

# Можно ли снизить бремя пищевой аллергии и атопического дерматита у детей, или почему профилактика лучше, чем лечение

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-15-30>

УДК: 616.516.5-056.43:613.287.5]-053.2-084

Дата поступления: 10.11.2024

Дата принятия: 12.12.2024

Дата публикации: 14.12.2024



## Мигачёва Н. Б.

*Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия***Мигачёва Наталья Бегиевна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

### Аннотация

**Введение.** Рост распространенности аллергических заболеваний, многообразие клинических форм, тяжесть проявлений и значительное нарушение качества жизни пациентов определяют значимость проблемы аллергии и поиска ее решений. Целью обзора является анализ преимуществ и возможностей профилактики аллергических заболеваний на современном этапе.

**Содержание.** В обзоре представлены актуальные данные, отражающие различные стороны бремени пищевой аллергии и атопического дерматита в детской популяции, анализ клинических рекомендаций, а также результаты современных клинических и фармакоэкономических исследований эффективности нутритивных стратегий в области первичной профилактики аллергии.

**Заключение.** Анализ результатов многочисленных исследований в области профилактики аллергических заболеваний, их качественная интерпретация и перенос в актуальные клинические рекомендации должны стать основой для решения проблемы эпидемии аллергии и подтверждением золотого правила медицины о том, что профилактика лучше, чем лечение.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергия к белкам коровьего молока, дети, профилактика, фармакоэкономическая эффективность

### Конфликт интересов:

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Мигачева Н. Б. Можно ли снизить бремя пищевой аллергии и атопического дерматита у детей, или Почему профилактика лучше, чем лечение. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (4): 15–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-15-30>

## Is it possible to reduce the burden of food allergy and atopic dermatitis in children, or Why prevention is better than cure

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-15-30>

Date of receipt: 10.11.2024

Date of acceptance: 12.12.2024

Date of publication: 14.12.2024

## Natalia B. Migacheva

*Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya street, Samara, 443099, Russia***Natalia Begievna Migacheva** — Dr. Sci., Associate Professor, Head of Department of Pediatrics, Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

### Abstract

**Introduction.** The increasing prevalence of allergic diseases, the variety of clinical forms, the severity of manifestations and a significant violation of the quality of life of patients determine the importance of the allergy problem and the search for its solutions. The purpose of the review is to analyze the advantages and possibilities of preventing allergic diseases at the present stage.

**Content.** The review presents current data reflecting various aspects of the burden of food allergies and atopic dermatitis in the pediatric population, an analysis of clinical recommendations, as well as the results of modern clinical and pharmacoeconomical studies of the effectiveness of nutritional strategies in the field of primary allergy prevention.

### Для корреспонденции:

Мигачёва Наталья Бегиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия.

E-mail: nbmigacheva@gmail.com.

### For correspondence:

Natalia Begievna Migacheva, Associate Professor, Head of Department of Pediatrics, Samara State Medical University.

Address: Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia.

E-mail: nbmigacheva@gmail.com.

**Conclusion.** The analysis of the results of numerous studies in the field of prevention of allergic diseases, their qualitative interpretation and translation into relevant clinical recommendations should become the basis for solving the problem of the allergy epidemic and confirming the golden rule of medicine that prevention is better than treatment.

**Keywords:** atopic dermatitis, food allergy, allergy to cow's milk proteins, children, prevention, pharmacoeconomic efficiency

**Competing interests:**

The author declare that they have no competing interests.

**For citation:** Migacheva N. B. Is it possible to reduce the burden of food allergy and atopic dermatitis in children, or Why prevention is better than cure. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (4): 15–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-15-30>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пропаганда и поощрение здорового образа жизни и профилактика заболеваний являются основополагающими принципами общественного здравоохранения и улучшения здоровья населения. Приписываемая голландскому ученому-гуманисту Дезидериусу Эразму (Эразм Роттердамский, 1466–1536 гг.) фраза «профилактика лучше лечения» стала основой концепции превентивного информирования и активных профилактических вмешательств, которые являются не только более эффективными, но и экономически более выгодными, чем последующие терапевтические и корректирующие действия. Сегодня, когда мы столкнулись с серьезным бременем аллергических заболеваний, сопровождающимся неуклонным ростом их распространенности, особенно в детской популяции, актуальность данной концепции в области первичной профилактики аллергии трудно переоценить.

Аллергические заболевания являются глобальной проблемой общественного здравоохранения в связи с широкой распространенностью, неуклонным ростом, возможностью развития тяжелых, в том числе жизнеугрожающих состояний, серьезным экономическим бременем, а также негативным влиянием на качество жизни пациентов и членов их семей. Важнейшей причиной обеспокоенности ученых в течение последних 30 лет является устойчивая тенденция к повсеместному увеличению распространенности бронхиальной астмы и аллергии во всех возрастных группах, которая отчетливо прослеживается со второй половины прошлого столетия [1–3]. При этом если пик распространенности респираторной аллергии приблизился к вершине на рубеже тысячелетий, то заболеваемость и распространенность атопического дерматита и пищевой аллергии продолжают нарастать, что стало основанием для появления

концепции т. н. второй волны эпидемии аллергии [4].

Атопический дерматит (АтД), в международной литературе часто называемый атопической экземой, представляет собой широко распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи с ранним дебютом, которым страдают до 20 % детей и до 10 % взрослых в развитых странах с высокой степенью вариативности [5]. АтД является одним из первых проявлений атопии и самым частым из аллергических заболеваний в детском возрасте, хотя может дебютировать и в старшем (подростковом) возрасте, проявляя при этом некоторые фенотипические особенности [6].

Учитывая типичные клинические проявления АтД и отсутствие специальных лабораторно-инструментальных методов, необходимых для постановки диагноза, можно утверждать, что данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований в разных странах и в различные временные периоды, могут быть вполне сопоставимыми, что дает возможность оценить не только текущую ситуацию по распространенности этого заболевания, но и актуальные эпидемиологические тренды. Одним из самых масштабных современных проектов в этой области является исследование EPI-CARE (The Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience study), оценивавшее наличие симптомов АтД (по анкетированию в соответствии с критериями ISAAC и диагностированного доктором заболевания) у более чем 65 тысяч детей до 18 лет из 18 стран, включая США, Канаду, Россию, Японию, страны Центральной и Южной Европы, Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии и Латинской Америки [7]. Результаты исследования продемонстрировали значительную вариабельность полученных результатов между странами и географическими регионами. Средние показатели распространенности подтвержденно-

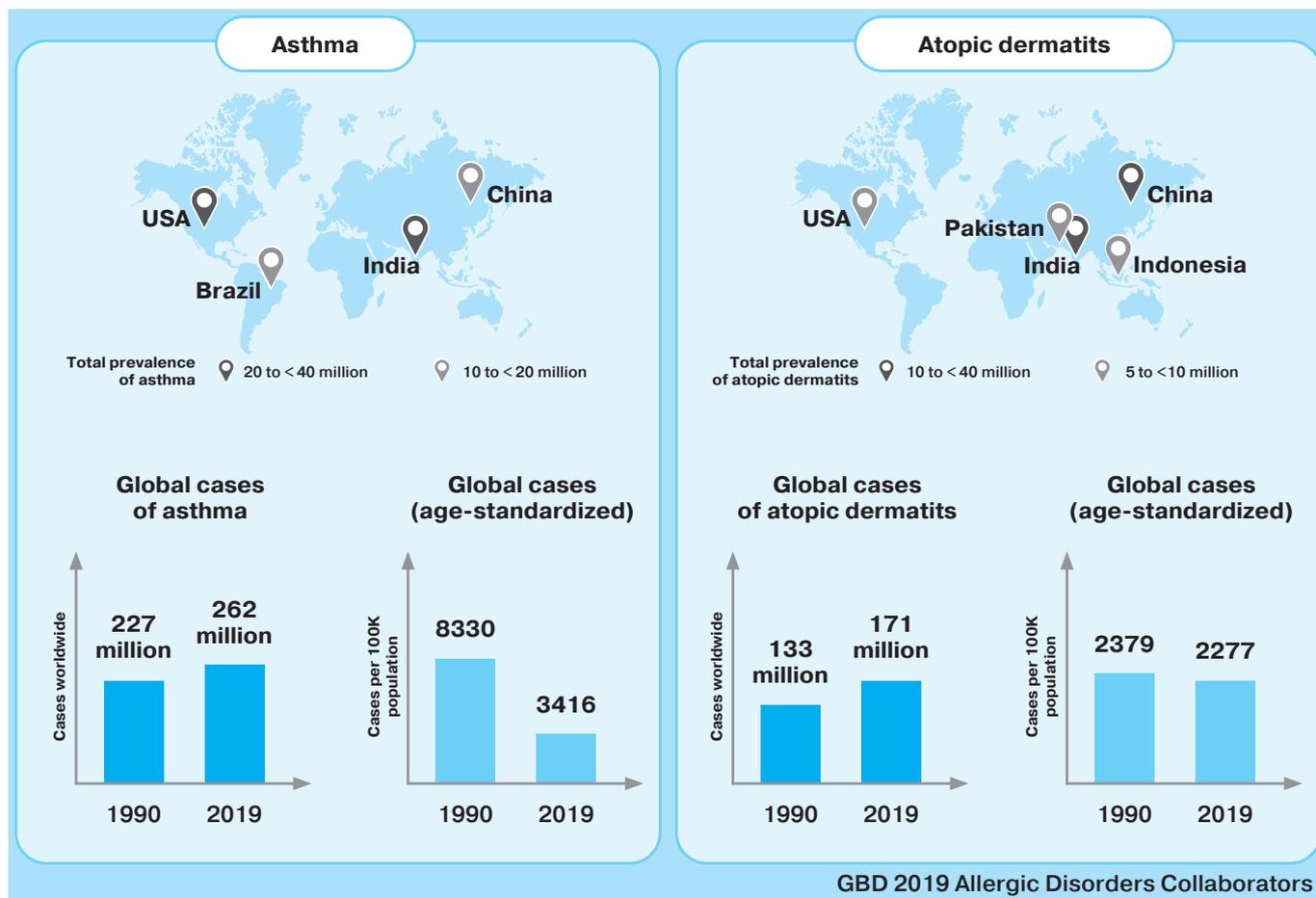


Рис. 1. Динамика распространенности бронхиальной астмы и атопического дерматита в мире с 1990 по 2019 гг. по данным исследования Global Burden of Disease [9]

Fig. 1. Dynamics of the prevalence of bronchial asthma and cancer in the world from 1990 to 2019 according to the Global Burden of Disease study [9]

го доктором АтД составили 9,8% в США и 15,1% в Канаде, варьировали от 9,7 до 20,1% в Латинской Америке, от 8,4 до 19,8% в Евразии и на Ближнем Востоке, от 8,4 до 18,6% в европейских странах, от 10,7 до 11,3% в Восточной Азии. Самая низкая распространенность АтД у детей в проведенном исследовании (2,7%) выявлена в Израиле. При распределении по возрастам средние показатели по всем изучаемым странам составили 12,1% у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, 13,0% у детей от 6 до 12 лет, 14,8% у детей от 12 до 18 лет, при этом самый низкий показатель во всех возрастных группах был отмечен в Израиле, а лидерами по распространенности АтД стали Испания (18,7% в возрасте до 6 лет), Италия (19,5% у детей от 6 до 12 лет) и Саудовская Аравия (29,4% у подростков). Важно отметить, что во многих странах (Саудовская Аравия, Бразилия, Турция, Объединенные Арабские Эмираты) отмечались более высокие показатели распространенности АтД в старших возрастных

группах по сравнению с детьми раннего возраста, что можно отнести к новым трендам современной эпидемиологии АтД.

Совсем недавно были опубликованы результаты еще двух серьезных международных исследований (GAN – Global Asthma Network, являющегося продолжением исследования ISAAC, и GBD – Global Burden of Diseases), не только изучавших актуальную распространенность АтД у детей в различных странах, но и проанализировавших изменение этих показателей в течение последних 20 лет [8, 9]. В обоих случаях отмечена очевидная тенденция к увеличению распространенности АтД в разных возрастных группах, а также некоторое увеличение доли пациентов с тяжелым течением заболевания (рис. 1). Подобные негативные тренды эпидемиологии АтД характерны и для Российской Федерации [10].

Важнейшее место в ряду заболеваний, ставших причиной развития «второй волны эпидемии ал-

лергии», занимает большая группа различных патологических состояний, связанных с пищевой аллергией (ПА), различающихся как по нозологическим формам (болезни кожи, желудочно-кишечного тракта, острые, в том числе системные, реакции, оральный аллергический синдром), механизм развития (IgE- и не-IgE-зависимые), так и по причинно-значимому аллергену (аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), куриному яйцу, арахису, злакам, фруктам и пр.). В течение нескольких десятилетий эпидемиологические исследования демонстрируют повсеместный устойчивый рост распространенности ПА [11–13]. Один из самых высоких таких показателей был зарегистрирован при проведении популяционного когортного исследования в Австралии, включившего результаты обследования более 5 тысяч детей, в котором ПА была подтверждена положительным провокационным тестом у 11% детей в возрасте 1 года [14]. Анализ популяционного анкетирования 50 тысяч американцев в 2018 году позволил выявить наличие проявлений ПА у каждого из 10 взрослых и у 1 из 12 детей по оценкам самих опрошенных или их родителей [15]. Тем не менее в соответствии с результатами недавнего систематического обзора распространенность диагностированной врачом ПА составила 9,3% для детей и 5,0% для взрослых с небольшой, но прогрессивной тенденцией к увеличению этого показателя в течение последних 10 лет [16]. Среди пищевых продуктов, вызывающих развитие аллергических реакций, как по жалобам пациентов, так и в соответствии с подтверждением провокационными тестами, лидируют молоко (5,7 и 0,3% соответственно), яйцо (2,4 и 0,8% соответственно), пшеница (1,6 и 0,1% соответственно), арахис (1,5 и 0,1% соответственно) и соя (0,5 и 0,3% соответственно) [17].

Важным аспектом проблемы пищевой аллергии в современных условиях является увеличение частоты развития в популяции тяжелых, генерализованных, часто жизнеугрожающих состояний, связанных с приемом пищевых продуктов [18, 19]. Рост выявления случаев анафилаксии у детей отмечается и в Российской Федерации, причем в роли наиболее значимых причинных факторов таких системных реакций в нашей стране чаще всего выступают коровье молоко, куриное яйцо, фрукты, пшеница, орехи, рыба [20–22]. Безусловно, столь значимые эпидемиологические тенден-

ции, как неуклонный рост распространенности АтД и ПА, увеличение частоты системных реакций на пищевые продукты, особенно в детской популяции, являются главными стимулами, требующими активного обсуждения возможностей разработки стратегий первичной профилактики аллергии, способных остановить ее эпидемию.

## ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И БРЕМЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Есть и другие причины рассматривать концепцию преимущества профилактики перед лечением с позиции аллергических заболеваний. Связаны они с особенностями естественного течения атопии и возможным развитием атопического марша, а также с серьезным социально-экономическим бременем и драматическим негативным влиянием этих хронических заболеваний на качество жизни пациентов.

Хорошо известно, что течение АтД может значительно варьировать от транзиторного заболевания до хронического рецидивирующего процесса, сопровождающегося периодами обострений и ремиссий, вплоть до прогрессирования во взрослую жизнь у пациентов с тяжелым течением заболевания или наличием особых предрасполагающих факторов [23], при этом более трети пациентов с АтД имеют среднетяжелое и тяжелое течение заболевания [24]. Другой траекторией естественного течения АтД, являющегося одним из типичных представителей Т2-ассоциированных заболеваний, может стать формирование т. н. атопического марша с реализацией клинических симптомов пищевой или респираторной аллергии [25]. Результаты нескольких крупных когортных исследований отчетливо демонстрируют, что дети с АтД в последующем чаще имеют проявления этих заболеваний, чем здоровые дети, более того, ранний дебют АтД и его тяжелое течение являются очевидными факторами более высокого риска развития коморбидных аллергических заболеваний [26]. Аналогичные данные получены и в отношении ПА: клинически значимая ПА у детей, особенно тяжелая или поливалентная, тесно ассоциирована с более частым и более ранним развитием у них бронхиальной астмы [27]. Аллергия на арахис, орехи, морепродукты склонна к длительному персистирующему течению, тогда как аллергию к белкам коровьего молока, куриного яйца, пшенице, сое дети часто «перерастают» к школьному возрасту.

Тем не менее результаты многих современных исследований указывают на то, что возраст достижения толерантности к этим пищевым продуктам в последние годы возрастает по сравнению с предыдущими десятилетиями [28].

Имеется множество подтверждений того, что пациенты с ПА и АтД часто испытывают значительные трудности в соблюдении правил, связанных с контролем заболевания (соблюдение диеты, элиминационные ограничения, необходимость постоянного ухода за кожей), отмечают снижение качества жизни, особенно если имеют тяжелые клинические проявления, множественную пищевую непереносимость или аллергию на базовые продукты, которые трудно исключить из рациона [29–31]. Несмотря на общепринятое представление о преимущественном значении и бремени АтД в детском возрасте, результаты современных исследований демонстрируют многомерное негативное влияние заболевания на жизнь взрослых пациентов, включающее нарушение качества жизни и производительности труда [32].

Обсуждая бремя АтД и ПА, необходимо обратить внимание и на экономические аспекты проблемы, обусловленные прямыми и косвенными финансовыми затратами семьи пациента с ПА и АтД, системы здравоохранения и общества в целом. В современной фармакоэкономике принято оценивать прямые расходы, к которым относятся затраты на диагностику и лечение больного ребенка, стоимость консультаций, лекарственных средств и лечебного питания, расходы на реабилитацию и обучение пациента и его родителей, а также косвенные расходы, включающие потерю рабочих дней у родителей больного ребенка, изменение их профессиональной ориентации, выплату пенсий по инвалидности в случае тяжелого течения заболевания и т. д. [33]. Очевидно, что сумма таких затрат на одно и то же заболевание в разных странах может значительно отличаться в зависимости от уровня социально-экономического развития государства, национальных медицинских рекомендаций по лечению данного заболевания, различий в работе систем здравоохранения. При этом результаты современных фармакоэкономических исследований демонстрируют значительное экономическое бремя ПА и АтД, как во взрослой, так и в детской популяции.

Так, например, общие финансовые затраты на лечение ребенка с ПА в США в 2013 году со-

ставляли 4184 доллара, а в 2022 году выросли до 7049 долларов в год [34]. Во Франции стоимость одного эпизода анафилаксии, связанной с пищевыми продуктами или лекарственными препаратами, оценивается в сумму от 1895 евро до 5610 евро в особо тяжелых случаях, в Великобритании общие расходы на пациентов с аллергией на арахис составляют 40–53 млн евро в год [35]. Не менее серьезные средства затрачиваются на ведение пациентов с АтД. По оценкам ученых, в США средняя стоимость лечения 1 пациента в год составляет 10 474 доллара, а при тяжелом течении заболевания она возрастает до 23 242 долларов [36]. В России бремя АтД тяжелого течения можно оценить в 564 242 руб. в год на одного больного трудоспособного возраста и 263 230 руб. в год на одного больного нетрудоспособного возраста (дети), при этом в целом по когорте больных для Российской Федерации оно может составить 13,074 млрд руб. в год, из них 12,031 млрд руб. приходится на лиц трудоспособного возраста, 1,043 млрд руб. — на детей [37]. Более того, важно отметить, что большинство таких пациентов имеют множественную коморбидность, которая значительно увеличивает как прямые, так и косвенные экономические расходы.

Таким образом, наряду с высокой распространенностью ПА и АтД в детской популяции, имеются и другие веские причины искать новые эффективные способы профилактики этих заболеваний, а также изучать их клиническую и фармакоэкономическую эффективность.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ НУТРИТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Колоссальный интерес к решению проблемы аллергии и результаты проведения многочисленных когортных и интервенционных исследований привели к последовательному накоплению данных и значительной трансформации взглядов на вопросы первичной профилактики аллергических заболеваний, что стало основой серьезного пересмотра официальных клинических рекомендаций и гайдлайнов по профилактике ПА и АтД. Авторы одного из недавних научных обзоров выделили 5 концептуальных «эпох» (этапов) в стратегиях профилактики аллергии, которые последовательно сменяли друг друга в течение нескольких десятилетий [38].

Эти этапы можно охарактеризовать значительными ограничениями диеты матери и ребенка в «эпоху всеобщего избегания» (до 1990 г.), ослаблением ограничений в питании матери в «эпоху ограниченный младенцев» (1990–2000 гг.), отсроченным введением аллергенов в рацион ребенка в «эпоху стратифицированных ограничений» (2000–2010 гг.), отказом от рекомендаций в «эпоху корректирующего отказа» (2010–2015 гг.) и, наконец, одобрением раннего введения аллергена в современную «эпоху ранней интродукции» (после 2015 г.).

Представленное выделение этапов профилактических вмешательств основано преимущественно на изменениях подходов к введению так называемых высокоаллергенных продуктов в рацион питания детей, произошедших в связи с пониманием новых механизмов и факторов риска развития ПА и общей сменой в начале тысячелетия парадигмы профилактики аллергии — от абсолютного устранения контакта с аллергеном к формированию оральной толерантности [39]. Десятилетия исследований, изучавших эффективность различных нутритивных стратегий профилактики ПА и АтД, действительно, подтвердили необходимость довольно раннего введения в рацион потенциальных пищевых аллергенов с целью индукции пищевой толерантности, однако высветили ряд новых нерешенных вопросов. В частности, оказалось, что на процессы формирования оральной толерантности могут оказывать влияние самые разные факторы, связанные как со свойствами самого антигена (вид пищевого аллергена, его молекулярная масса, технологическая и кулинарная обработка, количество, продолжительность и кратность введения), так и с сопутствующими условиями (возраст ребенка, состав и функциональная активность кишечной микробиоты, уровень сывороточного витамина «Д», общий характер вскармливания ребенка, его тип иммунного ответа, ассоциированный с наследственной предрасположенностью к атопии, и т. д.).

Такое разнообразие факторов и условий, влияющих на эффективность превентивных стратегий, безусловно, затрудняют возможность создания универсальных рекомендаций, которые могут использоваться в клинической практике. Вероятно, это является одной из причин того, что в новейших европейских и американских гайдлайнах по первичной профилактике атопии однозначные рекомендации касаются только отказа от ограничительных диет для здоровых матерей во время

беременности, запрета на использование детской молочной смеси на основе цельных белков в первую неделю жизни ребенка, смесей на основе изолята соевого белка на протяжении первого полугодия жизни ребенка, а также введения в рацион термически обработанного яичного белка в возрасте 4–6 месяцев и арахиса (для популяций с высокой распространенностью аллергии на арахис) [40, 41]. Эксперты не смогли представить убедительных данных ни за, ни против эффективности использования каких-либо дополнительных нутритивных стратегий в отношении рациона матери во время беременности и лактации (витамины, рыбий жир, про-, пре- и синбиотики) и питания ребенка в раннем возрасте. Не достигнут всеобщий консенсус и в отношении применения для профилактики ПА при отсутствии грудного молока смесей на основе гидролизованных белков или регулярного использования в возрасте старше 1 недели смесей на основе цельных белков. Даже результаты современных исследований о роли грудного вскармливания и его продолжительности не признаются с позиций доказательной медицины достаточно убедительными с точки зрения эффективности грудного вскармливания в профилактике АтД и ПА, хотя эксперты не отрицают безусловное общее критически важное значение материнского молока в развитии ребенка и формировании его здоровья [42].

Тем не менее вопрос выбора детской смеси для ребенка при отсутствии грудного вскармливания остается одним из наиболее актуальных и спорных в обсуждаемой области. Вплоть до 2020 года большинство согласительных документов по профилактике ПА в разных странах рекомендовали в случае необходимости перевода младенца из группы риска на искусственное или смешанное вскармливание использовать смеси на основе частично гидролизованных белков (ЧГС) с подтвержденной профилактической эффективностью [43–45]. Основанием для этого послужили исследования, продемонстрировавшие феномен формирования оральной толерантности в отношении белков коровьего молока при использовании некоторых ЧГС [46], а также различия в клинической эффективности разных гидролизатов, обусловленные не только источником белка, методом и степенью его гидролиза, но и значительным разнообразием пептидного профиля разных ЧГС, определяющим их аллергенную активность и индукцию клеточного и цитокинового ответа [47, 48]. Попытки изучить эффективность

применения разных смесей (ЧГС, иногда с включением ВГС) и стали основной причиной отсутствия консенсуса в отношении применения этой категории продуктов с целью профилактики аллергии: очевидно, что разные смеси обладают разными характеристиками и различной эффективностью, что неизбежно оказывает влияние на разный результат.

Наиболее убедительные доказательства профилактической эффективности были получены в крупнейшем международном исследовании GINI в отношении частично гидролизованной сывороточной смеси NAN<sup>®</sup> гипоаллергенный 1 (Nestle, Германия), продемонстрировавшей, по сравнению со стандартной смесью на основе цельного белка (СС) и смесью на основе высокогидролизированных сывороточных белков, снижение риска развития АтД как у детей из группы риска, так и в общей популяции. Результаты профилактической эффективности NAN<sup>®</sup> гипоаллергенный 1 были подтверждены результатами нескольких метаанализов [49–52]. Последующее 20-летнее когортное наблюдение за когортой детей, включенных в исследование GINI, подтвердило не только сохранение эффекта в отношении АтД, но и снижение у детей, получавших в первые месяцы жизни NAN<sup>®</sup> гипоаллергенный 1, риска развития бронхиальной астмы в возрасте 16–20 лет [53].

Создание в последние 15 лет на фоне высокоинтереса к проблеме профилактики аллергии большого количества новых гидролизированных смесей и проведение многочисленных исследований разного уровня привело к появлению противоречий в их результатах, многие из которых легко объясняются методологическими особенностями проведенных метаанализов, сравнивающих смеси с различными характеристиками, в разных популяциях, применяемые в разные возрастные периоды и пр., что не позволяет достоверно оценить эффективность конкретной формулы [54, 55]. Именно поэтому вопрос о возможности использования гидролизированных смесей для профилактики ПА и АтД продолжает активно обсуждаться в научном сообществе, признавшем, наряду с регуляторными органами, что эффективность каждой гидролизованной формулы в профилактике атопии не одинакова и должна определяться в отдельных клинических исследованиях с изучением результатов в краткосрочном и отдаленном периодах [56, 57]. Более того, эксперты признают, что существующие согласительные документы в от-

ношении профилактики аллергии значительно отличаются в разных странах и требуют доработки с точки зрения предоставления практикующим врачам более конкретных рекомендаций [15, 58]. Так, в отличие от многих международных гайдлайнов, в российских клинических рекомендациях по АтД и ПА в качестве первичной профилактики рассматривается необходимость грудного вскармливания младенца, а при его невозможности детям из группы риска рекомендуется докорм гидролизированными смесями. В целом же в настоящее время в реальной практике в каждом конкретном случае решение о применении тех или иных мер профилактики аллергии принимает лично врач, основываясь на собственном опыте и (или) результатах известных ему научных данных. В этой связи представление и обсуждение результатов новых исследований в области диетических вмешательств для профилактики ПА и АтД приобретает серьезное научно-практическое значение.

Интересные данные представлены в недавно опубликованной работе международной группы ученых из Греции и Кипра, которые при проведении рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), включившего 331 младенца из группы риска, с первой недели жизни переведенных на искусственное вскармливание, подтвердили 76% снижение риска развития АтД и уменьшение частоты формирования АБКМ к возрасту 6 месяцев у детей, получавших ЧГС по сравнению с детьми, получавшими СС [59]. Более того, результаты нового систематического обзора и метаанализа, изучавшего эффективность частично и высокогидролизированных смесей (ВГС) в профилактике аллергических заболеваний и включившего данные 24 исследований и почти 11 тысяч младенцев, преимущественно из группы риска, оказались обнадеживающими: по сравнению с детьми, принимавшими стандартную молочную смесь, дети, получавшие ВГС, имели более низкий риск развития АБКМ в возрасте 0–2 лет (низкий уровень доказательств); ЧГС и ВГС снижали риск развития АтД у детей младше и старше 2 лет (средний уровень доказательств); ЧГС снижали риск эпизодов свистящего дыхания в возрасте 0–2 лет (средний уровень доказательств), хотя на развитие других аллергических заболеваний применение ВГС и ЧГС по сравнению с грудным вскармливанием не оказывало профилактического эффекта [60]. Таким образом, новые данные об эффективности частичных гидролизатов

в профилактике АтД, а также подтвержденное отсутствие их негативного влияния на рост и развитие детей, приемлемый вкус и меньшая стоимость по сравнению с ВГС [61] дают основания для выбора именно этой группы смесей в качестве докорма детям с высоким риском развития аллергии при невозможности грудного вскармливания, при этом выбор должен быть сделан в пользу гидролизатов, подтвердивших свою эффективность в серьезных клинических исследованиях.

### ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ

Немаловажное значение при выборе превентивных мероприятий, помимо клинической эффективности и безопасности тех или иных подходов к профилактике аллергии, имеет экономическая целесообразность их применения. Все эти характеристики учитываются при проведении фармакоэкономических исследований, направленных на решение проблемы оптимизации медицинской помощи пациентам с различными заболеваниями. Самым распространенным методом таких исследований является анализ «затраты — эффективность», заключающийся в определении соотношения денежных средств, затраченных на применение изучаемого метода, к полученному в результате его использования эффекту по сравнению с традиционным подходом [33]. При этом к изучаемым затратам относят совокупность прямых, непрямых и нематериальных затрат, о которых было сказано ранее, а в качестве показателя эффективности могут использоваться различные критерии, описывающие состояние здоровья пациентов, в случае изучения методов профилактики аллергии — развитие аллергического заболевания (АтД или ПА). Результатом анализа «затраты — эффективность» является подсчет коэффициента CER, который позволяет выбрать наиболее эффективную методику, характеризующуюся наименьшими затратами.

Поскольку в основе любого фармакоэкономического анализа лежит подтвержденная результатами РКИ и проведенного метаанализа клиническая эффективность изучаемого способа, то применительно к проблеме профилактики аллергии рассчитать экономическую эффективность до недавнего времени удавалось лишь в отношении использования гидролизатов у детей при невозможности грудно-

го вскармливания. В соответствии с результатами самого масштабного в данной области исследования GINI применение смесей на основе частично гидролизованных сывороточных белков (NAN® гипоаллергенный 1) снижает кумулятивный риск развития АтД у детей к 6 годам на 36% по сравнению со СС и позволяет предотвратить развитие АтД к этому возрасту у каждого 5-го пациента [49]. Экономический анализ, проведенный в Германии, продемонстрировал, что такое снижение относительного риска развития АтД в группах профилактики обеспечивает уменьшение средней стоимости любого случая заболевания у получающих ЧГС или ВГС-К на 800–900 евро в год по сравнению со смесью на основе цельного коровьего молока, несмотря на более высокую цену гидролизованных формул и, соответственно, стоимость каждого случая АтД у детей из групп профилактики [62]. Тем не менее пересчет разности затрат на 1 дополнительный предотвращенный случай (т. н. инкрементная стоимость) показал снижение затрат для системы здравоохранения и общества только при использовании ЧГС.

Последующие исследования фармакоэкономики детского питания, проведенные в разных странах Европы, Австралии, Юго-Восточной Азии, подтвердили, что ЧГС является клинически и экономически эффективной по сравнению со СС для профилактики АтД у детей из группы риска, не находящихся на эксклюзивном грудном вскармливании. При этом ЧГС оказались экономически выгодными по сравнению с обоими типами ВГС (сывороточным и казеиновым) во всех проводимых исследованиях [63–67]. Несмотря на серьезные различия в уровнях социально-экономического развития и совершенно разные модели систем здравоохранения, схожие результаты были получены и в двух российских фармакоэкономических исследованиях, изучавших эффективность диетопрофилактики АтД [68, 69]. Так, в построенной учеными РАНХиГС клинико-экономической модели применение ЧГС с доказанным профилактическим эффектом (NAN® гипоаллергенный 1) снижает в 1,9 раза расходы семьи и в 2 раза расходы общества на лечение АтД в течение первого года по сравнению со СС [69]. В обоих случаях исследователи заключили, что раннее использование ЧГС у здоровых младенцев с атопической наследственностью, не получающих грудного вскармливания, выглядит очень экономически

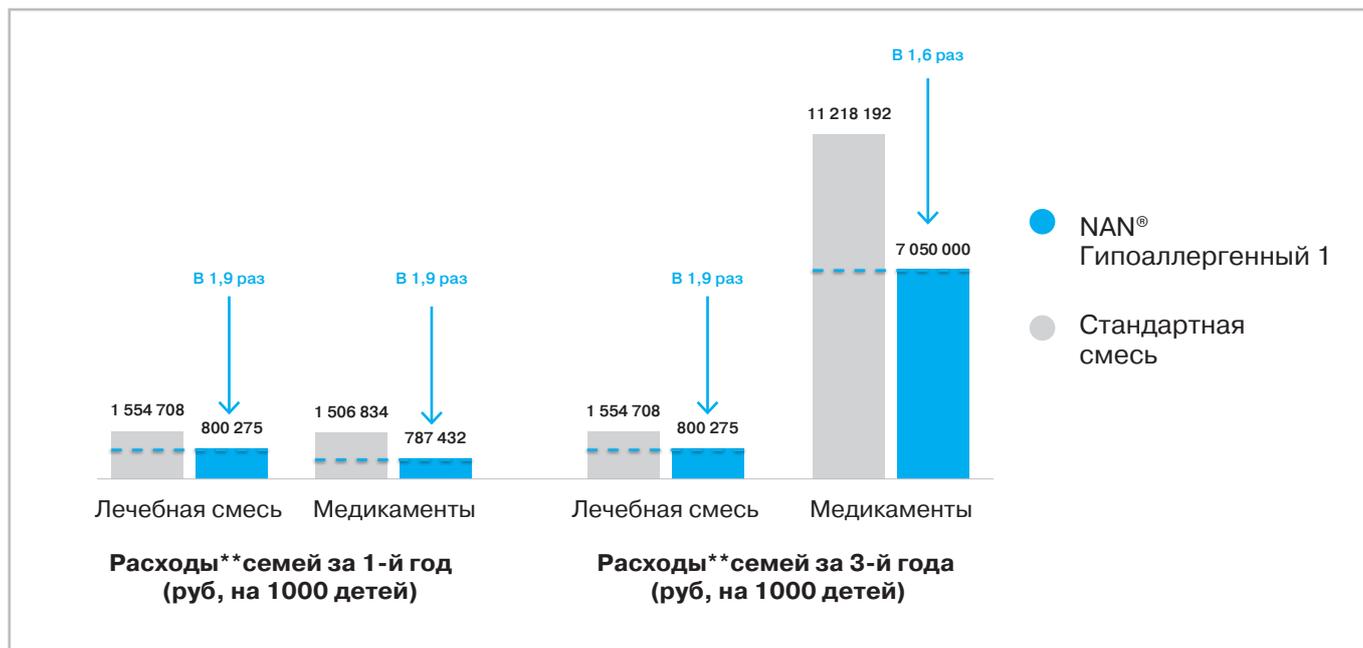


Рис. 2. Снижение расходов семьи на лечение атопического дерматита при применении в качестве профилактики ЧГС по сравнению со стандартной смесью [69]

Fig. 2. Reduction of family expenses for the treatment of atopic dermatitis when used as a prophylaxis of PGM in combination with a standard mixture [69]

выгодным, поскольку снижает клиническое и экономическое бремя АД (рис. 2).

К настоящему времени фармакоэкономический анализ все шире применяется в медицине в целом и в дерматологии в частности. Относительно недавно был опубликован систематический обзор исследований, оценивавших различные клинико-экономические аспекты профилактики и лечения АД, констатировавший, что подавляющее большинство работ по оценке профилактических стратегий изучали фармакоэкономическую эффективность ЧГС [70]. Тем не менее в последние годы в связи с безусловным подтверждением преимуществ более раннего введения в рацион ребенка аллергенных продуктов по сравнению с их отсроченным введением появились новые исследования, оценивающие экономическую целесообразность всеобщего раннего употребления младенцами куриного яйца и арахиса по сравнению с предлагаемым некоторыми экспертами выжидательным подходом (стратегия скрининга) и проведением предварительного кожного тестирования [71, 72]. Авторы продемонстрировали, что стратегия раннего всеобщего введения в рацион младенцев арахиса по сравнению со стратегией скрининга позволит сэкономить в США 1019 долларов на человека, обеспечив общие социальные сбережения в размере 654 млн

долларов за 20-летний период, а раннее введение в рацион младенцев яйца приведет к экономии по меньшей мере 6865 долларов на человека по сравнению с отсроченным его введением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бремя аллергических заболеваний в педиатрии определяется не только их высокой распространенностью в детской популяции, возможностью развития тяжелых, в том числе системных реакций, значительным нарушением качества жизни самих детей и членов их семей, а также серьезными индивидуальными и государственными экономическими затратами. Проблема связана и с бременем упущенных возможностей наших пациентов, заключающимся в множестве настоящих и будущих ограничений, которые становятся препятствием для посещения детского сада, парка или цирка, для занятий спортом или поездки в летний лагерь, для дружбы с домашним питомцем и даже выбора любимой профессии. Анализ результатов многочисленных исследований в области профилактики аллергических заболеваний, их качественная интерпретация и перенос в актуальные клинические рекомендации должны стать основой для решения проблемы эпидемии аллергии и подтверждением золотого правила медицины о том, что профилактика лучше, чем лечение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6 (11): 869–874.
2. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014; 7 (1): 12.
3. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 3–13.
4. Prescott S., Allen K.J. Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 155–161.
5. Grafanaki K., Bania A., Kaliatsi E.G., Vryzaki E., Vasilopoulos Y., Georgiou S. The Imprint of Exposome on the Development of Atopic Dermatitis across the Lifespan: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023; 12 (6): 2180.
6. Weidinger S., Simpson E.L., Silverberg J.I., Barbarot S., Eckert L., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Mnif T., Guillemin I., Fenton M.C., Delevry D., Chuang C.C., Pellan M., Gadkari A. Burden of atopic dermatitis in paediatric patients: an international cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2024; 190 (6): 846–857.
7. Silverberg J.I., Barbarot S., Gadkari A., Simpson E.L., Weidinger S., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Saba G., Guillemin I., Fenton M.C., Auziere S., Eckert L. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (4): 417–428.e2.
8. Langan S.M., Mulick A.R., Rutter C.E., et al. Trends in Eczema Prevalence in Children and Adolescents: A Global Asthma Network Phase I Study. *Clin Exp Allergy.* 2023; 53 (3): 337–352.
9. Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., Lee S.W., Kim M.S., GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators; Shin J.I., Yon D.K. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy.* 2023; 78 (8): 2232–2254.
10. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., и др. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия) часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020;60(1):4-25. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
11. Venter C., Maslin K., Patil V., et al. The prevalence, natural history and time trends of peanut allergy over the first 10 years of life in two cohorts born in the same geographical location 12 years apart. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (8): 804–811.
12. Tang M.L., Mullins R.J. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J.* 2017; 47 (3): 256–261.
13. Ma Z., Chen L., Xian R., Fang H., Wang J., Hu Y. Time trends of childhood food allergy in China: three cross-sectional surveys in 1999, 2009, and 2019. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 1073–1079.
14. Peters R.L., Koplin J.J., Gurrin L.C., et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 145–153.
15. Leung A.S.Y., Tham E.H., Samuel M., Munblit D., Chu D.K., Dahdah L., Yamamoto-Hanada K., Trikamjee T., Warad V., van Niekerk A., Martinez S., Ellis A., Bielory L., Cuadros G., van Bever H., Wallace D., Tang M., Sublett J., Wong G.W.K. Quality and consistency of clinical practice guidelines on the prevention of food allergy and atopic dermatitis: Systematic review protocol. *World Allergy Organ J.* 2022; 15 (9): 100679.
16. Spolidoro G.C.I., Amara Y.T., Ali M.M., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023 Feb; 78 (2): 351–368.
17. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amara Y.T., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023; 78 (9): 2361–2417.
18. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A., et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy.* 2019; 74: 1063–1080.
19. Tham E.H., Leung A.S.Y., Pacharn P., et al. Anaphylaxis — lessons learnt when east meets west. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30: 681–688.
20. Есакова Н.В., Захарова И.Н., Османов И.М., и др. Анафилаксия среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями: пятилетний ретроспективный анализ. *Вопросы детской диетологии.* 2022; 20 (4): 21–30.
21. Пампура А.Н., Есакова Н.В., Конюкова Н.Г. Анафилаксия к белкам коровьего молока — многоликая и нерешенная проблема. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2023; 11 (3): 302–312.
22. Лепешкова Т.С. Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга. *Российский аллергологический журнал.* 2021; 18 (2): 46–54.
23. Irvine A.D., Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner’s guide. *Br J Dermatol.* 2019; 181: 895–906.

24. Silverberg J.I., Simpson E.L. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24 (5): 476–486.
25. de Las Vecillas L., Quirce S. The Multiple Trajectories of the Allergic March. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024; 34 (2): 75–84.
26. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 46–55.
27. Knyziak-Mędrzycka I., Majsiaik E., Cukrowska B. Allergic March in Children: The Significance of Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Predicting Atopy Development and Planning Allergen-Specific Immunotherapy. *Nutrients.* 2023; 15 (4): 978.
28. Jeong K., Lee S. Natural course of IgE-mediated food allergy in children. *Clin Exp Pediatr.* 2023; 66 (12): 504–511.
29. Ali F., Vyas J., Finlay A.Y. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jun 9; 100 (12): adv00161.
30. Allen C.W., Bidarkar M.S., vanNunen S.A., Campbell D.E. Factors impacting parental burden in food-allergic children. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 696–698.
31. Chen G., DunnGalvin A., Greenhawt M., et al. Deriving health utility indices from a food allergy quality-of-life questionnaire. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32: 1773–1780.
32. Luger T., Romero W.A., Gruben D., et al. Clinical and humanistic burden of atopic dermatitis in Europe: analyses of the National Health and Wellness Survey. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022; 12: 949–969.
33. Ягудина Р.И., Скулкова Р.С. Основы фармакоэкономического анализа. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2011; 2: 56-59. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-farmakoeconomicheskogo-analiza> (дата обращения: 11.11.2024).
34. Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy.* 2024; 6 (1): 3–14.
35. Fong A.T., Ahlstedt S., Golding M.A., Protudjer J.L.P. The Economic Burden of Food Allergy: What We Know and What We Need to Learn. *Curr Treat Options Allergy.* 2022; 9 (3): 169–186.
36. Wang X., Boytsov N.N., Gorritz M., Malatestinic W.N., Goldblum O.M., Wade R.L. US health care utilization and costs in adult patients with atopic dermatitis by disease severity. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022; 28 (1): 69–77.
37. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2019; (4): 4–14.
38. Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy.* 2024 Jul 1; 6 (1): 3–14.
39. Zepeda-Ortega B., Goh A., Хепарадаки P., Sprikkelman A., Nicolaou N., Hernandez R.E.H., Latif A.H.A., Yat M.T., Diab M., Hussaini B.A., Setiabudiawan B., Kudla U., van Neerven R.J.J., Muhardi L., Warner J.O. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. *Front Immunol.* 2021; 12: 608372.
40. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S., Arshad H., Bahnson H.T., Beyer K., Boyle R., du Toit G., Ebisawa M., Eigenmann P., Grimshaw K., Hoest A., Jones C., Lack G., Nadeau K., O'Mahony L., Szajewska H., Venter C., Verhasselt V., Wong G.W.K., Roberts G. 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 Jul; 32 (5): 843–858.
41. Abrams E.M., Shaker M., Stukus D., et al. Updates in Food Allergy Prevention in Children. *Pediatrics.* 2023; 152 (5): e2023062836.
42. Brandwein M., Enten Vissoker R., Jackson H., Rogan T., Pitcock J., Krinkin E., Venter C. Redefining the Role of Nutrition in Infant Food Allergy Prevention: A Narrative Review. *Nutrients.* 2024; 16 (6): 838.
43. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 590–601.
44. Pelkonen A.S., Kuitunen M., Dunder T., et al. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008–2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23 (2): 103–116.
45. Chan A.W.M., Chan J.K.C., Tam A.Y.C., Lee T.H. Guidelines for allergy prevention in Hong Kong. *Medical Practice.* 2016; 22 (3): 279–285.
46. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012; 5 (3): 232–239.
47. Lambers T.T., Gloerich J., van Hoffen E., Alkema W., Hondmann D.H., van Tol E.A. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. *Food Sci Nutr.* 2015; 3 (1): 81–90.

48. Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Reininger R., Civaj V., Campana R., Thalhamer J., Scheiblhofer S., Balic N., Horak F., Ollert M., Papadopoulos N.G., Quirce S., Szepfalusi Z., Herz U., van Tol E.A., Spitzauer S., Valenta R. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine responses. *Allergy*. 2017; 72 (3): 416–424.
49. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Krämer U., Link E., Heinrich J., Koletzko S., Grübl A., Hoffmann U., Beckmann C., Reinhardt D., Bauer C.P., Wichmann E., Berdel D. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergol Select*. 2017; 1 (1): 28–38.
50. Szajewska H., Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (2): 423–437.
51. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50 (4): 422–430.
52. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2017; 10 (1): 27.
53. Gappa M., Filipiak-Pittroff B., Libuda L., von Berg A., Koletzko S., Bauer C.P., Heinrich J., Schikowski T., Berdel D., Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy*. 2021; 76 (6): 1903–1907.
54. Boyle R.J., Ierodiakonou D., Khan T., Chivinge J., Robinson Z., Geoghegan N., Jarrold K., Afxentiou T., Reeves T., Cunha S., Trivella M., Garcia-Larsen V., Leonardi-Bee J. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352: i974.
55. Osborn D.A., Sinn J.K., Jones L.J. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3 (3): CD003664.
56. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M., Gutiérrez-Castrellón P., Miqdady M.S., Smith P.K., von Berg A., Greenhawt M.J. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition*. 2019; 57: 268–274.
57. EU Commission. Commission delegated regulation (EU) 2016/127. *Off J Eur Union*. 2016. P. 20–30.
58. Vale S.L., Lobb M., Netting M.J., Murray K., Clifford R., Campbell D.E., Salter S.M. A systematic review of infant feeding food allergy prevention guidelines — can we AGREE? *World Allergy Organ J*. 2021 May 29; 14 (6): 100550.
59. Nicolaou N., Pancheva R., Karaglani E., Sekkidou M., Marinova-Achkar M., Popova S., Tzaki M., Kapetanaki A., Iacovidou N., Boutsikou T., Iliodromiti Z., Papaevangelou V., Sardeli O., Xepapadaki P., Papatoma E., Thijs-Verhoeven I., Kudla U., Ulfman L.H., Schaafsma A., Manios Y. The Risk Reduction Effect of a Nutritional Intervention With a Partially Hydrolyzed Whey-Based Formula on Cow's Milk Protein Allergy and Atopic Dermatitis in High-Risk Infants Within the First 6 Months of Life: The Allergy Reduction Trial (A.R.T.), a Multicenter Double-Blinded Randomized Controlled Study. *Front Nutr*. 2022; 9: 863599.
60. Li X., He T., Duan S., Liang J., Feng G., Li F., Shen Z., Ye W., Liu B., Jiang B., Chen Y., Liu N., Szeto I.M., Cai L. Infant Formulas With Partially or Extensively Hydrolyzed Milk Proteins for the Prevention of Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2024 May; 15 (5): 100217.
61. Vandenplas Y., Ksiazyk J., Luna M.S., Migacheva N., Picaud J.C., Ramenghi L.A., Singhal A., Wabitsch M. Partial Hydrolyzed Protein as a Protein Source for Infant Feeding: Do or Don't? *Nutrients*. 2022; 14 (9): 1720.
62. Mertens J., Stock S., Lungen M., von Berg A., Krämer U., Filipiak-Pittroff B., Heinrich J., Koletzko S., Grübl A., Wichmann H.E., Bauer C.P., Reinhardt D., Berdel D., Gerber A. Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost-effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23 (6): 597–604.
63. Spieldenner J., Belli D., Dupont C., Haschke F., Iskedjian M., Nevot Falcó S., Szajewska H., von Berg A. Partially hydrolysed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: comparative pharmacoeconomic analyses. *Ann Nutr Metab*. 2011; 59 Suppl 1: 44–52.
64. Iskedjian M., Belli D., Farah B., Navarro V., Detzel P. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Swiss children. *J Med Econ*. 2012; 15 (2): 378–393.
65. Iskedjian M., Haschke F., Farah B., van Odijk J., Berbari J., Spieldenner J. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Danish children. *J Med Econ*. 2012; 15 (2): 394–408.
66. Su J., Prescott S., Sinn J., Tang M., Smith P., Heine R.G., Spieldenner J., Iskedjian M. Cost-effectiveness of partially-hydrolyzed formula for prevention of atopic dermatitis in Australia. *J Med Econ*. 2012; 15 (6): 1064–1077.
67. Botteman M., Detzel P. Cost-effectiveness of partially hydrolyzed whey protein formula in the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk urban infants in Southeast Asia. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 Suppl 1: 26–32.

68. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Деев И.А., Петровская Ю.А. Эффективность и экономическая целесообразность первичной профилактики атопического дерматита: смеси на основе гидролизата белка. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 46–51.
69. Деркач Е.В., Авксентьева М.В., Федеяева В.К., Реброва О.Ю., Солдатова И.Г. Клинико-экономическое исследование применения смеси для детского питания на основе частично гидролизованного сывороточного белка по сравнению со стандартной смесью на основе цельного белка коровьего молока для профилактики атопического дерматита у детей до 3 лет. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (2): 29–43.
70. Sach T.H., McManus E., Levell N.J. Understanding economic evidence for the prevention and treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (4): 707–716.
71. Shaker M., Stukus D., Chan E.S., et al. “To screen or not to screen”: comparing the health and economic benefits of early peanut introduction strategies in five countries. *Allergy*. 2018; 73: 1707–1714.
72. Shaker M., Verma K., Greenhawt M. The health and economic outcomes of early egg introduction strategies. *Allergy*. 2018; 73: 2214–2223.

## REFERENCES

1. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6 (11): 869–874.
2. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J*. 2014; 7 (1): 12.
3. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 3–13.
4. Prescott S., Allen K.J. Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22: 155–161.
5. Grafanaki K., Bania A., Kaliatsi E.G., Vryzaki E., Vasilopoulos Y., Georgiou S. The Imprint of Exposome on the Development of Atopic Dermatitis across the Lifespan: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023; 12 (6): 2180.
6. Weidinger S., Simpson E.L., Silverberg J.I., Barbarot S., Eckert L., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Mnif T., Guillemin I., Fenton M.C., Delevry D., Chuang C.C., Pellan M., Gadkari A. Burden of atopic dermatitis in paediatric patients: an international cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2024; 190 (6): 846–857.
7. Silverberg J.I., Barbarot S., Gadkari A., Simpson E.L., Weidinger S., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Saba G., Guillemin I., Fenton M.C., Auziere S., Eckert L. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126 (4): 417–428.e2.
8. Langan S.M., Mulick A.R., Rutter C.E., et al. Trends in Eczema Prevalence in Children and Adolescents: A Global Asthma Network Phase I Study. *Clin Exp Allergy*. 2023; 53 (3): 337–352.
9. Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., Lee S.W., Kim M.S., GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators; Shin J.I., Yon D.K. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023; 78 (8): 2232–2254.
10. Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Y., Migacheva H.B., Khakimova R.F., Cheburkin A.A., Kuropatnikova E.A., Lyan N.A., Maksimova A.V., Masalskiy S.S., Smolkina O.Y. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version) part 1. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 60 (1): 4-25, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
11. Venter C., Maslin K., Patil V., et al. The prevalence, natural history and time trends of peanut allergy over the first 10 years of life in two cohorts born in the same geographical location 12 years apart. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (8): 804–811.
12. Tang M.L., Mullins R.J. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J*. 2017; 47 (3): 256–261.
13. Ma Z., Chen L., Xian R., Fang H., Wang J., Hu Y. Time trends of childhood food allergy in China: three cross-sectional surveys in 1999, 2009, and 2019. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32 (5): 1073–1079.
14. Peters R.L., Koplin J.J., Gurrin L.C., et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 145–153.
15. Leung A.S.Y., Tham E.H., Samuel M., Munblit D., Chu D.K., Dahdah L., Yamamoto-Hanada K., Trikamjee T., Warad V., van Niekerk A., Martinez S., Ellis A., Bielory L., Cuadros G., van Bever H., Wallace D., Tang M., Sublett J., Wong G.W.K. Quality and consistency of clinical practice guidelines on the prevention of food allergy and atopic dermatitis: Systematic review protocol. *World Allergy Organ J*. 2022; 15 (9): 100679.
16. Spolidoro G.C.I., Amara Y.T., Ali M.M., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023 Feb; 78 (2): 351–368.

17. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amera Y.T., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023; 78 (9): 2361–2417.
18. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A., et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy*. 2019; 74: 1063–1080.
19. Tham E.H., Leung A.S.Y., Pacharn P., et al. Anaphylaxis — lessons learnt when east meets west. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 681–688.
20. Esakova N.V., Zakharova I.N., Osmanov I.M., et al. Anaphylaxis among children hospitalized with severe allergic reactions: a 5-year retrospective analysis. *Problems of pediatric nutritiology*. 2022; 20 (4): 21–30. (In Russ.)
21. Pampura A.N., Esakova N.V., Konyukova N.G. Anaphylaxis to cow's milk proteins is a multifaceted and unresolved problem. *Paediatrics Eastern Europe*. 2023; 11 (3): 302–312. (In Russ.)
22. Lepeshkova T.S. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg. *Russian journal of allergy*. 2021; 18 (2): 46–54. (In Russ.)
23. Irvine A.D., Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol*. 2019; 181: 895–906.
24. Silverberg J.I., Simpson E.L. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24 (5): 476–86.
25. de Las Vecillas L., Quirce S. The Multiple Trajectories of the Allergic March. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024; 34 (2): 75–84.
26. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143 (1): 46–55.
27. Knyziak-Mędrzycka I., Majsiaik E., Cukrowska B. Allergic March in Children: The Significance of Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Predicting Atopy Development and Planning Allergen-Specific Immunotherapy. *Nutrients*. 2023; 15 (4): 978.
28. Jeong K., Lee S. Natural course of IgE-mediated food allergy in children. *Clin Exp Pediatr*. 2023; 66 (12): 504–511.
29. Ali F., Vyas J., Finlay A.Y. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun 9; 100 (12): adv00161.
30. Allen C.W., Bidarkar M.S., vanNunen S.A., Campbell D.E. Factors impacting parental burden in food-allergic children. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 696–698.
31. Chen G., Dunn Galvin A., Greenhawt M., et al. Deriving health utility indices from a food allergy quality-of-life questionnaire. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32: 1773–1780.
32. Luger T., Romero W.A., Gruben D., et al. Clinical and humanistic burden of atopic dermatitis in Europe: analyses of the National Health and Wellness Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; 12: 949–969.
33. Yagudina R.I., Skulkova R.S. Principles of pharmacoeconomic analysis. *The Bulletin of the Scientific Centre for expert evaluation of medicinal products*. 2011; 2: 56-59. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-farmakoekonomicheskogo-analiza> (date of access: 11.11.2024). (In Russ.)
34. Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy*. 2024; 6 (1): 3–14.
35. Fong A.T., Ahlstedt S., Golding M.A., Protudjer J.L.P. The Economic Burden of Food Allergy: What We Know and What We Need to Learn. *Curr Treat Options Allergy*. 2022; 9 (3): 169–186.
36. Wang X., Boytsov N.N., Gorritz M., Malatestinic W.N., Goldblum O.M., Wade R.L. US health care utilization and costs in adult patients with atopic dermatitis by disease severity. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022; 28 (1): 69–77.
37. Krysanov I.S., Krysanova V.S., Karpov O.I., Ermakova V.Yu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019; 4: 4–14. (In Russ.)
38. Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy*. 2024 Jul 1; 6 (1): 3–14.
39. Zepeda-Ortega B., Goh A., Xepapadaki P., Sprickelman A., Nicolaou N., Hernandez R.E.H., Latiff A.H.A., Yat M.T., Diab M., Hussaini B.A., Setiabudiawan B., Kudla U., van Neerven R.J.J., Muhardi L., Warner J.O. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. *Front Immunol*. 2021; 12: 608372.
40. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S., Arshad H., Bahnson H.T., Beyer K., Boyle R., du Toit G., Ebisawa M., Eigenmann P., Grimshaw K., Hoest A., Jones C., Lack G., Nadeau K., O'Mahony L., Szajewska H., Venter C., Verhasselt

- V., Wong G.W.K., Roberts G. 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 Jul; 32 (5): 843–858.
41. Abrams E.M., Shaker M., Stukus D., et al. Updates in Food Allergy Prevention in Children. *Pediatrics.* 2023; 152 (5): e2023062836.
  42. Brandwein M., Enten Vissoker R., Jackson H., Rogan T., Pitcock J., Krinkin E., Venter C. Redefining the Role of Nutrition in Infant Food Allergy Prevention: A Narrative Review. *Nutrients.* 2024; 16 (6): 838.
  43. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 590–601.
  44. Pelkonen A.S., Kuitunen M., Dunder T., et al. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008–2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23 (2): 103–116.
  45. Chan A.W.M., Chan J.K.C., Tam A.Y.C., Lee T.H. Guidelines for allergy prevention in Hong Kong. *Medical Practice.* 2016; 22 (3): 279–285.
  46. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012; 5 (3): 232–239.
  47. Lambers T.T., Gloerich J., van Hoffen E., Alkema W., Hondmann D.H., van Tol E.A. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. *Food Sci Nutr.* 2015; 3 (1): 81–90.
  48. Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Reininger R., Civaj V., Campana R., Thalhamer J., Scheiblhofer S., Balic N., Horak F., Ollert M., Papadopoulos N.G., Quirce S., Szepfalusi Z., Herz U., van Tol E.A., Spitzauer S., Valenta R. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine responses. *Allergy.* 2017; 72 (3): 416–424.
  49. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Krämer U., Link E., Heinrich J., Koletzko S., Grübl A., Hoffmann U., Beckmann C., Reinhardt D., Bauer C.P., Wichmann E., Berdel D. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergol Select.* 2017; 1 (1): 28–38.
  50. Szajewska H., Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100 % whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26 (2): 423–437.
  51. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100 % whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50 (4): 422–430.
  52. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100 % whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2017; 10 (1): 27.
  53. Gappa M., Filipiak-Pittroff B., Libuda L., von Berg A., Koletzko S., Bauer C.P., Heinrich J., Schikowski T., Berdel D., Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy.* 2021; 76 (6): 1903–1907.
  54. Boyle R.J., Ierodiakonou D., Khan T., Chivinge J., Robinson Z., Geoghegan N., Jarrold K., Afxentiou T., Reeves T., Cunha S., Trivella M., Garcia-Larsen V., Leonardi-Bee J. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352: i974.
  55. Osborn D.A., Sinn J.K., Jones L.J. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (3): CD003664.
  56. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M., Gutiérrez-Castrellón P., Miqdady M.S., Smith P.K., von Berg A., Greenhawt M.J. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition.* 2019; 57: 268–274.
  57. EU Commission. Commission delegated regulation (EU) 2016/127. *Off J Eur Union.* 2016. P. 20–30.
  58. Vale S.L., Lobb M., Netting M.J., Murray K., Clifford R., Campbell D.E., Salter S.M. A systematic review of infant feeding food allergy prevention guidelines - can we AGREE? *World Allergy Organ J.* 2021 May 29; 14 (6): 100550.
  59. Nicolaou N., Pancheva R., Karaglani E., Sekkidou M., Marinova-Achkar M., Popova S., Tzaki M., Kapetanaki A., Iacovidou N., Boutsikou T., Iliodromiti Z., Papaevangelou V., Sardeli O., Xepapadaki P., Papatoma E., Thijs-Verhoeven I., Kudla U., Ulfman L.H., Schaafsma A., Manios Y. The Risk Reduction Effect of a Nutritional Intervention With a Partially Hydrolyzed Whey-Based Formula on Cow's Milk Protein Allergy and Atopic Dermatitis in High-Risk Infants Within the First 6 Months of Life: The Allergy Reduction Trial (A.R.T.), a Multicenter Double-Blinded Randomized Controlled Study. *Front Nutr.* 2022; 9: 863599.
  60. Li X., He T., Duan S., Liang J., Feng G., Li F., Shen Z., Ye W., Liu B., Jiang B., Chen Y., Liu N., Szeto I.M., Cai L. Infant Formulas With Partially or Extensively Hydrolyzed Milk Proteins for the Prevention of Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Adv Nutr.* 2024 May; 15 (5): 100217.
  61. Vandenplas Y., Ksiazyk J., Luna M.S., Migacheva N., Picaud J.C., Ramenghi L.A., Singhal A., Wabitsch M. Partial Hydrolyzed Protein as a Protein Source for Infant Feeding: Do or Don't? *Nutrients.* 2022; 14 (9): 1720.

62. Mertens J., Stock S., Lungen M., von Berg A., Krämer U., Filipiak-Pittroff B., Heinrich J., Koletzko S., Grübl A., Wichmann H.E., Bauer C.P., Reinhardt D., Berdel D., Gerber A. Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost-effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23 (6): 597–604.
63. Spieldenner J., Belli D., Dupont C., Haschke F., Iskedjian M., Nevot Falcó S., Szajewska H., von Berg A. Partially hydrolysed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: comparative pharmacoeconomic analyses. *Ann Nutr Metab.* 2011; 59 Suppl 1: 44–52.
64. Iskedjian M., Belli D., Farah B., Navarro V., Detzel P. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Swiss children. *J Med Econ.* 2012; 15 (2): 378–393.
65. Iskedjian M., Haschke F., Farah B., van Odijk J., Berbari J., Spieldenner J. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Danish children. *J Med Econ.* 2012; 15 (2): 394–408.
66. Su J., Prescott S., Sinn J., Tang M., Smith P., Heine R.G., Spieldenner J., Iskedjian M. Cost-effectiveness of partially-hydrolyzed formula for prevention of atopic dermatitis in Australia. *J Med Econ.* 2012; 15 (6): 1064–1077.
67. Botteman M., Detzel P. Cost-effectiveness of partially hydrolyzed whey protein formula in the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk urban infants in Southeast Asia. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66 Suppl 1: 26–32.
68. Ogorodova L.M., Petrovskiy E.I., Deev I.A., Petrovskaya Y.A. Efficacy and financial viability of primary prevention of atopic dermatitis: protein-hydrolysate-based formulae. *Pediatric pharmacology.* 2013; 10 (4): 46–51.
69. Derkach E.V., Avksent'eva M.V., Fedyeva V.K., Rebrova O.Yu., Soldatova I.G. A clinico-economic study of an infant formula based on partially hydrolyzed serum protein as compared with a standard whole cow's milk formula for prevention of atopic dermatitis in children under 3 years old. *Problems of practical pediatrics.* 2014; 9 (2): 29–43.
70. Sach T.H., McManus E., Levell N.J. Understanding economic evidence for the prevention and treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (4): 707–716.
71. Shaker M., Stukus D., Chan E.S., et al. "To screen or not to screen": comparing the health and economic benefits of early peanut introduction strategies in five countries. *Allergy.* 2018; 73: 1707–1714.
72. Shaker M., Verma K., Greenhawt M. The health and economic outcomes of early egg introduction strategies. *Allergy.* 2018; 73: 2214–2223.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Нестле Россия».

## FUNDING SOURCES

The article is published with financial support from «Nestle Rossiya LLC».

## ВКЛАД АВТОРА В РАБОТУ

**Мигачева Н. Б.** — разработка дизайна статьи, написание и редактирование текста.

## THE AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK

**Natalia B. Migacheva** — article design development, writing and editing text.