообразно использовать рекомендованный рацион питания [12]. Если ребенок находится в группе риска по развитию аллергии (мать страдает аллергической болезнью, новорожденный ребенок имеет первичные проявления аллергии), рекомендовано использовать указанный рацион с некоторыми ограничениями (не изменяющими его ценности по нутриентам и энергии) в отношении продуктов, обладающих высоким сенсibilизирующим потенциалом (табл. 1, 2).

ИНТРАНАТАЛЬНЫЙ И НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ

Давно известна роль механизмов, участвующих в развитии иммунологической толерантности организма матери по отношению к генетически чужеродному плоду, которая достигается преобладанием субпопуляции лимфоцитов Th2 типа (с соответствующим «проаллергическим» цитокиновым профилем) над Th1 [13, 14]. При физиологическом течении родов происходит инверсия иммунного ответа эффекторных клеток CD4+ с формированием баланса Th1/Th2 и развитием иммунологической толерантности [15]. В этом физиологическом процессе большое значение играет микробиота кишечника, состав которой зависит от типа родоразрешения (вагинальные роды или кесарево сечение) и вида вскармливания (естественное или искусственное) [15–17]. Для детей с наследственной предрасположенностью к аллергии при мультифакториальном воздействии существенных факторов риска, таких как

Таблица 1. Рекомендуемый среднесуточный набор продуктов питания для беременных и кормящих женщин из группы риска развития аллергического заболевания у ребенка (г, мл/нетто) [12]

Table 1. Recommended daily average food intake for pregnant and lactating women at risk of allergic disease in a child (g, ml/net) [12]

Продукты	Среднесуточный набор продуктов питания	
	Для беременных женщин	Для кормящих женщин
Хлеб пшеничный	120	150
Хлеб ржаной	100	100
Мука пшеничная	20	20
Крупы	60	70
Макаронные изделия	20	25
Картофель	150	150
Овощи с негрубой клетчаткой и зелень	400	320
Фрукты свежие	200	200
Фрукты сухие	20	20
Соки фруктовые	200	-
Сахар	50	50
Кондитерские изделия	20	20
Мясо, говядина	81	81
Птица (цыплята бройлерные)	53	57,5
Рыба (филе)	42	42
Молоко коровье, жирн. 2,5–3,2%	278	278
Кефир и другие кисломолочные продукты, жирн. 2,5–3,2%	200	200
Творог, жирн. 5–9%	50	50
Сметана, жирн. 10–15%	15	15
Масло сливочное	25	25
Масло растительное	15	15
Яйцо диетическое	1/2 шт	1/2 шт
Сыр твердый	15	15
Чай	1	1
Соль йодированная пищевая	5	5
<i>Химический состав рационов</i>		
Белки, г	112	114
Жиры, г	97	95
Углеводы, г	352	353
Энергетическая ценность, ккал	2773	2759

Таблица 2. Некоторые ограничения для беременных женщин, кормящих матерей, страдающих аллергией, при наличии у их младенцев первичных проявлений аллергии [8]

Table 2. Some restrictions for pregnant women, nursing mothers with allergies if their babies have primary manifestations of allergies [8]

Исключаются	Разрешаются
Высокоаллергенные продукты: икра, морепродукты (раки, крабы, креветки, крабовые палочки, консервы), грибы, орехи, мед, шоколад, кофе, какао	Кисломолочные продукты (Био Баланс, кефир, бифидок, ацидофилин, йогурты без фруктовых добавок, простокваша, ряженка)
Сливки, кисломолочные продукты с ароматизаторами и фруктовыми наполнителями, глазированные сырки	Крупы (гречневая, кукурузная, рисовая, овсяная и др.)
Тропические плоды, клубника, малина	Овощи и фрукты (яблоки, груши, кабачки, патиссоны; цветная, брюссельская, белокачанная капуста; брокколи, картофель и др.)
Продукты, содержащие искусственные ароматизаторы, красители, улучшители вкуса	Супы вегетарианские
Женщинам, страдающим аллергической болезнью, если их дети страдают пищевой аллергией на белок коровьего молока, рекомендовано исключение молочных продуктов	Мясо: нежирные сорта говядины, свинины, филе индейки, цыплят в отварном и тушеном виде, в виде паровых котлет
	Хлеб пшеничный, ржаной, пшенично-ржаной
	Напитки: чай, компоты

роды путем кесарева сечения, позднее прикладывание к груди, алиментарные предпочтения кормящей матери, страдающей аллергической болезнью (потребление высокоаллергенных продуктов [18]), введение смеси на основе цельного белка коровьего молока в neonatalном возрасте и др., велика опасность дисбаланса в сторону Th2 субпопуляций лимфоцитов и, как следствие, формирования атопического статуса (преобладание гуморальных реакций с выработкой иммуноглобулинов класса E, IgE).

Одним из важнейших факторов риска формирования ранней сенсibilизации является характер вскармливания новорожденного ребенка. Пик заболеваемости аллергией к белкам коровьего молока приходится на первый год жизни и составляет 2–3% среди грудных детей [19]. При раннем введении молочных смесей новорожденным детям симптомы аллергии к белкам коровьего молока нередко развиваются в течение первого месяца жизни. Так, в условиях реальной клинической практики получены данные, что назначение новорожденному ребенку молочной смеси приводит к достоверному увеличению уровня специфических IgE антител к бета-лактоглобулину в сыворотке крови по сравнению с грудным вскармливанием, что может являться началом формирования атопического статуса [8]. В то же время, по данным разных авторов, у небольшого процента младенцев, находящихся на естественном вскармливании, также встречается пищевая аллергия [20, 21].

В первый год жизни аллергия чаще всего дебютирует как пищевая. Имея в основе IgE-опосредованные и/или не-IgE-опосредованные иммунные реакции, у ребенка первого года жизни могут развиваться различные болезни, например дерматит, вызванный пищей (L27.2), аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит (K52.2), другие атопические дерматиты (L20.8).

Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN), Российская ассоциация клинических аллергологов и иммунологов, Союз педиатров России при развитии аллергии к белкам коровьего молока у детей, находящихся на искусственном вскармливании, рекомендуют длительную — до 6–12–18 мес жизни — элиминационную диету с назначением смесей на основе полного гидролизата белка, аминокислотных смесей [19, 21, 22].

ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА

Дети грудного возраста знакомятся с большим спектром различных антигенов, при этом пищевые антигены играют значительную роль в процессе сенсibilизации. Именно поэтому период введения продуктов прикорма детям может стать поворотным для развития аллергической болезни. Анализ распространенности кожных симптомов аллергии среди детей первого года жизни в 1–3, 4–6, 7–9 и 10–12 мес жизни показал, что статистически значимо чаще проявления отмечались у детей с отягощенным аллергоанамнезом в 4–6 мес. Уровень общего IgE у этих детей был достоверно выше в 7–9 мес жизни [8].

Для понимания этапов формирования аллергической болезни важны также сроки и причины появления гиперреактивности бронхов. Клиническое наблюдение с использованием метода флоуметрии спокойного дыхания в состоянии естественного сна (Tidal breathing

analyses) у детей первого года жизни показало снижение ключевых показателей внешнего дыхания, в частности времени пиковой скорости от полного времени выдоха (tPTEF%tE) менее 20%, времени пиковой скорости выдоха (tPTEF) и пикового объема выдоха в % от полного объема выдоха (VPEF%VE) у детей 7–9 мес жизни с кожными симптомами аллергии при атопическом дерматите и/или пищевой аллергии различной степени тяжести [23].

Полученные в условиях реальной клинической практики данные согласуются с результатами систематического обзора и метаанализа 15 оригинальных статей, представляющих тринадцать когорт. Метаанализ продемонстрировал, что пищевая сенсibilизация в раннем детском возрасте связана с повышенным риском развития стридора/астмы (отношение шансов 2,9; 95% доверительный интервал 2,0–4,0), экземы (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,7–4,4) и аллергического ринита (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,9–4,9) в более старшем возрасте (с 4 до 8 лет). Был сделан вывод, что пищевая сенсibilизация в первые 2 года жизни позволяет выявить детей с высоким риском развития аллергических болезней в последующем, что обосновывает проведение превентивных мер и необходимость дальнейших исследований [24].

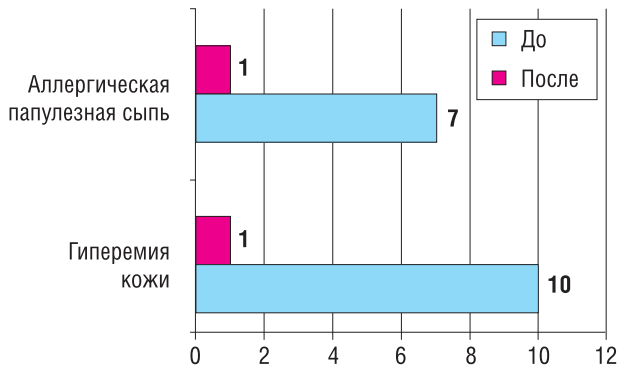
Таким образом, важным представляется определение предупредительных мер, таких как время введения продуктов прикорма, сенсibilизирующий потенциал продуктов прикорма, виды продуктов прикорма. В последние годы активно изучаются процессы формирования пищевой толерантности. Толерантность предполагает развитие устойчивости к пище при купировании симптомов пищевой аллергии в результате проводимой терапии или ее естественном «перерастании» [25]. В настоящее время определено окно толерантности. Так, опираясь на международный и собственный опыт, Г. Новик в своей статье пишет: «Существует неустойчивый баланс между необходимостью исключения белков, чтобы предотвратить раннюю сенсibilизацию, и их введением для формирования оральной толерантности. Толерантность к пищевым аллергенам, как представляется, обусловлена регулярным ранним поступлением белков во время т.н. критического окна развития. Этот временной отрезок благоприятного (с точки зрения формирования толерантности) введения прикормов с минимальным риском развития аллергии был разработан и утвержден отдельным экспертным комитетом и находится между 4-м и 6-м месяцем жизни ребенка» [25]. Имеются зарубежные рекомендации, допускающие введение потенциально аллергенных продуктов прикорма детям с пищевой аллергией в возрасте 4–6 мес жизни [26, 27]. В то же время для ребенка из группы риска по развитию аллергической болезни очевидно, что от выбора продуктов прикорма зависит, произойдут ли у него формирование толерантности или срыв адаптационных процессов и окончательное становление аллергического/атопического статуса.

К продуктам с высоким сенсibilизирующим потенциалом относятся белки коровьего молока, куриное яйцо, соя, арахис, пшеница, орехи, морепродукты, рыба [28]. К ним можно отнести молоко других млекопитающих (козье, овечье и др.), белки которого выступают и как самостоятельный аллерген, так и вызывают перекрестные реакции у детей с сенсibilизацией к белкам коровьего молока [21].

Результаты клинических наблюдений детей первого года жизни с положительной пробой на наличие атопии (Фадиа топ инфант, метод ImmunoCap,

Рис. 1. Частота кожных аллергических проявлений (абс.) у наблюдаемых детей при введении отечественной линейки продуктов прикорма, n=40

Fig. 1. The frequency of skin allergic manifestations (abs.) in observed children when the national line of complementary foods was administered, n=40



определяющий комплекс специфических IgE к основным пищевым и ингаляционным аллергенам) с последующим определением у них уровня содержания специфических IgE в сыворотке крови к предполагаемым аллергенам, проведенных в НИИЦ здоровья детей, подтвердили высокий сенсibilизирующий потенциал для коровьего, козьего молока и куриного яйца для младенцев с отягощенным/неотягощенным аллергологическим анамнезом.

Результаты многочисленных зарубежных и отечественных научных исследований, проведенных в период раннего онтогенеза, а также данные, полученные в условиях реальной клинической практики, вновь подтверждают, что детям из группы риска по развитию аллергии, с первичными проявлениями аллергии для реализации дальнейшего программирования здоровья с помощью питания необходимы продукты прикорма с определенными характеристиками [21, 29]:

- не должны обладать высоким сенсibilизирующим потенциалом;
- консистенция, гомогенность должны соответствовать физиологическим особенностям возраста ребенка;
- должны производиться из натурального, экологически чистого сырья;

- не иметь в составе генетически модифицированных ингредиентов, красителей, ароматизаторов, консервантов, загустителей, сахара.

Всем перечисленным требованиям к продуктам прикорма отвечает российская продукция торговой марки «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС»). С 2014 г. был проведен ряд научно-исследовательских работ по оценке клинической эффективности и безопасности линейки детского питания, в которых совокупно участвовало 290 детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней и/или первичными легкими проявлениями аллергии. Изучаемые продукты (цветная капуста, кабачок, брокколи, тыква, греча, рис, индейка, кролик, яблоко, груша, слива) вводились в рацион детей по стандартной схеме на протяжении окна толерантности в 4–6 мес жизни. В результате клинического наблюдения и иммунологического исследования с определением уровня специфических IgE в сыворотке крови (ImmunoCap) в динамике получены показатели низкой аллергенности (рис. 1) и сенсibilизирующего потенциала (рис. 2) изучаемых продуктов прикорма [30–32]. Отечественная линейка продуктов детского питания обеспечивает адекватное физическое развитие детей, о чем свидетельствует нормальная прибавка массы и длины тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль обеспечения сбалансированного, адекватного физиологическим потребностям питания на протяжении критического периода развития (первые 1000 дней жизни) может программировать здоровье, однако необходимы дальнейшие научные исследования.

Особое место в периоде раннего онтогенеза, с позиций программирования питанием, занимает время введения продуктов прикорма. Для формирования толерантности наиболее благоприятными являются 4–6-й мес жизни.

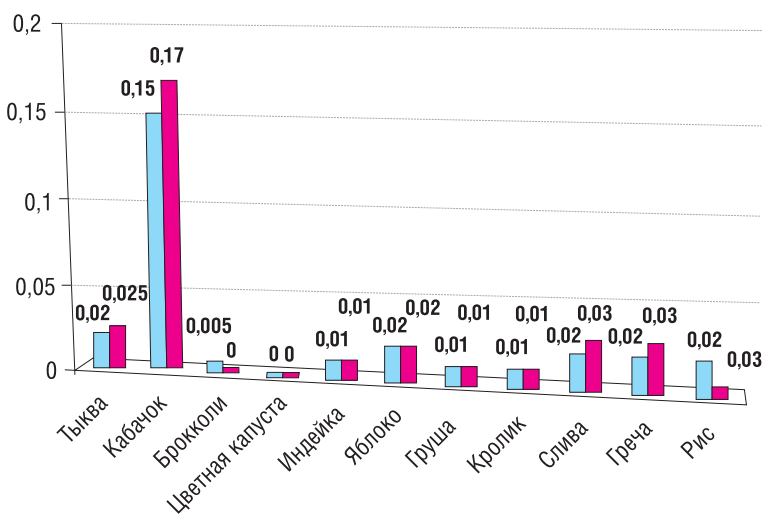
В качестве прикорма для детей группы риска по развитию аллергии целесообразно рекомендовать монопродукты, произведенные из чистого экологического сырья, обладающие низким сенсibilизирующим потенциалом, не содержащие консервантов, ароматизаторов, красителей, ГМО, загустителей и сахара.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке компании АО «ПРОГРЕСС».

Рис. 2. Уровень специфических IgE (кЕ/л) у наблюдаемых детей при введении отечественной линейки продуктов прикорма, n=40

Fig. 2. The level of specific IgE (кЕ/l) in observed children when the national line of complementary foods was administered, n=40



КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т.В. Турти, Е.Г. Бокучава сотрудничают с АО «ПРОГРЕСС».

И.А. Беляева сотрудничает с компанией «Пфайзер Инновации».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ORCID

Т.В. Турти

<http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

И.А. Беляева

<http://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.Г. Бокучава

<http://orcid.org/0000-0001-7351-2056>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577–580. doi: 10.1016/S0140-6736(89)90710-1.
2. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938–941. doi: 10.1016/0140-6736(93)91224-A.
3. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
4. https://www.unicef.org/tajikistan/Op-Ed_in_support_of_UNICEF_global_nutrition_report_adopted_TJK_facts_RUS.pdf.
5. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir*. 2017;39(2):157. doi: 10.4081/pmc.2017.157.
6. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr*. 1999;134(1):27–32. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70368-9.
7. Турти Т.В. Научное обоснование дифференциальных подходов к профилактике аллергии у детей раннего возраста: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М.; 2012. — 53 с. [Turti TV. *Nauchnoe obosnovanie differentsial'nykh podkhodov k profilaktike allergii u detei rannego vozrasta*. [dissertation abstract] Moscow; 2012. 53 p. (In Russ).]
8. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr*. 2004;134(9):2169–2172. doi: 10.1093/jn/134.9.2169.
9. Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e26–36. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70006-8.
10. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):724–733. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.001.
11. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.; 2009. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v rossiiskoi federatsii. Moscow; 2009. (In Russ).]
12. Рекомендательные нормы лечебного питания (среднесуточные наборы основных пищевых продуктов) для беременных и кормящих женщин в родильных домах (отделениях) и детей различных возрастных групп в детских больницах (отделениях) Российской Федерации. Методические рекомендации. — М.; 2017. [Rekomenduemye normy lechebnogo pitaniya (srednesutochnye nabory osnovnykh pishchevykh produktov) dlya beremennykh i kormyashchikh zhenshchin v rodil'nykh domakh (otdeleniyakh) i detei razlichnykh vozrastnykh grupp v detskikh bol'nitsakh (otdeleniyakh) Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii. (In Russ).] Доступно по: http://cmiac.ru/wp-content/uploads/2017/04/letter_pril1.pdf. Ссылка активна на 23.04.2018.
13. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601–610. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
14. Макаров А.И., Буянова С.Н., Иванова О.Г., Линник А.П. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2012. — Т.12. — №5 — С. 10–16. [Makarkov AI, Buianova SN, Ivanova OG, Linnik AP. The specific features of T-cell immunoregulation in miscarriage: paradigm evolution. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(5):10–16. (In Russ).]
15. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №3 — С. 21–29. [Makarova SG, Boldyreva MN, Lavrova TE, Petrovskaya MI. Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergy. Current state of a problem. *Current pediatrics*. 2014;13(3):21–29. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1024.
16. Miniello VL, Colasanto A, Cristofori F, et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):88–96. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.022.
17. Muir AB, Benitez AJ, Dods K, et al. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy*. 2016;71(9):1256–1263. doi: 10.1111/all.12943.
18. Kramer MS, Kakuma R. Cochrane in context: maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health*. 2014;9(2):447–483. doi: 10.1002/ebch.1972.
19. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
20. De Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, et al. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr*. 1997;86(10):1042–1046. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14803.x.
21. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под общей ред. А.А. Баранова, Р.М. Хайтова. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 492 с. [Allergologiya i immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Ed by A.A. Baranov, R.M. Haitov. Moscow: Pediatr"; 2018. 492 p. (In Russ).]
22. Osborn D, Sinn J. The Cochrane Library and dietary prevention of allergic disease and food hypersensitivity in children: an umbrella. *Evid Based Child Health*. 2007;2(2):541–552. doi: 10.1002/ebch.153.
23. Турти Т.В., Алтунин В.В., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. Оценка показателей функции внешнего дыхания в дебюте аллергических заболеваний у детей первого года жизни // *Российский педиатрический журнал*. — 2011. — №4 — С. 33–37. [Turti TV, Altunin VV, Namazova-Baranova LS, Kozhevnikova OV. Estimation of the parameters of external respiration function at the onset of allergic diseases in babies during the first year of life. *Russian journal of pediatrics*. 2011;(4):33–37. (In Russ).]
24. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016;71(1):77–89. doi: 10.1111/all.12784.
25. Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т.14. — №1 — С. 70–77. [Novik GA. Strategy of food tolerance development in children with food allergy. *Current pediatrics*. 2015;14(1):70–77. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1265.
26. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary

- of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(1):17–27. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.033.
27. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69(5):590–601. doi: 10.1111/all.12398.
28. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
29. de Silva D, Geromi M, Halken S, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy.* 2014;69(5):581–589. doi: 10.1111/all.12334
30. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Диетологические возможности профилактики атопии у детей в период введения прикорма // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012 — Т.11. — №4 — С. 38–46. [Turti TV, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, et al. The possibilities of diet prophylaxis of atopy in children at the period of additional feeding introduction. *Current pediatrics.* 2012;11(4):38-46. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i4.357.
31. Турти Т.В., Макарова С.Г., Зимина Е.П. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма // *Вопросы современной педиатрии.* — 2014 — Т.13. — №6 — С. 52–56. [Turti TV, Makarova SG, Zimina YP. Allergy prevention in children during the introduction of complementary feeding products. *Current pediatrics.* 2014;13(6):52-56. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1202.
32. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А., и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016 — Т.15. — №2 — С. 154–160. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Snovskaya MA, et al. Assessment of tolerability and safety of monocomponent complementary food products in the diet of infants with risk for allergic diseases. *Current pediatrics.* 2016;15(2):154-160. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1533.