

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, С.Г. Макарова¹, А.А. Алексеева¹¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Введение прикорма и пищевая аллергия: новые исследования и современные клинические рекомендации

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями кожи НИИ педиатрии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 02.06.2017 г., принята к печати: 26.06.2017 г.

196

Статья посвящена проблемам введения прикорма и диетотерапии у детей с пищевой аллергией. Пищевая сенсibilизация, как правило, является начальным звеном проявлений аллергии, представляет собой первый шаг так называемого атопического марша, вслед за которым могут развиваться более тяжелые, в том числе респираторные, проявления. Учитывая тот факт, что аллергические заболевания в настоящее время — одна из самых распространенных патологий с тенденцией к росту, актуален правильный выбор продуктов и своевременность введения прикорма, особенно детям с отягощенной наследственностью по аллергии. Данные продукты должны быть максимально безопасны, не вызывать сенсibilизации и одновременно обеспечивать ребенка необходимыми для его возраста макро- и микронутриентами. В публикации представлен обзор самых актуальных исследований, проведенных в этом направлении, а также современный подход, основанный на доказательной медицине, представленный в разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России» клинических рекомендациях по пищевой аллергии у детей.

Ключевые слова: пищевая аллергия, IgE-опосредованные реакции, не-IgE-опосредованные реакции, сенсibilизация, пищевые аллергены, прикорм, пищевая толерантность.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Макарова С.Г., Алексеева А.А. Введение прикорма и пищевая аллергия: новые исследования и современные клинические рекомендации. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (3): 196–201. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1729)

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Liliia R. Selimzianova^{1, 3}, Svetlana G. Makarova¹, Anna A. Alekseeva¹

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

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Introduction of Complementary Foods and Food Allergies: New Studies and Modern Clinical Guidelines

The article is devoted to the issues of introducing complementary foods as prevention of atopy and diet therapy in children with food allergy. Food sensitization, as a rule, is the initial link of allergy manifestations. It represents the first step of the so-called atopic march, followed by possible development of more severe, including respiratory, manifestations. Considering the fact that allergic diseases are currently one of the most common pathologies with a growing tendency, the correct choice of foods and the timely introduction of complementary foods are relevant, especially for children with hereditary tainted allergies. These products should be as safe as possible, should not cause sensitization and at the same time should provide the child with the necessary macro- and micronutrients. The publication provides an overview of the most relevant studies conducted in this field as well as a modern approach based on evidence-based medicine and presented in the clinical guidelines on food allergy in children developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia».

Key words: food allergy, IgE-mediated reactions, non-IgE-mediated reactions, sensitization, food allergens, complementary foods, food tolerance.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Selimzianova Liliia R., Makarova Svetlana G., Alekseeva Anna A. Introduction of Complementary Foods and Food Allergies: New Studies and Modern Clinical Guidelines. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (3): 196–201. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1729)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Введение продуктов прикорма — несомненно, один из самых актуальных вопросов для педиатров, диетологов и аллергологов. Грамотный подход к выбору времени включения разных продуктов в рацион ребенка, их объему и качеству может оказать существенную помощь как в профилактике развития сенсибилизации, так и при лечении пищевой аллергии. Для того чтобы полностью использовать потенциальные возможности прикорма, специалист должен знать принципиальные аспекты введения новых продуктов в рацион разных групп детей, в том числе с высоким риском развития пищевой аллергии.

Полноценное сбалансированное питание — один из основополагающих факторов здоровья. Важнейшим периодом в отношении обеспеченности нутриентами является первый год жизни ребенка. Известно, что питание детей до 1 года наряду с прочими внешними воздействиями является эпигенетическим фактором, определяющим возможные варианты реализации заложенной генетически информации [1, 2].

В настоящее время очевидно, что в первые 12 мес жизни питание оказывает влияние на формирование метаболизма, что может выражаться увеличением или снижением риска развития целой группы распространенных хронических заболеваний, например ожирения, аллергии, метаболического синдрома, остеопороза [1–3]. Немаловажную роль играет правильное питание в становлении иммунитета: грудное молоко, адаптированные смеси и продукты прикорма с про- и пребиотиками, в том числе с пищевыми волокнами, способствуют адекватному формированию и поддержанию кишечной микробиоты, которая в свою очередь стимулирует активацию механизмов врожденного иммунитета, а также участвует в корректном становлении приобретенного иммунного ответа [1]. Существенное влияние на иммунные функции также оказывает обеспеченность организма ребенка витаминами и минеральными веществами. Для формирования адекватных защитных механизмов ребенок должен получать необходимое количество основных витаминов, главным образом А, Е, С, D, В₉, В₆, а также ключевые минеральные вещества, такие как селен, медь, цинк, магний, фтор, марганец, молибден [3]. Достаточная витаминно-минеральная обеспеченность ребенка на первом году жизни, как и в антенатальном периоде, может служить одним из факторов профилактики иммунологических нарушений, которые могут обусловить развитие аллергических заболеваний [4].

Несомненно, что наилучшим основным продуктом для младенца является грудное молоко. При этом уже на первом году жизни необходимо введение прикорма. К возрасту 6 мес грудное молоко покрывает потребности ребенка в протеинах, ряде витаминов и микроэлементов лишь у здоровых, родившихся в срок детей при условии, что диета их матерей сбалансирована и полноценна [1, 5]. Многими авторами доказано, что при длительном грудном вскармливании повышается риск развития дефицита энергетической составляющей питания, железа, цинка [6, 7]. Согласно имеющимся российским данным, у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании до 6 мес жизни, уже к 9 мес имеются признаки нарушений факти-

ческого и химического состава рациона, а также скрытый дефицит железа либо железодефицитная анемия [8].

Дискуссия о рациональных сроках введения прикорма, а также о конкретных его видах продолжается до настоящего времени. На основании имеющихся на сегодня данных доказательной медицины большинство диетологов признают понятие «критического окна» для формирования пищевой толерантности, которое приходится на возрастной интервал от 4 до 6 мес жизни. При условии физической готовности ребенка к приему более густой пищи указанный период признан оптимальным для введения прикорма в рацион ребенка [1, 9].

Принципы введения прикорма детям с уже возникшей пищевой сенсибилизацией и проявлениями аллергии или с отягощенной наследственностью по атопии вызывают особый интерес.

Насколько же велика вероятность индукции пищевой толерантности и профилактики развития IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей путем оптимизации сроков введения прикорма с учетом индивидуального подбора оптимальных качественных продуктов?

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Для разработки стратегии превентивных диетологических вмешательств необходимо понимание механизмов развития пищевой аллергии. Немаловажное значение в этом вопросе принадлежит генетическим факторам. Однако, учитывая устойчивую тенденцию к росту заболеваемости данной формой патологии, можно предполагать наличие других механизмов, способствующих извращению иммунного ответа на пищевые продукты. В последнее время придается все большее значение эпигенетическим факторам, например возможному воздействию факторов окружающей среды [10]. Существует «гигиеническая» гипотеза, согласно которой вероятность развития аллергии уменьшается при естественных родах (физиологическая контаминация микрофлорой). Положительную превентивную роль, по некоторым данным, могут оказать наличие в доме животных и даже очередность рождения (младшие дети имеют более высокую нагрузку болезнетворными микроорганизмами по сравнению со старшими, что может способствовать формированию противoinфекционного иммунитета и снижать вероятность развития аллергии) [11–15]. Гипотеза о профилактической роли витамина D предполагает, что снижение обеспеченности им организма ребенка повышает риск развития у него пищевой аллергии [16, 17]. Существуют данные о возможной ассоциации сниженной биодоступности сывороточного кальцидиола (25-гидроксивитамин D₃; 25(OH)D₃), обусловленной генетическим полиморфизмом, определяющим метаболизм витамина D, с повышенным риском развития пищевой аллергии [18]. Однако подтверждений справедливости данной гипотезы пока недостаточно.

Имеются исследования, результаты которых показали, что формированию ранней сенсибилизации к аллергенам, в том числе пищевым, способствует их прямой контакт с поврежденным кожным покровом. Одним из механизмов реализации данного эффекта может быть

генетический дефект структурного белка кожи филаггрина — важнейшего звена барьерной функции эпидермиса [19–21]. Возможность трансэпидермальной сенсibilизации показана в исследованиях, изучавших формирование пищевой аллергии на арахис при использовании средств по уходу за кожей, содержащих его компоненты [22]. Кроме того, есть доказательства развития сенсibilизации к белкам куриного яйца в младенческом возрасте при имевшем ранее контакте данного продукта с поврежденным эпидермисом [23]. При этом, по данным некоторых авторов, более широкий и разнообразный пищевой рацион на первом году жизни ассоциирован с низким риском развития аллергических заболеваний в дальнейшем: у таких детей отмечена более высокая экспрессия маркеров Т-регуляторных клеток [24].

Анализ объединенных данных, опубликованный в 2016 г., посвящен оценке корреляции приема в пищу рыбы матерями во время беременности и позднее — детьми с развитием пищевой аллергии в дальнейшем [25]. Были проанализированы одно рандомизированное контролируемое исследование и 17 публикаций, объединивших результаты 13 проспективных когортных исследований. Авторами была выдвинута гипотеза, что воздействие длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот может иметь протективный эффект по отношению к развитию сенсibilизации и аллергических заболеваний. Продemonстрировано уменьшение риска возникновения атопического дерматита и аллергического ринита при включении рыбы в питание детей в возрасте до 1 года. При этом прием в пищу рыбы беременными женщинами не оказывал значимого влияния на формирование сенсibilизации и развитие таких состояний и заболеваний, как пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит, свистящие хрипы у детей младшего возраста. Однако авторы отметили наличие ограничений и высокий риск систематических ошибок в проанализированных материалах, в частности значимую гетерогенность оценок результатов в исследованиях, использование различных типов опросников, риск «дозозависимого» эффекта и т.д. Несомненно, что для подтверждения возможного профилактического эффекта раннего введения рыбы в рацион ребенка необходимы новые исследования более высокого качества [25].

Особого внимания заслуживают недавно опубликованные результаты исследования о переносимости высокоаллергенных продуктов при их введении в рацион питания с трехмесячного возраста (Enquiring About Tolerance Trial, EAT) [26], а также исследования по изучению раннего введения в рацион питания ребенка арахиса (Learning Early About Peanut Allergy, LEAP) [27] и последующего наблюдения за участниками этого клинического испытания (LEAP-on) [28].

В исследование EAT было включено 1303 ребенка в возрасте старше 3 мес, находящихся на грудном вскармливании. Дети были рандомизированы на 2 группы: первой группе в рацион поэтапно вводили белок коровьего молока (в виде йогурта), арахис, вареное яйцо, кунжут, белую рыбу, пшеницу; дети второй группы, согласно принятым в Великобритании рекомендациям, получали исключительно материнское молоко до 6 мес

жизни. Изучались исходы в отношении развития пищевой аллергии к одному или более перечисленных продуктов в возрастном периоде от 1 года до 3 лет. При анализе результатов, полученных у всех детей, включенных в исследование, статистически значимой разницы в частоте развития пищевой аллергии как минимум к одному из продуктов не наблюдалось (7,1% детей из группы исключительно грудного вскармливания и 5,6% из группы раннего введения прикорма; $p = 0,32$), тогда как среди детей, полностью завершивших исследование согласно протоколу, распространенность аллергии была значимо ниже у тех, кому вводили продукты с 3 мес жизни (2,4 и 7,3% соответственно; $p = 0,01$). Статистически значимые различия отмечались в отношении развития аллергии на арахис и куриное яйцо, тогда как частота развития аллергии на молоко, кунжут и пшеницу была практически одинаковой. Исследователи также отметили, что прием в пищу 2 г в неделю арахиса или протеина яичного белка коррелировал с более редким развитием аллергии к соответствующим продуктам по сравнению с приемом в пищу их меньших количеств. Таким образом, в исследовании не подтвердился превентивный эффект непосредственно раннего введения прикорма, однако показан дозозависимый превентивный эффект раннего введения ряда продуктов [26].

В исследование LEAP, целью которого было проанализировать раннее введение в рацион арахиса, было включено 640 детей с тяжелым атопическим дерматитом и аллергией к куриному яйцу. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая группа получала арахис, дети второй группы не получала его до возраста 60 мес. Дети, которым исполнилось к началу исследования 4 мес, но не старше 11 мес, были распределены в разные группы на основании результатов прик-теста с экстрактом арахиса — с отрицательным результатом и с папулой диаметром от 1 до 4 мм. Среди 530 детей с исходно отрицательным прик-тестом к 60 мес жизни клинические проявления пищевой аллергии на арахис встречались у 13,7% второй группы и только у 1,9% — первой ($p < 0,001$). Дети с положительными результатами прик-теста на арахис (98 пациентов) также были разделены на две аналогичные группы. В результате к 60 мес жизни пищевую аллергию на арахис имели 35,3% детей второй группы и 10,6% — первой (полученные результаты статистически значимы; $p = 0,004$). За период наблюдения не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, хотя необходимо учесть, что дети с результатами прик-теста более 4 мм были исключены из исследования. У детей, получавших арахис, отмечалось значимое повышение уровня специфических иммуноглобулинов класса G4, что являлось косвенным свидетельством развития пищевой толерантности, тогда как в группе сравнения были зафиксированы более высокие титры иммуноглобулина класса E [27].

Продолжение данного исследования имело цель выяснить, сохранится ли у детей пищевая толерантность к арахису после 12-месячного его исключения из рациона. Под наблюдением находились 556 детей из группы LEAP — как получавшие, так и не получавшие арахис до 60 мес жизни. В период с 60-го по 72-й мес

жизни данный продукт был исключен из рациона у всех детей. Отмечено, что к 72 мес жизни профилактический эффект раннего введения арахиса сохранялся у большинства: распространенность пищевой аллергии на арахис была значительно выше среди тех, кто не получал арахис ранее, по сравнению с получавшими его ранее — 18,6 и 4,8% соответственно ($p < 0,001$). Клинические данные соответствовали положительной динамике показателей иммунного статуса, характеризующей развитие пищевой толерантности (повышение уровня IgG4 и снижение содержания IgE). Однако в каждой группе было по 3 ребенка, у которых в указанный период развилась пищевая аллергия на другие виды продуктов [28].

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

В настоящее время ведутся исследования по изучению перспектив профилактического введения продуктов и индукции пищевой толерантности, в том числе путем раннего введения прикорма. Однако, несмотря на некоторые положительные результаты уже проведенных наблюдений, сами исследователи признают целый ряд ограничений, обуславливающих необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Современные доказанные принципы введения прикорма детям первого года жизни с пищевой аллергией подробно представлены в клинических рекомендациях «Пищевая аллергия у детей», утвержденных Союзом педиатров России в 2016 г. Ключевые подходы базируются на актуальных данных, являются максимально щадящими и одновременно направлены на полноценное обеспечение всеми необходимыми нутриентами ребенка с пищевой аллергией или высоким риском ее развития [29].

Рекомендуемые сроки назначения продуктов и блюд прикорма больным детям, страдающим пищевой аллергией, при наличии широкого ассортимента лечебных смесей в настоящее время практически не отличаются от таковых у здоровых детей — не ранее 4-го и не позднее 6-го мес жизни [29]. Тем не менее каждый конкретный случай должен иметь индивидуальный подход с учетом клинических проявлений и периода заболевания (рис.). Так, нутритивный статус ребенка и характер стула определяют в качестве первого прикорма овощное пюре, чаще — монокомпонентное из овощей светлой окраски (кабачки, патиссоны; цветная, белокочанная, брюссельская капуста; брокколи, светлоокрашенная тыква), или безмолочную кашу. При дефиците массы тела первым

прикормом должна стать безмолочная безглютеновая (гречневая, кукурузная, рисовая) каша, на втором этапе — овощи [29].

Специализированные детские мясные консервы или пюре домашнего приготовления из конины, мяса кролика, индейки, свинины используют в рационе с целью коррекции его белковой части [29].

В качестве первого фруктового прикорма у детей, особенно у пациентов с гастроинтестинальными симптомами, можно рассматривать пюре из яблок или груш светлой окраски, но не фруктовые соки [29].

Каждый новый продукт вводят в питание ребенка поочередно, постепенно, при этом на адаптацию к нему отводится не менее 1–2 нед. Предпочтение отдается монокомпонентным продуктам. Новый продукт в количестве не более 5 мл (г) следует вводить в утренние кормления, чтобы в течение дня оценить его переносимость (появление или усиление кожных высыпаний, изменение стула и т.п.). В случае отсутствия аллергической реакции объем нового продукта постепенно (в течение 5–7 дней) увеличивается на 10–30 г до достижения возрастного объема блюда [29].

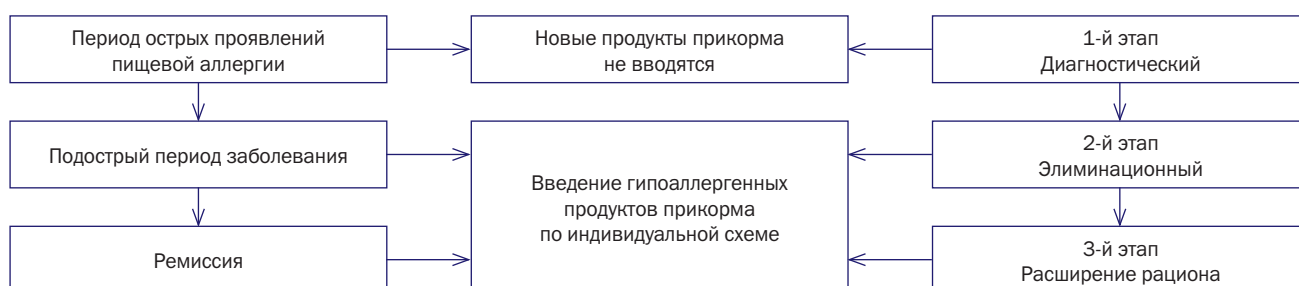
Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от вида аллергена и формы пищевой аллергии, а также от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии и дальнейших результатов обследования и наблюдения [29]. Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности, несомненно, — индивидуальные. Минимальные сроки исключения из питания определены международными документами и составляют не менее 6 мес, а при наличии тяжелых реакций — не менее 12–18 мес [30–32].

При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой пищевой аллергии введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить по результатам определения уровня специфических IgE в крови не ранее чем через 6 мес от начала гипоаллергенной диеты. Детям с сохраняющейся IgE-сенситизацией сроки соблюдения элиминации продлеваются.

При отсутствии специфических IgE и тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводится пробное — диагностическое — введение продукта, после которого уже делается вывод о возможности введения в питание того или иного исключенного продукта [33, 34]. Введение новых или ранее элиминированных продуктов в обязательном порядке производят постепенно, начиная с небольших количеств, под контролем индивидуальной переносимости [29]. Количество продукта, содержащего подозреваем

Рис. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с пищевой аллергией [29]

Fig. Principles of introduction of complementary foods for infants with food allergy [29]



мый причинно-значимый аллерген, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от ее характера в анамнезе и составляет от 2 ч при аллергических реакциях немедленного типа до 2 сут при замедленном типе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов: должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные [29].

Открытые и слепые провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе и «золотой стандарт» диагностики пищевой аллергии — двойная слепая плацебоконтролируемая проба, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. Провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы, решающая роль в диагностике отводится таким методам, как диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питание детей первого года жизни — чрезвычайно важный фактор, во многом определяющий состояние здоровья в течение всей дальнейшей жизни. Учитывая распространенность пищевой аллергии в детском возрасте, патогенетические механизмы развития сенсибилизации и аллергического воспаления и наличие доказательств различных клинических фенотипов атопического марша, особо актуальны поиски возможностей предотвращения сенсибилизации к продуктам питания и диетотерапии данного состояния. При этом необходим рациональный баланс пищевых компонентов с целью получения ребенком важных для нормального функционирования всех органов и систем нутриентов. В настоящее время продолжают исследования по изучению перспектив индукции пищевой толерантности, но, несмотря на некоторые положительные выводы, широкое внедрение в повседневную практику полученных результатов представляется пока преждевременным. Большинство диетологов, педиатров и аллергологов-иммунологов признано понятие «критического окна» развития пищевой толерантности и реко-

мендуется не откладывать введение продуктов прикорма позднее интервала 4–6 мес жизни. Знание основных подходов к составлению рациональной диеты, особенно для детей первого года жизни, позволит минимизировать не только риск возникновения, но и обострения пищевой аллергии, а также обеспечить ребенка в полном объеме всеми жизненно важными для него нутриентами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «ПРОГРЕСС».

FINANCING SOURCE

The article was published with the support of PROGRESS JSC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра Зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical R&D, Inc / ООО «ППД Деvelopмент (Смоленск)», «Сталлерген С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

С. Г. Макарова является научным консультантом компании «Нутриция».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — obtaining research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Gencite Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD Development LLC (Smolensk), Stallerger C.A. / Quintiles Geismbh (Austria).

Svetlana G. Makarova is a scientific consultant of Nutricia Company.

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

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е. А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л. Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

С. Г. Макарова <http://orcid.org/0000-0001-9474-1739>

А. А. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-6119-1934>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Союз педиатров России, Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, ФГАУ «Научный центр здоровья детей», НИИ питания РАМН. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. — М.: ПедиатрЪ; 2011. — 68 с. [Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskii soyuz nutritsiologov, dietologov i spetsialistov pishchevoi industrii, FGAU «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei», NII pitaniya RAMN. *Natsional'naya programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii*. Moscow: Peditr; 2011. 68 p. (In Russ).]

2. Союз педиатров России, Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, ФГАУ «Научный центр здоровья детей», и др. *Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации*. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 36 с. [Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskii soyuz nutritsiologov, dietologov i spetsialistov pishchevoi industrii, FGAU «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei», et al. *Natsional'naya programma optimizatsii pitaniya detei v vozraste ot 1 goda do 3 let v Rossiiskoi Federatsii*. 2nd ed., revised and extended. Moscow: Peditr; 2016. 36 p. (In Russ).]

3. Союз педиатров России, ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», и др. *Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике*. — М.: ПедиатрЪ; 2017. — 152 с. [Soyuz pediatrov Rossii, FGAU «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei» Minzdrava Rossii, FGBUN «Federal'nyi issledovatel'skii tsentr pitaniya, biotekhnologii i bezopasnosti pishchi», et al. *Natsional'naya programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii i ispol'zovaniyu vitaminnykh i vitaminno-mineral'nykh kompleksov i obogashchennykh produktov v pediatricheskoi praktike*. Moscow: Pediatr; 2017. 152 p. (In Russ).]
4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии — существует ли «окно превентивной витаминизации»? (Часть 2) // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 2 — С. 114–121. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS. Sufficiency of micronutrients and allergy prevention — is there a «period of preventive vitaminization»? (Part 2). *Pediatrics*. 2017;96(2):114–121. (In Russ).]
5. Nielsen SB, Reilly JJ, Fewtrell MS, et al. Adequacy of milk intake during exclusive breastfeeding: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2011;128(4):e907–914. doi: 10.1542/peds.2011-0914.
6. Krebs NF, Hambidge KM. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):639S–645S.
7. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, et al. Complementary food with low (8%) or high (12%) meat content as source of dietary iron: a double-blinded randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2010;49(1):11–18. doi: 10.1007/s00394-009-0043-9.
8. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., и др. Оптимальные сроки начала введения прикорма доношенным детям исключительно на грудном вскармливании: результаты обсервационного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 4 — С. 371–378. [Lukoynova OL, Borovik TE, Skvortsova VA, et al. Best time to begin complementary feeding of full-term exclusively breastfed infants: results of an observational study. *Current pediatrics (Moscow)*. 2016;15(4):371–378. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i4.1588.
9. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):99–110. doi: 10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd.
10. Du Toit G, Foong RX, Lack G. The role of dietary interventions in the prevention of IgE-mediated food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(3):222–229. doi: 10.1111/pai.12711.
11. Allen KJ, Koplin JJ. Why does Australia appear to have the highest rates of food allergy? *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1441–1451. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.005.
12. Marrs T, Bruce KD, Logan K, et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):311–320.e8. doi: 10.1111/pai.12064.
13. Metsala J, Lundqvist A, Kaila M, et al. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *Am J Epidemiol*. 2010;171(12):1310–1316. doi: 10.1093/aje/kwq074.
14. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45–59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004.
15. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259–1260. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
16. Rudders SA, Camargo CA Jr. Sunlight, vitamin D and food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(4):350–357. doi: 10.1097/ACI.0000000000000177.
17. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1109–1116.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.017.
18. Koplin JJ, Suaini NH, Vuillermin P, et al. Polymorphisms affecting vitamin D-binding protein modify the relationship between serum vitamin D (25[OH]D3) and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):500–506.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.051.
19. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1111–1116.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312.
20. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214–219. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.004.
21. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutation associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040.
22. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348(11):977–985. doi: 10.1056/NEJMoa013536.
23. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824–830.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.060.
24. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1056–1064. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1044.
25. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish intake in pregnancy and child growth: a pooled analysis of 15 European and US birth cohorts. *JAMA Pediatr*. 2016;170(4):381–390. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4430.
26. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1733–1743. doi: 10.1056/NEJMoa1514210.
27. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803–813. doi: 10.1056/NEJMoa1414850.
28. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1435–1443. doi: 10.1056/NEJMoa1514209.
29. *Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России*. / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Макаровой С.Г. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 52 с. [Protokol vedeniya detei s pishchevoi allergiei. Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. Moscow: Pediatr; 2016. 52 p. (In Russ).]
30. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):57–161. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181defeb9.
31. 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.
32. 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. *Nutr Res*. 2011;31(1):61–75. doi: 10.1016/j.nutres.2011.01.001.
33. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // *Вестник Памм*. 2015. — Т. 70. — № 1 — С. 41–46. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Topical issues of food allergy diagnosis in pediatric practice. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(1):41–46. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1230.
34. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195–209. doi: 10.1111/pai.12066.