

Н.В. Саввина, Н.А. Григорьева

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Российская Федерация

Использование гипоаллергенной молочной смеси в профилактике пищевой аллергии у детей

Contacts:

Savina Nadezhda Valer'evna, PhD, professor, Head of the Department of Child Diseases with course of Public Health and Healthcare Organization of Postgraduate Education Faculty of M.K. Ammosov North-East Federal University

Address: 27, Oiunskogo Street, Yakutsk, RF, 677000, Tel.: (4112) 36-34-89, e-mail: nadvsavvina@mail.ru

Article received: 27.05.2014, Accepted for publication: 25.06.2014

Основным способом профилактики аллергических заболеваний у детей раннего возраста является использование гипоаллергенных смесей на основе частичного гидролиза белка. **Цель исследования:** разработать научно обоснованные методы первичной профилактики аллергических заболеваний у детей первого года жизни на основании данных комплексных клинико-иммунологических исследований. **Пациенты и методы:** наблюдали 92 ребенка из группы высокого риска развития аллергии (от рождения до 12 мес жизни). **Результаты:** среди детей, получавших гипоаллергенную смесь на основе частичного гидролиза белка, проявления аллергических форм патологии в возрасте 3 мес встречались в 3 раза реже, чем в группе детей, получавших стандартные молочные смеси на основе цельного белка коровьего молока. Как у детей на грудном вскармливании, так и у получавших гипоаллергенную смесь имели место легкие проявления атопического дерматита, тогда как среднетяжелое и тяжелое течение в 2 раза чаще наблюдали у детей, получавших стандартные молочные смеси. **Выводы:** специализированная гипоаллергенная смесь обеспечивает физиологические потребности детей первого года жизни в нутриентах и предотвращает раннее развитие клинических проявлений пищевой аллергии у детей с высоким риском развития атопии.

Ключевые слова: дети, аллергический марш, атопический дерматит, гипоаллергенные смеси.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 87–92)

ВВЕДЕНИЕ

В структуре общей заболеваемости детей раннего возраста аллергическим заболеваниям принадлежит одно из ведущих мест. Частота атопического дерматита (АтД) непрерывно возрастает и составляет от 13 до 28,5% у детей первого года жизни в разных регионах России [1, 2]. Пищевая аллергия в большинстве случаев является клиническим дебютом предрасположенности к аллергическим заболеваниям. Ее начальные проявления часто возникают уже в первые

месяцы жизни ребенка и обычно носят характер кожных и/или гастроинтестинальных симптомов.

Актуальность проблемы пищевой аллергии диктует необходимость разработки профилактических программ, направленных на предупреждение или значительное снижение заболеваемости аллергическими формами патологии, обусловленными пищевой сенсибилизацией [3, 4].

В основе первичной профилактики пищевой аллергии лежит полное грудное вскармливание (ГВ)

N.V. Savvina, N.A. Grigor'yeva

North-Eastern Federal University in Yakutsk, Yakutsk, Russian Federation

Use of Hypoallergenic Milk Formula in Prevention of Food Allergy at Children

The main way of prevention of allergic diseases at children of early age is use of hypoallergenic formulas on the basis of partial hydrolysis of protein. **Background:** The aim of the study was to develop scientifically grounded methods of primary prevention of allergic diseases at children of the first year of life on the basis of data of complex clinical and immunological researches. **Patients and methods:** 92 children from the group of high risk of development of the allergy (from the birth to 12 months of life) were watched. **Results:** Among the children receiving hypoallergenic formula on the basis of partial hydrolysis of protein the symptom of allergic forms of pathology at the age of 3 months met by 3 times less than in a group of children receiving standard milk formulas on the basis of integral protein of cow milk. Both at children on breast feeding and receiving hypoallergenic formula, slight symptoms of atopic dermatitis took place whereas a moderate and severe course twice more often was met at children receiving standard milk formulas. **Conclusion:** Specialized hypoallergenic formula provides physiological needs of children of the first year of life in nutrients and prevents early development of clinical symptoms of food allergy at children with high risk of development of the atopy.

Key words: children, allergic march, atopic dermatitis, hypoallergenic formulas.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (3): 87–92)

до 4–6 мес жизни. Длительное ГВ способствует снижению риска развития пищевой сенсибилизации и формированию иммунологической толерантности к пищевым антигенам благодаря эффекту иммуномодуляции и влиянию на местный иммунитет желудочно-кишечного тракта [5, 6].

Несмотря на явные преимущества ГВ, в последние годы отмечается тенденция к повышению частоты АД среди детей, находящихся на естественном вскармливании. Клинические симптомы пищевой аллергии могут возникать у 10–12% детей, вскармливаемых грудным молоком. Основной причиной аллергических заболеваний у детей, находящихся на естественном вскармливании, являются не сами белки грудного молока, а проникающие в него пищевые антигены, что происходит, когда матери злоупотребляют продуктами, обладающими выраженной сенсибилизирующей активностью (коровье молоко, куриное яйцо, рыба, морепродукты, орехи, некоторые виды овощей и фруктов) [7].

Одним из наиболее важных направлений профилактики пищевой аллергии является работа с детьми из группы высокого риска по развитию аллергии. Как правило, это дети из семей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям [8, 9].

При недостатке грудного молока или невозможности ГВ возникает вопрос о замене его гипоаллергенными смесями [10–12]. До настоящего времени не всегда четко соблюдают принцип применения профилактических гипоаллергенных формул, часто их назначают на фоне уже развившихся симптомов аллергического заболевания [13, 14].

Цель исследования: внедрить научно обоснованные методы первичной профилактики аллергических заболеваний у детей грудного возраста на основании данных комплексных клиничко-иммунологических исследований.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Для оценки эффективности рекомендаций по первичной профилактике аллергических заболеваний нами проведено проспективное когортное исследование.

После оценки течения раннего и позднего постнатального периода в исследование были отобраны 92 условно здоровых ребенка, соответствовавших критериям включения.

На этапе распределения детей в группы осуществлялась рандомизация пациентов.

В зависимости от вида вскармливания было выделено 3 группы пациентов:

- 1-я группа — 28 детей, находившихся исключительно на ГВ;

- 2-я группа — 34 ребенка на смешанном или искусственном вскармливании стандартными молочными смесями на основе цельного белка коровьего молока по выбору матери;
- 3-я группа — 30 детей на смешанном или искусственном вскармливании с использованием адаптированной гипоаллергенной смеси на основе частично гидролизованного белка коровьего молока «Фрисолак ГА 1» (Friesland Campina, Голландия).

Кормящие матери детей, включенных в исследование, не ограничивали употребление молочных продуктов в своем рационе.

Формирование 2-й и 3-й группы наблюдения происходило в течение первого месяца жизни детей в зависимости от особенностей лактации у их матерей. При возникновении у матери гипогалактии новорожденным в качестве докорма в родильном доме назначали гипоаллергенную смесь на основе частично гидролизованного белка. Общая продолжительность вскармливания гипоаллергенной смесью составила не менее 5 мес.

Все включенные в исследование дети были осмотрены в родильном доме в раннем неонатальном периоде, а затем в возрасте 3, 6 и 12 мес.

Основные характеристики обследованных детей представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, различий между группами по показателям массы и длины тела, оценке по шкале Апгар установлено не было.

Методы исследования

С целью изучения иммуногенных механизмов формирования пищевой сенсибилизации в зависимости от вида вскармливания осуществляли взятие крови в возрасте 3–3,5 мес. Повторно иммунологическое исследование проводилось в 6–6,5 мес у тех детей, у которых были зарегистрированы повышенные показатели в возрасте 3 мес.

Определение общего иммуноглобулина (Ig) E, специфических IgE к белкам коровьего молока, эозинофильного катионного белка в сыворотке крови выполняли в отделе молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального НИИ эпидемиологии (Москва).

Концентрацию общего IgE, специфических IgE к белкам коровьего молока в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (табл. 2).

Концентрацию эозинофильного катионного белка в сыворотке крови определяли при помощи твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Повышенными показателями являются значения > 24 нг/мл.

Определение специфических IgE и IgG к пищевым белкам (в т. ч. фракциям белка коровьего молока), домашней

Таблица 1. Основные характеристики групп обследованных детей

Показатели	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 30)
Мальчики (n = 49)	19	18	12
Девочки (n = 43)	9	16	18
Масса тела при рождении, г	3627 ± 510,7	3419 ± 588,4	3398 ± 575,4
Рост при рождении, см	52,7 ± 2,2	51,2 ± 3,0	52,2 ± 2,7
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	7,4 ± 1,1	7,6 ± 0,4	7,6 ± 0,6
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	8,1 ± 0,8	8,4 ± 0,6	8,5 ± 0,4

Таблица 2. Диагностические титры IgE к антигенам и показатели IgE-чувствительности

RAST-Class	Результат, кЕд/л	Концентрация специфических IgE
4	> 17,5	Очень высокое содержание антител
3	3,5–17,5	Высокое содержание антител
2	0,7–3,5	Умеренное содержание антител
1	0,35–0,7	Низкое содержание антител
0	< 0,35	Антитела не обнаружены

Примечание. RAST-Class — радиоаллергосорбентный тест, в котором интенсивность реакции оценивают в классах, соответствующих определенным концентрациям IgE в сыворотке крови.

Таблица 3. Клинические проявления пищевой аллергии у детей

Характер патологии	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 30)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Атопический дерматит:	13 (46%)	19 (56%)	4 (13%)	> 0,05	< 0,01	< 0,05
Легкое течение	8 (61,5%)	5 (26,3%)	4 (100%)	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Среднетяжелое течение	4 (30%)	11 (57,8%)	-	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тяжелое течение	1 (7,6%)	3 (15,7%)	-	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта	16 (57,1%)	25 (73,5%)	7 (23%)	> 0,05	< 0,01	> 0,05
Диарея	4 (14,2%)	-	-	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Запор	4 (14,2%)	13 (38,2%)	1 (3,3%)	< 0,05	< 0,01	> 0,05
Колики	9 (32,1%)	8 (23,5%)	4 (13,3%)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Срыгивание и рвота	9 (32,1%)	16 (47%)	4 (13,3%)	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Общее беспокойство/нарушение сна	10 (35,7%)	14 (41,1%)	2 (6,6%)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание. p_{1-2} , p_{2-3} , p_{1-3} — различия между исследуемыми группами. Шрифтом выделены статистически значимые показатели, указывающие на увеличение частоты встречаемости функциональных нарушений.

пыли и эпителию домашних животных в копрофильтратах проводили методом иммуноферментного анализа в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии НИИ питания РАМН (Москва).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполнен с применением программ STATISTICA v. 6.1 и SPSS v. 13.0. В исследовании использовали анализ таблиц сопряженности, где оценивали значения статистики Пирсона (χ^2), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэффициент (φ) — показатель силы связи. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего. В связи с распределением, отличным от нормального, при сравнении средних групповых количественных признаков применяли непараметрический метод — медианный тест Краскела–Уоллиса. Проверку нормальности распределения производили тремя способами: графическим (с помощью построения графиков нормального распределения на вероятностной бумаге), с применением критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Определение степени корреляционной взаимосвязи между результатами осуществляли по следующим критериям: для переменных, относящихся к интервальной шкале и шкале отношений, был вычислен коэффи-

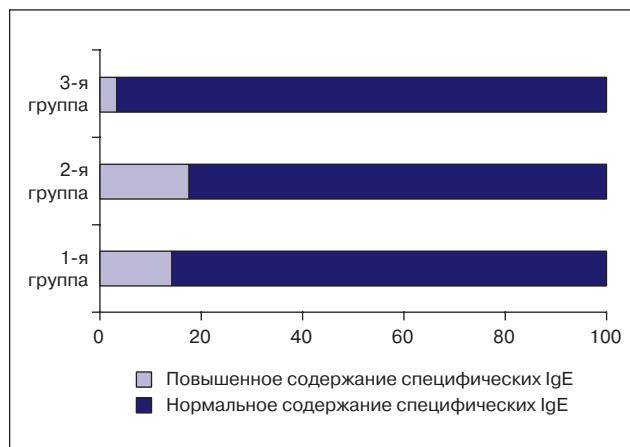
циент корреляции Пирсона; для переменных, относящихся к ранговой шкале, — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое обследование детей в возрасте 3 мес позволило установить симптомы АтД у 45% общего числа детей: на фоне применения стандартных молочных смесей в 56% случаев, на ГВ — в 46%. При использовании гипоаллергенной смеси подобные симптомы имели место в 4,3 раза реже (13%), чем при использовании стандартной смеси. У детей 1-й и 3-й группы отмечали легкие проявления АтД, тогда как среднетяжелое течение в 2 раза чаще наблюдали у детей, получавших стандартные молочные смеси. У части наблюдаемых отмечали такие функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, как срыгивания, кишечная колика, метеоризм, изменения характера стула.

В нашем исследовании статистически значимое увеличение частоты встречаемости функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (запоры, срыгивания и рвота) было зарегистрировано в группе детей, получавших стандартные молочные смеси, по сравнению с детьми на ГВ и гипоаллергенной смеси (табл. 3). При этом установлена прямая корреляция между наличи-

Рис. 1. Соотношение детей с нормальным и повышенным содержанием специфических иммуноглобулинов класса E к белкам коровьего молока в сыворотке крови



ем симптомов АтД и диареей ($r = 0,3$; $p < 0,01$) у детей 1-й группы и прямая корреляция между тяжелым течением АтД и нарушением сна ($r = 0,21$; $p < 0,05$) у ребенка из 2-й группы.

При анализе анамнестических данных у детей с АтД установили, что беременность у матерей протекала с токсикозом (20%), острыми респираторными инфекциями (30%), анемией (44%), гестозом (27%), обострением хронического пиелонефрита (34,5%), курением во время беременности (22%).

Изучение гастроинтестинальных расстройств в зависимости от характера вскармливания показало, что у детей на искусственном вскармливании стандартными смесями симптомы гастроинтестинальных расстройств в трехмесячном возрасте встречались в 73,5% случаев, на ГВ — в 57%, на гипоаллергенной смеси — в 23%.

По результатам нашего исследования в клиническом анализе крови в трехмесячном возрасте обнаружено повышение содержания эозинофилов у 29,8% детей на искусственном вскармливании молочными смесями, тогда как в 3-й группе детей, получавших гипоаллергенные смеси, число детей с эозинофилией было статистически значимо меньше ($p < 0,05$; табл. 4).

По данным иммунологического исследования, повышенное содержание общего IgE и эозинофильного

катионного белка в сыворотке крови было обнаружено у 12 (34,2%) детей с АтД: у 6 (21%) детей 1-й группы, у 4 (11,7%) — 2-й и у 2 (6,6%) — 3-й.

Высокие показатели специфических IgE к белкам коровьего молока в сыворотке крови зарегистрировали у 13,4% общего числа детей и у 31,4% детей с АтД (рис.). При этом имела место прямая средняя корреляция между тяжелым течением АтД и уровнем общего IgE ($r = 0,46$; $p < 0,05$) и прямая слабая корреляция между степенью тяжести АтД и концентрацией специфических IgE к белкам коровьего молока ($r = 0,32$; $p < 0,05$).

Повышение уровня общего IgE, эозинофильного катионного белка и специфических IgE к белкам коровьего молока у детей, находящихся на ГВ, объясняется тем, что кормящие матери не ограничивали в своем рационе употребление молочных продуктов.

В возрасте 6–6,5 мес были повторно проведены иммунологические исследования тем наблюдаемым, которые имели соответствующие высокие показатели в трехмесячном возрасте. Обнаружено, что, несмотря на диетопрофилактику, сохраняются повышенные показатели общего и специфических IgE в сыворотке крови.

В нашем исследовании у части детей, которые имели признаки АтД, общий и специфические IgE повышены не были. Это согласуется с данными литературы о наличии не-IgE-опосредованной формы пищевой аллергии. В связи с этим были проведены дополнительные иммунологические исследования специфических IgE и специфических IgG к пищевым белкам (в т. ч. фракциям белка коровьего молока), домашней пыли и эпителию домашних животных в копрофильтратах (табл. 5).

В результате иммунологических анализов копрофильтратов у 3,5% детей из 1-й и у 5,8% детей из 2-й группы зарегистрировали повышенное содержание специфических IgE к α -лактальбумину, β -лактоглобулину (класс +2); у 5,8% детей из 2-й группы — к казеину (класс +2); у 3% детей из 2-й группы обнаружены специфические IgE и IgG к цельному белку коровьего молока. Также у части участников исследования была повышена концентрация специфических IgE к пшеничной муке, кефиру, клейковине (глютен).

Повышение содержания IgE к антигенам домашней пыли зафиксировано у 5,7% детей с АтД (класс +1).

Таблица 4. Гемограмма детей в зависимости от вида вскармливания

Показатели	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 30)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,25 \pm 0,75	4,19 \pm 0,7	4,24 \pm 1,1
Гемоглобин, г/л	117 \pm 12,3	110 \pm 16,8	110,9 \pm 16,1
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,17 \pm 2,35	8,42 \pm 2,11	8,98 \pm 1,97
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,5 \pm 2,5	6 \pm 4,3	3,4 \pm 2,7
Сегментоядерные нейтрофилы, %	30,1 \pm 15,3	30,0 \pm 12,4	30,2 \pm 17,4
Эозинофилы, %	5,38 \pm 3,3	5,94 \pm 3,4	3,0 \pm 1,8*
Моноциты, %	7,5 \pm 3,36	5,8 \pm 2,67	8,1 \pm 2,59
Лимфоциты, %	49,7 \pm 16,2	57,5 \pm 16,7	57,6 \pm 14,05

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 5. Идентификация специфических иммуноглобулинов класса E (sIgE) в копрофильтратах наблюдаемых детей

Специфические IgE к:	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 30)
Белок коровьего молока	-	2 (5,8%)	3 (10%)
α-Лактальбумин	1 (3,5%)	2 (5,8%)	-
β-Лактоглобулин	1 (3,5%)	2 (5,8%)	-
Казеин	-	2 (5,8%)	-
Говядина	-	2 (5,8%)	-
Пшеничная мука	1 (3,5%)	-	-
Кефир	1 (3,5%)	-	-
Клейковина	-	-	1 (3,3%)
Домашняя пыль	1 (3,5%)	1 (2,9%)	1 (3,3%)

Обнаруженные IgE в копрофильтратах детей 3-й группы в основном соответствовали классу +1, а IgG — классу +2, на основании чего можно предположить, что белок коровьего молока поступил в желудочно-кишечный тракт, когда дети находились на грудном или смешанном вскармливании.

Таким образом, результаты аллергологического скрининга копрофильтратов показали, что у детей с АтД также формируется аллергическое воспаление в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

На основании клинических данных и результатов иммунологического обследования у 25 (36,5%) детей в возрасте 6–6,5 мес был диагностирован АтД, требующий комплексного терапевтического подхода. Среди них преобладали дети, получавшие в питании стандартные молочные смеси, — 15 (44%), а также 7 (25%) детей, получавших ГВ, и 3 (10%) — гипоаллергенную смесь на основе частично гидролизованного белка.

Анализ характера вскармливания наблюдаемых во втором полугодии жизни показал, что все дети из 2-й и 3-й группы, у которых не имелось проявлений АтД и сенсibilизации к белкам коровьего молока, получали в рационе последующие стандартные молочные смеси в составе смешанного или искусственного вскармливания. В 1-й группе средняя продолжительность ГВ составила $6,4 \pm 1,6$ мес. К концу первого года жизни только 4 ребенка продолжали получать грудное молоко.

Показатели физического развития у наблюдаемых детей в возрасте 12 мес находились в пределах возрастной нормы, статистически значимых различий в группах сравнения зарегистрировано не было ($p > 0,05$).

Анализ кумулятивной частоты аллергических заболеваний у наблюдаемых в возрасте 12 мес продемон-

стрировал статистически значимые различия в частоте АтД ($p < 0,05$). Так, частота встречаемости АтД в группах 1 и 3 была сопоставима (10%), во 2-й группе она достигла 29,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что дети, получавшие стандартные молочные смеси, более подвержены развитию АтД, чем не получавшие их.

Несмотря на несомненные преимущества естественного вскармливания, у некоторых детей на ГВ отмечали отдельные симптомы АтД, что обусловлено присутствием в рационе кормящих матерей молочных продуктов.

У детей, вскармливаемых гипоаллергенной смесью на основе частично гидролизованного белка, риск развития аллергических заболеваний статистически значимо ниже по сравнению с детьми, получающими стандартные молочные смеси.

При недостатке или невозможности ГВ рекомендовано применение специализированной адаптированной молочной смеси на основе частичного гидролизата сывороточного белка, предназначенной для профилактики пищевой аллергии, обусловленной непереносимостью белков коровьего молока. Такая смесь полностью обеспечивает физиологические потребности растущего организма в нутриентах, способствует физиологической динамике массо-ростовых показателей, а также предотвращает развитие функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Наблюдения за детьми 3-й группы показали, что смесь «Фрисолак ГА 1» хорошо переносилась ими, обеспечивая нормальное физическое развитие.

REFERENCES

1. *Atopicheskii dermatit u detei: diagnostika, lechenie i profilaktika: Nauchno-prakticheskaya programma Soyuza pediatrov Rossii* [Atopic Dermatitis in Children: Diagnosis, Treatment and Preventive Measures: Scientific and Practical Programme of the Union of Pediatricians of Russia]. Moscow, 2000. 76 p.
2. *Pishchevaya allergiya. Seriya «Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya»*. Vypusk 4. Pod red. A. A. Baranova, L. S. Namazovoi-Baranovoi, T. E. Borovik [Food Allergy. Edition "Childhood Diseases from A to Z". Volume 4. Edited by A. A. Baranov, L. S. Namazovoi-Baranova, T. E. Borovik]. Moscow, Pediatr, 2013. 159 p.

3. Makarova S.G. *Obosnovanie i otsenka effektivnosti dietoterapii pri pishchevoi allergii u detei v razlichnye vozzrastnye periody. Avtoref. ... dis. dokt. med. nauk* [Objectives and Effectiveness Assessment of Nutritional Management in Children of Different Age. Author's abstract]. Moscow, 2008. 36 p.
4. Borovik T.E., Makarova S.G., Kazakova S.N., Gamaleeva A.V. *Consilium Medicum (Pediatriya) — Consilium Medicum (Pediatrics)*. 2008; 1: 90–94.
5. Kramer M.S. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and golden jubilee of controversy. *J. Pediatr.* 1988; 112: 181–190.
6. Yang Y.W., Tsai C.L., Lu C.Y. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Brit. J. Dermatol.* 2009; 161: 373–383.
7. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W. 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: 183–191.
8. Lapteva E.A. *Klinicheskie i psikhologicheskie osobennosti sostoyaniya zdorov'ya materei podrostkovogo vozrasta i ikh detei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Clinical and Psychological Features of Health Status of Adolescent Mothers and their Children. Author's abstract]. Perm, 2008. 32 p.
9. Infante-Rivard C. Young maternal age: a risk factor for childhood asthma? *Epidemiology*. 1995; 6: 178–182.
10. Netebenko O.K. *Pediatriya — Pediatrics*. 2003; 3: 91–94.
11. 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: 423–437.
12. Haschke F. Effect of partially hydrolyzed whey infant formula and prolonged breast-feeding on the risk of allergic disease in high-risk children. *J. Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 688–689.
13. *Dietoterapiya i dietoprofilaktika pishchevoi allergii. V kn.: Natsional'naya programma optimizatsiya vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii* [Nutritional Management and Profilaxis of Food Allergy. In book: National Programme of Infant Breast Feeding Optimization in Russian Federation]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii. 2010. S. 29–33.
14. Borovik T.E., Makarova S.G., Kazakova S.N., Gamaleeva A.V., Gribakin S.G. *Lechashchii vrach — Practicing doctor*. 2008; 7: 32–35.