

УДК 616.248-053.2-082.3-056.3-084+615.874.2+613.24
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.26.75.001

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

© Ольга Валерьевна Трусова, Андрей Вячеславович Камаев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация:

Ольга Валерьевна Трусова — к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой. E-mail: o-tru@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536> SPIN: 3938-4377

Для цитирования: Трусова О.В., Камаев А.В. Нерешенные проблемы пищевой аллергии у детей // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 2. С. 7–18. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.26.75.001>

Поступила: 15.01.2024

Одобрена: 06.03.2024

Принята к печати: 05.06.2024

Резюме. Введение. В статье рассмотрены наиболее значимые проблемы, с которыми сталкивается педиатр, врач семейной медицины, аллерголог-иммунолог при ведении детей с жалобами на пищевую аллергию (ПА). К нерешенным проблемам ПА по-прежнему относят разнородность сведений о ее распространенности и возрастной динамике. Обсуждается информативность и клиническая ценность различных методов обследования, с раскрытием основных типичных ошибок при интерпретации анализов. Рассмотрены случаи необоснованного назначения элиминационных диет у детей при недоказанной ПА. Приведены собственные данные, полученные при наблюдении когорт пациентов детского возраста в городском аллергологическом кабинете Санкт-Петербурга. У 263 детей с диагнозом «бронхиальная астма» в 91 случае (34,6%) обнаруживали положительные ($>0,35$ МЕ/мл) специфические IgE в сыворотке крови к пищевым продуктам (в порядке убывания частоты): белок куриного яйца, молоко, треска, пшеница, соя, овес. Развитие респираторных симптомов при употреблении определенных продуктов фиксировали у 16 человек (6,1% выборки). В работе дана клиническая характеристика этой небольшой подгруппы детей с бронхиальной астмой, которым показана индивидуально подобранная элиминационная диета. Рассмотрены преимущества и недостатки перспективного метода лечения ПА — оральной иммунотерапии с пищевым аллергеном. Метод дает защиту от развития тяжелого и жизнеугрожающего эпизода при случайном употреблении пищевого аллергена пациентом. Оценены преимущества и недостатки наиболее популярных стратегий в профилактике ПА у детей, начиная с внутриутробного периода, в том числе, применение профилактических гидролизных смесей, введение потенциально аллергенных продуктов в прикорм. **Заключение.** В области профилактики, диагностики и лечения пищевой аллергии у детей на современном этапе существуют значимые нерешенные проблемы. Требуется разработка и утверждение рекомендаций по проведению провокационных пищевых проб. Интерпретацию анализов можно проводить только в непосредственной связи со знанием анамнеза и клинической картины заболевания у ребенка. Проблема пищевой аллергии продолжает концентрировать усилия и мирового сообщества, и отечественных ученых.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, диетотерапия, профилактика, клинические проявления пищевой аллергии

UNSOLVED PROBLEMS OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN

© Olga V. Trusova, Andrei V. Kamaev

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information:

Olga V. Trusova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic. E-mail: o-tru@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536> SPIN: 3938-4377

For citation: Trusova OV, Kamaev AV. Unsolved problems of food allergy in children. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2):7–18. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.26.75.001>

Received: 15.01.2024

Revised: 06.03.2024

Accepted: 05.06.2024

Abstract. Introduction. The article discusses the most significant problems faced by a pediatrician, family medicine physician, and allergist-immunologist when caring for children with food allergy (FA). Unsolved problems of FA

still include the heterogeneity of information about its prevalence and age dynamics. The clinical value of various examination methods are discussed, revealing the main common errors in the interpretation of tests. Cases of unjustified prescription of elimination diets in children with unproven PA are considered. We present our own data obtained during observation of cohorts of pediatric patients in the city allergology office of St. Petersburg. Among 263 children diagnosed with bronchial asthma, in 91 cases (34.6%) positive (>0.35 IU/ml) specific IgE was found in the blood serum to food products (in descending order of frequency): chicken egg white, milk, cod, wheat, soy, oats. The development of respiratory symptoms when consuming certain products was recorded in 16 people (6.1% of the sample). The paper provides clinical characteristics of this small subgroup of children with bronchial asthma who are indicated for an individually selected elimination diet. The advantages and disadvantages of a promising method of treating FA - oral immunotherapy with food allergen — are considered. The method provides protection against the development of a severe and life-threatening episode if the patient accidentally consumes food allergen. The advantages and disadvantages of the most popular strategies in the prevention of FA in children, starting from the prenatal period, including the use of hydrolyzed formulas and the introduction of potentially allergenic products into complementary foods, were assessed. **Conclusion.** In the field of prevention, diagnosis and treatment of food allergies in children at the present stage, there are significant unresolved problems. The development and approval of recommendations for conducting food challenge tests is required. Interpretation of tests can only be carried out in direct connection with knowledge of the history and clinical picture of the disease in the child. The problem of food allergies continues to focus the efforts of both the international community and domestic scientists.

Keywords: children, food allergy, diet therapy, prevention, clinical manifestations of food allergy

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы [1]. Иммунные механизмы аллергической реакции опосредуются специфическими иммуноглобулинами класса E (IgE-опосредованные реакции) либо имеют клеточный механизм (не IgE-опосредованные) [2]. В патогенезе заболевания, связанного с ПА, могут быть задействованы несколько механизмов (так называемые реакции смешанного типа), однако аллерген-специфические IgG любого подкласса (в т.ч. IgG4) ни в одном из описанных состояний, ассоциированных с ПА, клинической значимости не имеют [1]. Термин «пищевая гиперчувствительность» ничего не сообщает о патогенетических механизмах реакции на продукт питания, поэтому его применение в отношении иммунологически обусловленных реакций на пищу нецелесообразно [1]. Следует, однако, четко отграничить случаи «пищевой непереносимости» когда, несмотря на уверенную связь клинических проявлений с употреблением пищи, отсутствуют воспроизводимость и постоянство реакции, а также любые иммунологические механизмы [1, 3].

НАСКОЛЬКО ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ?

Считается, что общая распространенность ПА повсеместно растет, также расширяется и спектр ее клинических проявлений [4]. Метаанализ 23 исследований, проведенных в 2000–2012 годах в странах Европы, показал, что частота ПА, отме-

ченной у пациента когда-либо в течение жизни, составила 17,3% по данным анкетирования. Распространенность сенсibilизации по выявлению специфических IgE (sIgE) к пищевым продуктам составила 10,1%, доля пациентов с положительными кожными аллергопробами (КАП) с пищевыми продуктами — 2,7%, а вероятность положительного пищевого провокационного теста — лишь 0,9%. При этом в работе отмечены существенные региональные отличия в частоте встречаемости ПА [5]. Пересмотр данных в 2023 году, связавший результаты исследований, проведенных в 2000–2021 годах во всех европейских странах, включая Российскую Федерацию и Турцию, показал рост встречаемости ПА, по данным анкетирования, и выявления сенсibilизации. Распространенность ПА, отмеченной когда-либо в жизни, составила 19,9%, по данным анкетирования, частота выявленной лабораторно сенсibilизации (sIgE) к пищевым продуктам выросла до 16,6%, доля положительных КАП к пищевым продуктам увеличилась до 5,7%, а вероятность получения положительного ППТ существенно не изменилась — лишь 0,8% [6]. Таким образом, «частота ПА» имеет существенные различия в зависимости от способа ее подтверждения. За последние десятилетия увеличилось число случаев обнаружения пищевой сенсibilизации по КАП и sIgE, что, возможно, отражает истинный рост ПА, но также может быть следствием роста настороженности в отношении этой патологии и охвата методами аллергологического обследования пациентов в разных странах и общего роста числа исследований по вопросу ПА. В наиболее свежем и полном

метаанализе отмечается, что для более точного определения частоты ПА необходимы крупные хорошо скоординированные исследования строгого дизайна, включающие в обязательном порядке подтверждение диагноза с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого ППТ [6].

КАКИЕ ПРОДУКТЫ САМЫЕ АЛЛЕРГЕННЫЕ?

Концепция «большой восьмерки» (перечня продуктов — наиболее распространенных причин ПА) впервые предложена в 2014 году Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) на основании данных исследований, проведенных в 2000–2012 годах. По данным актуальных клинических рекомендаций, в российскую «большую восьмерку» продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят белки коровьего молока (БКМ), куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя [1]. Пересмотр и метаанализ публикаций 2000–2021 годов (общее количество исследований — 93) показал, что «большая восьмерка» за это время не изменилась [6]. Данные этого метаанализа по частоте встречаемости ПА на продукты «большой восьмерки» представлены на рисунке 1.



Рис. 1. Распространенность видов пищевой аллергии в популяции по данным [6]

Fig. 1. The prevalence of food allergies according to research data [6]

При изучении спектра сенсibilизации у детей Екатеринбурга от 4 месяцев до 16 лет, перенесших пищевую анафилаксию, причинно-значимые аллергены выявлены в 100% случаев. По частоте как причина анафилаксии лидировали БКМ (51,67%), различные виды орехов (33%), яйцо (16,67%), грецкий орех (16,67%), рыба (15%), киви (11,67%), арахис (11,67%). Дети, перенесшие пищевую анафилаксию, были также сенсibilизированы к непищевым аллергенам: пыльцы березы (68,33%), шерсти кошки (40,0%), шерсти собаки (16,6%), пыльцы трав (13,3%) [7].

ВАЖЕН ЛИ ВОЗРАСТ ПАЦИЕНТА?

Частота аллергии к различным продуктам меняется с возрастом. Причем в отношении наиболее важных и аллергенных продуктов ожидают положительную динамику в виде становления толерантности или «перерастания» аллергии. Во многих случаях именно это и происходит, и ребенок начинает переносить без развития реакции такие продукты, как коровье молоко, куриное яйцо, пшеницу. Известно, что наиболее значимый пищевой аллерген детей раннего возраста — БКМ дает аллергические реакции у 2–3% детей грудного возраста, а к 5 годам примерно у 80% больных развивается толерантность. Поэтому распространенность ПА к аллергенам БКМ в возрасте 6 лет снижается и составляет менее 1% [1].

ЕСТЬ ЛИ МЕТОДЫ ИЗЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ?

При подтвержденной тяжелой ПА больные вынуждены пожизненно соблюдать строгое исключение аллергена. Во многих случаях необходимо контролировать поступление даже малейших следовых количеств продукта.

Возникает вопрос о возможности куративного лечения. Специфическая иммунотерапия с пищевыми аллергенами в мире широко изучается как метод, если не излечивающий больного, то, по крайней мере, дающий защиту от развития тяжелого и жизнеугрожающего эпизода при случайном употреблении аллергена пациентом, который в целом соблюдает строгую элиминационную диету.

Оральная иммунотерапия (ОИТ) это введение больному с доказанной сенсibilизацией и аллергией причинного пищевого аллергена на регулярной основе в количествах, не вызывающих тяжелой реакции, с постепенным наращиванием дозы продукта с целью достижения толерантности. ОИТ широко изучается в мире, и понятно, что хотя в целом она может давать желаемый эффект, необходимо постоянно иметь в виду риск развития реакции анафилаксии на саму ОИТ [8].

ОИТ — самая перспективная методика в лечении тяжелой ПА, но трудности с ее применением связаны со многими причинами:

- риск развития острых аллергических реакций на стартовом этапе лечения;
- разнородность исследуемых протоколов дозирования продукта и темпа наращивания дозы;
- отсутствие коммерчески доступных препаратов для ОИТ;
- сложность в диагностике наступления толерантности (также, как и для аллерген-специфической иммунотерапии ингаляционными аллергенами, не разработаны надежные и безопасные в проверке маркеры наступления эффекта) [8].

Есть мнение, что после достижения клинического успеха ОИТ нужно продолжать пожизненно, так как вероятна потеря эффекта после отмены проводимой терапии [8]. Изучают также возможности усовершенствования ОИТ путем совмещения с назначением препаратов генно-инженерной биологической терапии (моноклональные антитела: омализумаб, дупилумаб) и с пробиотиками. Окончательное мнение в этом вопросе пока что не сформировано [8].

К факторам высокого риска нежелательных последствий ОИТ относят:

- высокую степень сенсибилизации к аллергену, анафилаксию в анамнезе (то есть, собственно, прямое показание к проведению ОИТ);
- неконтролируемое течение аллергического заболевания;
- низкую комплаентность к схеме лечения;
- наличие гастроинтестинальных форм ПА (эозинофильный эзофагит, индуцированный белками пищи энтероколит) [8].

В связи с перечисленными причинами ОИТ в настоящее время не разрешена к применению в Российской Федерации [1].

В течение детства у пациентов с пищевой анафилаксией неизбежно возникает вопрос о возможности «перерастания болезни» и, следовательно, о прекращении диеты, соблюдение которой больше не требуется.

Не существует достоверных и высокобезопасных методов ни для диагностики формирования толерантности, ни для прогнозирования течения заболевания в ходе взросления ребенка.

ЕСТЬ ЛИ НАДЕЖНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ?

Первым и нередко наиболее надежным способом в диагностике ПА является структурированный анамнез [9].

В подкрепление к данным анамнеза выступают методы подтверждения сенсибилизации, т.е. обна-

ружения специфических IgE, свободных в сыворотке или закрепленных на эффекторных иммунокомпетентных клетках, как *in vivo*, так и *in vitro*:

- КАП;
- sIgE;
- тест активации базофилов (БАТ) и др.

Необходимо постоянно помнить, что:

- указанные методы диагностики подтверждают сенсибилизацию, а не собственно аллергическое заболевание. Разделительный уровень результата (cut-off) выше которого результат теста в большинстве случаев действительно ассоциирован с наличием аллергии на продукт, лишь изучается для некоторых наиболее значимых пищевых аллергенов, таких как БКМ, яйцо [10];
- для разных продуктов питания информативность методов будет неодинаковой;
- не все виды тестов доступны в практике врача [9];
- ни один из доступных в практике методов обследования не лишен недостатков, кроме того, для полноценной интерпретации результатов крайне желательны исследования, выполненные на локальной популяции [11].

Информативность методов подтверждения сенсибилизации зависит закономерно от механизма ПА у пациента.

При развитии реакций гиперчувствительности I типа (атопический, IgE-опосредованный механизм) на пищевой аллерген наблюдается типичный паттерн клинических проявлений реакции. Вышеперечисленные диагностические тесты на выявление IgE-сенсибилизации в этих ситуациях чаще бывают высоко информативными и дают результаты легкие в интерпретации, объясняющие данные анамнеза пациента [9].

Клиническая характеристика IgE-опосредованной пищевой аллергии включает быстрое проявление симптомов (от считанных минут до 2 часов после употребления пищевого аллергена) воспроизводимость реакций в динамике при повторном контакте с тем же продуктом и типичные симптомы:

- крапивница, ангиоотеки, зуд кожи, ушей, ладоней, чувство жара, гиперемия в ранее существовавших очагах дерматита;
- зуд, отек слизистых оболочек полости рта, глотки, тошнота, рвота, спазматические боли в животе, диарея;
- зуд, отек конъюнктив, слезотечение;
- ринорея, чихание, заложенность носа, зуд носа, охриплость голоса, стридор, кашель, затруднение дыхания, свистящее дыхание, цианоз;
- бледность, холодный пот, сердцебиение, потеря сознания и шок, тахикардия, артериальная гипотензия;

- тревожность, нарушение поведения, раздражительность, апатия, летаргия, судороги, дрожь, метроррагия;
- полисистемные реакции, включающие многие симптомы из вышеперечисленных, вплоть до летального исхода (анафилаксия).

Симптомы ПА немедленного типа опосредованной IgE разнообразны, и их интерпретация зависит от клинической ситуации. Так, развитие изолированных судорог на фоне полного здоровья вряд ли заставит подозревать ПА в первую очередь. А приступообразное чихание после употребления какого-то продукта вполне характерно, хотя встречается не слишком часто [9].

Клинические проявления, которые развиваются по не-IgE-опосредованному и смешанному механизму, сложнее для интерпретации. Исходя из жалоб и анамнеза пациента, врач может идентифицировать потенциальный пищевой аллерген как причину развития симптоматики. Но информативность методов выявления IgE-сенсibilизации будет крайне сомнительной.

К симптомам пищевой аллергии не-IgE-опосредованной или протекающей по смешанному механизму относят [9]:

- контактный дерматит;
- гастроинтестинальные формы пищевой аллергии (индуцированный белками пищи энтероколит, аллергический проктоколит, аллергическая энтеропатия);
- обострение атопического дерматита;
- эозинофильный эзофагит, гастрит, энтерит;
- обострение бронхиальной астмы.

В клинической практике нередко случаи, когда пациенты с атопическим дерматитом, подозревая пищевую аллергию, самостоятельно сдают разнообразные тесты на выявление IgE-сенсibilизации к пищевым аллергенам, а по получении результатов исключают ряд продуктов из питания ребенка. Исходя из вышесказанного, становится понятной несостоятельность такого подхода. В особенности тревожат ситуации назначения строгих элиминационных диет с исключением целого ряда важных в питании ребенка продуктов на основании лишь лабораторных тестов без достаточного клинического осмысления [9].

В проведении образовательной работы с пациентами следует подчеркивать, что многие варианты течения атопического дерматита не связаны с ПА. Поиск причинных пищевых аллергенов оправдан у пациентов с атопическим дерматитом раннего возраста, у пациентов с тяжелым течением атопического дерматита в любом возрасте и у пациентов с прямыми данными анамнеза, указывающими на провоцирующую роль пищи в развитии обострений [12]. Вместе с тем необходимо помнить

о том, что отсутствие специфических IgE не исключает диагноза ПА [1].

В зарубежной практике нередко используют пищевой провокационный тест (ППТ) после этапа подтверждения сенсibilизации, который позволяет наглядно подтвердить реакцию на подозреваемый продукт в контролируемых условиях. ППТ, безусловно, является «золотым стандартом» в диагностике ПА. Особо полезная функция ППТ — демонстрация толерантности к продукту, который длительно исключали из диеты ребенка и боялись вводить [9]. Для практических целей вполне достаточно проведение открытого ППТ. В сложных экспертных случаях и в научных исследованиях применяют также двойной слепой плацебо-контролируемый ППТ [9].

В связи с технической сложностью, отсутствием утвержденных протоколов проведения ППТ, отсутствием стандартизованных пищевых препаратов для ППТ в Российской Федерации данные тесты не проводятся [1].

В российской практике в качестве диагностического приема рекомендовано так называемое диагностическое введение продукта — пробное введение малых количеств ранее исключенного из рациона питания продукта для оценки клинической симптоматики. Диагностическое введение не используется у детей с анафилаксией, когда жалобы вызывают даже минимальные (следовые) количества аллергенного продукта. Для диагностического введения используют небольшое количество продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген, исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалось развитие жалоб, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая привела к клиническим проявлениям аллергического заболевания. Срок наблюдения за пациентом после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ринит, астма) до 2 суток при гиперчувствительности замедленного типа (атопический дерматит, гастроинтестинальные проявления) в анамнезе. Если диагностическое введение продукта не привело к развитию симптомов, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах [1].

НУЖНА ЛИ ЭЛИМИНАЦИОННАЯ ДИЕТА РЕБЕНКУ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ?

Важной проблемой представляется назначение детям с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и другой респираторной аллергической патологией диет с исключением ряда «высокоаллергенных» продуктов.

Бронхиальная астма в детском возрасте чаще всего имеет атопический механизм. В некоторых случаях родители ребенка считают, что пищевые аллергены провоцируют симптомы заболевания. Так, из 362 детей (6–18 лет) с атопической бронхиальной астмой 180 отметили провоцирующую роль пищи по анамнезу. Среди них у 70 детей выявлены положительные sIgE к пищевым аллергенам, и лишь у 20 детей получен положительный ППТ [13].

Пищевые аллергены серьезно уступают по значимости аллергенам ингаляционным (домашней пыли, пыльце, шерсти животных) [14, 15]. При том, что даже частота регистрации сенсибилизации к этой группе колеблется от 0,8 до 25%. Значительная часть этих пациентов не имеет клинических проявлений пищевой аллергии, несмотря на обнаружение специфических IgE в сыворотке крови [14].

Приводим собственные данные по анализу диспансерной группы пациентов, наблюдающихся в Городском аллергологическом кабинете Санкт-Петербурга (СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44»). Изучены данные амбулаторных карт и результаты повторных обследований 263 детей с диагнозом «бронхиальная астма» (БА, J45.0) установленным не менее 1 года назад. Распределение пациентов по возрастным группам, наличию коморбидных заболеваний и степени тяжести представлены в табл. 1.

При анализе данных амбулаторных карт установлено, что у 91 (34,6%) пациента в течение ближайших трех лет при обследовании обнаруживали

положительные ($>0,35$ МЕ/мл) специфические IgE в сыворотке крови к неширокому перечню продуктов (в порядке убывания частоты): белок куриного яйца, молоко (чаще казеин), треска, пшеница, соя, овес. В ходе направленного анкетирования пациентов (старше 7 лет) и/или их родителей установлено, что при употреблении определенных продуктов повторно фиксировали развитие респираторных симптомов у 16 человек (6,1% от обследованной выборки), из которых у 3 (18,75%) не обнаруживали специфических IgE в сыворотке (реакции на рыбу и молоко). При этом только зуд в носу, серийное чихание, водянистая ринорея развивались у 5 пациентов (31,25%) из подгруппы. У всех были положительные специфические IgE сыворотки. У остальных 11 человек (68,75%), кроме симптомов ринита, фиксировали дистантные свистящие хрипы, одышку, серийный кашель. В табл. 2 представлены клинические характеристики подгрупп пациентов: у которых употребление продуктов вызывает только обострение аллергического ринита (АР), а коморбидная БА обостряется ингаляционными аллергенами («пищевой АР»), пациентов, у которых употребление продуктов вызывает сочетанное обострение и АР, и БА («пищевая БА») и пациентов без клинически значимой пищевой аллергией («нет пищевой аллергии»).

Для пациентов, у которых употребление пищевых продуктов не приводит к развитию респираторных симптомов, анафилактические реакции описаны на ужаление насекомыми и применение

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов

Table 1. Clinical features and medical history in examined patients

Характеристика / Sign		Бронхиальная астма (263 пациентов), n (%) / Bronchial asthma (263 patients), n (%)
Возрастной интервал / Age interval	До 3 лет / Under 3 years	22 (8,3)
	3–6 лет / 3–6 years	71 (27,0)
	7–11 лет / 7–11 years	97 (36,9)
	12–17 лет / 12–17 years	73 (27,8)
Степень тяжести основного заболевания / Severity of the disease	Легкая / Mild	154 (58,6)
	Средняя / Moderate	81 (30,8)
	Тяжелая / Severe	28 (10,6)
Коморбидные заболевания / Comorbid diseases	Аллергический ринит / Allergic rhinitis	247 (93,9)
	Атопический дерматит / Atopic dermatitis	69 (26,2)

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с респираторными проявлениями пищевой аллергии

Table 2. Clinical features in patients with respiratory food allergy

Показатель / Indicator	Пищевой аллергический ринит, n=5 Food-induced allergic rhinitis, n=5	Пищевая бронхиальная астма, n=11 Food-induced bronchial asthma, n=11	Нет пищевой аллергии, n=247 No food allergy, n=247
Возраст, лет, Me [Q25; Q75] / Age in years, Me [Q25; Q75]	5,2 [4,1; 9,3]	7,3 [5,2; 14,6]	8,9 [6,5; 15,1]
Доля пациентов с атопическим дерматитом, n (%) / Patients with atopic dermatitis, n (%)	1 (20)	5 (45,5)	63 (25,5)
Доля пациентов с анафилаксией, n (%) / Patients with anaphylaxis, n (%)	1 (20)	4 (36,4)	2 (0,8)
Средняя суточная доза ИГКС*, мкг, M±σ / Mean daily dose of inhaled glucocorticosteroid, mcg, M±σ	178,4±94,7	396,8±72,4	217,5±146,3

* Доза ингаляционных глюкокортикостероидов рассчитана по будесониду, согласно таблице эквивалентных доз GINA 2023 [16].

* Daily dose of inhaled glucocorticosteroid was calculated as budesonide equivalent, according to GINA 2023 dosing table [16].

антибиотиков пенициллинового ряда. Пациенты с воспроизводимыми респираторными проявлениями пищевой аллергии (обострение АР и/или приступ БА) как правило, младше, имеют полисенсibilизацию. Пищевая сенсibilизация имеет очерченную клиническую картину даже в отсутствие специфических IgE. Для «пищевой БА» в большей степени, чем для «пищевого АР» характерны мультисистемные проявления в структуре пищевой анафилаксии (45,5% против 20%, корректное статистическое сравнение невозможно из-за малого числа наблюдений). Такая клиническая картина делает необходимым строгое многолетнее исключение «виновного» продукта из рациона пациента. Однако у части детей при нормализации лабораторных показателей возможно пробное введение аллергена.

У пациентов с респираторными жалобами, но без признаков пищевой анафилаксии нередко наблюдается снижение и даже отсутствие реакции на продукты после нескольких лет элиминационных мероприятий. В обследованной группе выявлено 8 пациентов подросткового возраста (12–17 лет), не имевших ни ограничений в питании, ни клинических реакций на пищу, ни специфических IgE к пищевым аллергенам, на момент обследования у которых анамнестически фиксировали транзиторные респираторные жалобы на употребление яйца, молока или рыбы в дошкольном возрасте.

НУЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ГИДРОЛИЗНЫЕ СМЕСИ ДЕТЯМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ?

Не существует абсолютно эффективных приемов в профилактике пищевой аллергии у детей ранне-

го возраста. Наиболее обсуждаемые меры по профилактике ПА — это поддержка грудного вскармливания до возраста 4–6 месяцев, необходимость ограничений в питании будущей матери и кормящей женщины и назначение детям из группы риска (с отягощенной наследственностью) находящихся на искусственном или смешанном вскармливании частично — или высокогидролизированных смесей. В отношении каждого приема есть данные «за» и «против» и наиболее взвешенной представляется согласованная позиция отечественных педиатров, представленная в национальных клинических рекомендациях:

- убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности отсутствуют; будущей матери рекомендуется разнообразный полноценный рацион;
- исключение причинно-значимых аллергенов рекомендовано матери в тех случаях, когда женщина *сама* страдает аллергическим заболеванием;
- кормящей матери ребенка группы риска нужно сформировать полноценный разнообразный рацион с *ограничением*, но не исключением наиболее распространенных аллергенов, в том числе продуктов, содержащих БКМ [1].

В 2020 году Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии провела пересмотр доказательных данных в отношении мер по профилактике ПА у детей, исключив те рекомендации, для которых доказательная база не была признана весомой [17].

В заключении экспертов говорится о поддержке грудного вскармливания. Признают с низким

уровнем доказательности нежелательность ввода адаптированной молочной смеси, но только для временного промежутка на первой неделе жизни ребенка. Фактически речь идет о том, что в первые 1–3 суток жизни ребенка до прибытия молозива при необходимости ребенка не следует докармливать адаптированной молочной смесью без рекомендации. Чем же следует докармливать и как продолжать вскармливание новорожденного при отсутствии грудного вскармливания после достижения возраста 7 суток?

В рекомендации включили также с умеренным уровнем доказательности введение таких потенциально аллергенных продуктов, как куриное яйцо и арахис на 1-м году жизни [18]. В систематическом обзоре литературы не показано нежелательных явлений, признаков какого-либо вреда для детей от питания частично гидролизрованными смесями. Питание частично гидролизрованными смесями ассоциировано с нормальными темпами роста детей [19]. Таким образом, рекомендация назначать с профилактической целью смеси на основе частично гидролизованного молочного белка детям высокого риска при необходимости искусственного вскармливания в настоящее время не поддержана и не запрещена европейскими руководствами. Объем доказательных исследований считается недостаточным для производства любого типа вывода: ни «за» ни «против». Смесь «частичный гидролизат» обеспечивает такие же показатели роста развития ребенка, как и стандартная адаптированная смесь, и характеризуется высоким уровнем безопасности.

Согласованное мнение отечественных экспертов представлено в методических рекомендациях Союза педиатров России. Убедительные доказательства того, что гидролизованная смесь предотвращает развитие ПА, в настоящее время отсутствуют. Тем не менее некоторые исследования все же демонстрируют снижение риска развития atopических заболеваний у части детей. У детей из группы риска по развитию atopии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, в возрасте до 6 месяцев, возможно применение смесей со сниженными аллергенными свойствами, в частности, на основе умеренно гидролизованного молочного белка. Эффективность такого вмешательства у детей в возрасте старше 6 месяцев (например, после прекращения лактации) не изучена [20].

НАСКОЛЬКО ОПРАВДАНО ПОЗДНЕЕ ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ?

Мнение о защитной роли исключительно грудного вскармливания для профилактики ПА и целесообразности ввода первых прикормов не ранее

возраста 6 месяцев широко распространено в разных странах мира.

Во французской когорте ELFE (6662 детей) изучали характер вскармливания детей в возрасте от 3 до 10 месяцев и собирали сведения об аллергических заболеваниях, сформировавшихся к возрасту 5,5 лет. В этой крупной когорте, включавшей детей как высокой, так и низкой степени риска аллергических заболеваний, получены данные о том, что *отсутствие* ввода как минимум двух «высокоаллергенных» продуктов к возрасту 10 месяцев приводило к повышению риска аллергического конъюнктивита и пищевой аллергии (обратный вариант взаимосвязи, когда аллергенные продукты не вводятся, потому что у ребенка уже есть пищевая аллергия, в данном исследовании контролировали как отдельный вид статистической ошибки) [21].

Многие специалисты считают, что введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности» (в возрасте от 4 до 6 месяцев) способствует снижению риска развития atopии в последующие годы жизни ребенка [22, 23]. Ключевым правилом осторожного введения прикорма детям с высоким риском развития atopии является назначение монокомпонентных продуктов не более 1 продукта в неделю. В целом сроки введения прикорма должны быть такими же, как у здоровых детей [1, 23, 24]. С позиций «окна толерантности» индукция оральной толерантности должна начинаться сразу, как только ребенок будет способен принимать пищу, отличную от грудного молока (или смеси), но до того момента, как манифестирует пищевая аллергия. Для начала питания плотной пищей необходимы появление пищевого интереса, удерживание головы, сидение с поддержкой, утрата рефлекса «выталкивания ложки» языком. Эти условия обычно формируются в возрасте от 4 до 6 месяцев жизни. Однако же к этому возрасту ребенок уже может быть сенситизирован к пищевым аллергенам и дать манифестацию аллергического заболевания. Таким образом, для некоторых малышей «окно возможностей» может оказаться очень узким [25]. Неизвестно также, может ли развиваться оральная толерантность в отношении не-IgE-опосредованных форм ПА [25].

Ключевые международные исследования LEAP 2015 года и EAT 2016 года показали снижение риска развития пищевой аллергии на арахис при раннем (в возрасте от 4 до 11 месяцев) введении арахиса в виде прикорма у детей высокого и обычного риска аллергических заболеваний соответственно [26, 27]. Метаанализ исследований, посвященных раннему знакомству ребенка с яйцом, включил 5 исследований (1915 участников исследований) и показал, что ввод яйца в прикорм в возрасте от 4 до 6 месяцев жизни ассоциирован с более низким риском развития аллергии на яйцо [28].

В отношении раннего введения других продуктов прикорма имеются разнонаправленные результаты проведенных исследований. Наиболее изученный аллергенный продукт прикорма — арахис — не очень важен для России ни как причина аллергии, ни как составляющая прикорма на первом году жизни ребенка. Нет методических рекомендаций по раннему вводу аллергенных продуктов в питание малышей. Отсутствуют также коммерчески доступные дозированные пищевые добавки с аллергенными продуктами. Не существуют препараты для индукции оральной толерантности.

Мировое сообщество находится в процессе разработки доказательной практической стратегии вскармливания детей первого года жизни, направленной на профилактику ПА. Причем одной из важных составляющих этой стратегии может со временем стать раннее введение высокоаллергенных продуктов [29]. Вмешательства, направленные на формирование оральной толерантности путем раннего дозированного систематического ввода в питание ребенка первого полугодия высокоаллергенных продуктов, в настоящее время не внедрены в российской педиатрической практике [1].

Знакомство организма с разнообразными антигенами пищи в определенном возрасте, возможно, стимулирует формирование иммунологической толерантности. Однако протективный эффект своевременного ввода продуктов прикорма может реализовываться и через так называемое разнообразие питания (Diet diversity), что определяется как количество видов продуктов или групп продуктов питания в рационе человека за некий установленный период времени. В исследованиях (проведенных у младенцев в возрасте введения прикорма), показано большее разнообразие микробиоты при большем разнообразии питания, что, в свою очередь, и может привести к снижению риска аллергии [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В области профилактики, диагностики и лечения пищевой аллергии у детей на современном этапе существуют значимые нерешенные проблемы.

1. Низкая осведомленность врачей первичного звена о различии между выявлением специфических IgE и клинически значимой пищевой аллергией.

2. Отсутствие протоколов и утвержденных рекомендаций по проведению провокационных пищевых проб в амбулаторном звене.

3. Недостаточность данных по клиническим и лабораторным маркерам формирования пищевой толерантности у пациентов с разными патогенетическими механизмами (IgE-зависимые и независимые формы) и разными клиническими

проявлениями (гастроинтестинальными, кожными, респираторными, системными) пищевой аллергии.

4. Ограниченность терапевтического арсенала при острых аллергических реакциях на пищу (в частности, отсутствие аутоинъекторов адреналина).

5. Ограниченное использование этапного расширения рациона у пациентов, достигших клинической ремиссии пищевой аллергии в результате элиминационной диеты.

Тем не менее проблема пищевой аллергии продолжает концентрировать усилия и мирового сообщества, и отечественных ученых для проведения исследований и последующей разработки рекомендаций по внедрению полученных результатов в реальную клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пищевая аллергия. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2021. Доступен по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php> (дата обращения 01.02.2024).
2. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M. et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78:2851–2874. DOI: 10.1111/all.15889.
3. Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Под ред. Д.О. Иванова, В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. СПб.; 2018.

4. Savage J., Johns C.B. Food Allergy: Epidemiology and Natural History. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):45–59.
5. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):62–75.
6. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amera Y.T. et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78:2361–2417. DOI: 10.1111/all.15801.
7. Лепешкова Т.С. Причинно-значимые аллергены и спектр сенсибилизации детей, перенесших пищевую анафилаксию. *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(2):75–80. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80.
8. Locke A., Hung L., Upton J.E.M., O'Mahony L., Hoang J., Eiwegger T. An update on recent developments and highlights in food allergy. *Allergy.* 2023;78:2344–2360. DOI: 10.1111/all.15749.
9. Santos A.F., Riggioni C., Agache I., et al. EAAI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78:3057–3076. DOI: 10.1111/all.15902.
10. Luyt D., Ball H., Makwana N., Green M.R., Bravin K., Nasser S.M., Clark A.T. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy.* 2014;44:642–672.
11. Riggioni C., Ricci C., Moya B. et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2024;79:324–352. DOI: 10.1111/all.15939.
12. Campbell D.E. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2012;48:1058–1064.
13. Krogulska A., Dynowski J., Funkowicz M., Małachowska B., Wąsowska-Królikowska K. Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(6):547–56. DOI: 10.4168/aa.2015.7.6.547.
14. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. и др. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 6 изд., перераб. и доп. М.: МедКом-Про; 2021.
15. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2019;64(1):88–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93.
16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. (accessed 01.02.2024).
17. De Silva D., Halken S., Singh C., et al. on behalf of European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:813–826. DOI: 10.1111/pai.13273.
18. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAAI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(5):843–858. DOI: 10.1111/pai.13496.
19. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M., Gutiérrez-Castrellón P., Miqdady M.-I.S., Smith P.K. et al. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition.* 2019;57:268–274. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.018.
20. Методические рекомендации по применению у детей смесей на основе частично гидролизованного белка. Союз педиатров России. 2023. Доступен по: <https://www.pediatr-russia.ru/upload/%D0%A7%D0%93%D0%A1%2020.01.2023.pdf> (дата обращения 01.02.2024).
21. Adam T., Divaret-Chauveau A., Roduit C. et al. Complementary feeding practices are related to the risk of food allergy in the ELFE cohort. *Allergy.* 2023;78:2456–2466. DOI: 10.1111/all.15828.
22. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнева Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. *Педиатрическая фармакология.* 2015;12(1):67–74.
23. Ревякина В.А., Мельникова К.С. Современный подход к формированию рациона питания ребенка первого года жизни. *Доктор.Ру.* 2020;19(3):44–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-44-47.
24. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
25. Fisher H.R., Toit G.D., Bahnson H.T., Lack G. The challenges of preventing food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2018;121(3):313–319. DOI: 10.1016/j.anai.2018.06.008.
26. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H. et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372(9):803–813.
27. Perkin M.R., Logan K., Tseng A. et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breastfed infants. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1733–1743.

28. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A. et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(11):1181–1192.
29. McWilliam V., Venter C., Greenhawt M. et al. A pragmatic approach to infant feeding for food allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33:e13849. DOI: 10.1111/pai.13849.
30. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W. et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2019;75:497–523. DOI: 10.1111/all.14051.
10. Luyt D., Ball H., Makwana N., Green M.R., Bravin K., Nasser S.M., Clark A.T. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;44:642–672.
11. Riggioni C., Ricci C., Moya B. et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024;79:324–352. DOI: 10.1111/all.15939.
12. Campbell D.E. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012;48:1058–1064.
13. Krogulska A., Dynowski J., Funkowicz M., Małachowska B., Wąsowska-Królikowska K. Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(6):547–56. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.6.547.

REFERENCES

1. Pischevaya allergiya. [Food allergy]. *Klinicheskie rekomendatsii. Sojuz pediatrov Rossii*. 2021. Available at <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php> (accessed 01.02.2024). (in Russian).
2. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M. et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78:2851–2874. DOI: 10.1111/all.15889.
3. Pischevaya neperenosimost u detey. *Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii*. [Food intolerance in children. Modern aspects of diagnosis, treatment, prevention and diet therapy]. Pod red. Ivanova D.O., Novikovoi V.P., Kosenkovo T.V. Санкт-Петербург; 2018. (in Russian).
4. Savage J., Johns C.B. Food Allergy: Epidemiology and Natural History. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45–59.
5. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62–75.
6. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amera Y.T. et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78:2361–2417. DOI: 10.1111/all.15801.
7. Lepeshkova T.S. Prichinno-zhnachimye allergeny i spektr sensibilizatsii detey, perenesshikh pischevuyu anafilaksiju. [Causative allergens and sensitization spectrum in children with the history of food-induced anaphylaxis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2023;7(2):75–80. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80. (in Russian).
8. Locke A., Hung L., Upton J.E.M., O'Mahony L., Hoang J., Eiwegger T. An update on recent developments and highlights in food allergy. *Allergy*. 2023;78:2344–2360. DOI: 10.1111/all.15749.
9. Santos A.F., Riggioni C., Agache I. et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78:3057–3076. DOI: 10.1111/all.15902.
14. Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondjurina E.G., Malakhov A.B., Revyakina V.A. i dr. *Natsionalnaya Programma. Bronhialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika*. [Bronchial asthma in children. Treatment and prophylaxis strategy]. 6 izd., pererab. i dop. Moskva: MedKom-Pro Publ.; 2021. (in Russian).
15. Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Ju.F., Kashinskaya T.S. Rasprostranennost allegicheskoy i neallegicheskoy bronhialnoy astmy i spektr sensibilizatsii sredi detey doskolnogo vozrasta, prozhivajushchikh v gorodskikh usloviyakh Altaiskogo kraja: populjatsionnoe odnomomentnoe issledovanie. [The prevalence of allergic and non-allergic bronchial asthma and the spectrum of sensitization among children of preschool age living in urban areas of the Altai Territory: a momentary population study]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(1):88–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93. (in Russian).
16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. (accessed 01.02.2024).
17. De Silva D., Halken S., Singh C. et al. on behalf of European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:813–826. DOI: 10.1111/pai.13273.
18. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843–858. DOI: 10.1111/pai.13496.

19. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M., Gutiérrez-Castrellón P., Miqdady M.-I.S., Smith P.K. et al. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition*. 2019;57:268–274. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.018.
20. Metodicheskie rekomendatsii po primeneniю u detey smesey na osnove chastichno gidrolizovannogo belka. [Guidelines for the use of formulas based on partially hydrolyzed protein in children]. Sojuz pediatrov Rossii. 2023. Available at <https://www.pediatr-russia.ru/upload/%D0%A7%D0%93%D0%A1%2020.01.2023.pdf> (accessed 01.02.2024). (in Russian).
21. Adam T., Divaret-Chauveau A., Roduit C. et al. Complementary feeding practices are related to the risk of food allergy in the ELFE cohort. *Allergy*. 2023; 78:2456–2466. DOI: 10.1111/all.15828.
22. Makarova S.G., Lavrova T.E., Vishyeva E.A., Turti T.V., Akoev Ju.S., Petrovskaya M.I. Pervichnaya profilaktika kak effektivny otvet na epidemiju allergicheskikh bolezney. [Primary Prevention as an Effective Response to the Epidemic of Allergic Diseases]. *Pediatricheskaya farmakologija*. 2015;12(1):67–74. (in Russian).
23. Revyakina V.A., Melnikova K.S. Sovremennyyi podkhod k formirovaniю ratsiona pitaniya rebenka pervogo goda zhizni. [A modern approach to shaping the diet of a child in the first year of life]. *Doktor.Ru*. 2020; 19(3): 44–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-44-47. (in Russian).
24. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(1):41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
25. Fisher H.R., Toit G.D., Bahnson H.T., Lack G. The challenges of preventing food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018; 121(3):313–319. DOI: 10.1016/j.anai.2018.06.008
26. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H. et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):803–813.
27. Perkin M.R., Logan K., Tseng A. et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breastfed infants. *N Engl J Med*. 2016; 374(18):1733–1743.
28. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A. et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316(11):1181–1192.
29. McWilliam V., Venter C., Greenhawt M. et al. A pragmatic approach to infant feeding for food allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33:e13849. DOI: 10.1111/pai.13849.
30. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W. et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2019; 75:497–523. DOI: 10.1111/all.14051.