

# Эффективность аминокислотной смеси при тяжелом атопическом дерматите у детей первого года жизни: результаты открытого многоцентрового проспективного исследования

А.Н. Пампура, Т.Е. Лаврова, М.С. Тренева, Н.Н. Таран, Т.А. Филатова

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Институт питания РАМН; Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Москва

## Efficacy of an amino acid-based formula in severe atopic dermatitis in babies of the first year of life: Results of an open-label multicenter prospective study

A.N. Pampura, T.E. Lavrova, M.S. Treneva, N.N. Taran, T.A. Filatova

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; N.F. Filatov City Children's Clinical Hospital, Moscow

В последние годы отмечается увеличение распространенности тяжелого течения атопического дерматита, сопровождающееся недостаточной эффективностью диетотерапии высокогидролизными смесями. Одним из путей увеличения эффективности лечения является диетотерапия аминокислотными смесями. *Цель исследования:* оценка эффективности аминокислотной смеси (Nutrilon Аминокислоты) в комплексной терапии тяжелого атопического дерматита. *Характеристики детей и методы:* в открытое многоцентровое проспективное исследование включены 99 больных детей в возрасте от 3 до 11 мес (SCORAD > 40 баллов). Оцениваемые параметры: динамика SCORAD на фоне 4-недельного приема аминокислотной смеси, наличие гастроинтестинальных симптомов и их динамика, оценка эффективности диетотерапии родителями и врачом по визуально-аналоговой шкале, динамика массоростовых показателей, спектр сенсibilизации. *Выводы:* для тяжелого атопического дерматита характерно полиорганное поражение (наличие гастроинтестинальных симптомов в 63,4% случаев), поливалентная сенсibilизация. Аминокислотная смесь эффективно купирует как изолированные кожные (у 98% детей), так и сочетанные кожно-гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии (у 87% детей). Диетотерапия Nutrilon Аминокислоты высокоэффективна (по оценке как родителей, так и врачей); ее продолжительность должна составлять не менее 4 нед.

*Ключевые слова:* дети первого года жизни, атопический дерматит, гастроинтестинальные симптомы, диетотерапия, аминокислотная смесь, Nutrilon Аминокислоты.

Recently, there is an increasing prevalence of severe atopic dermatitis accompanied by the insufficient efficiency of diet therapy with extensively hydrolyzed formulas. Dietary therapy with amino acid-based formulas is one of the ways of enhancing the efficiency of treatment. Objective: to evaluate the efficacy of an amino acid-based formula (Nutrilon Amino acids) in the combination therapy of severe atopic dermatitis. An open-label multicenter prospective study included 99 sick patients (a SCORAD score of >40) aged 3 to 11 months. The estimated parameters were a change in the SCORAD index during 4-week intake of the amino acid-based formula; the presence of gastrointestinal symptoms and their change; evaluation of the efficiency of diet therapy by parents and a physician according to the visual analogue scale; a change in weight and height; and sensitization spectrum. Conclusion. Severe atopic dermatitis is characterized by multiple organ dysfunction syndrome (gastrointestinal symptoms in 63,4% of cases) and multivalent sensitization. The amino acid-based formula is effective in arresting both isolated cutaneous (in 98% of the children) and concomitant cutaneous and gastrointestinal (in 87%) manifestations of food allergy. Dietary therapy with Nutrilon Amino acids is highly effective, as assessed by both the parents and the physicians; its duration must be at least 4 weeks.

*Key words:* babies of the first year of life; atopic dermatitis; gastrointestinal symptoms; dietary therapy; amino acid-based formula; Nutrilon Aminoacids.

© Коллектив авторов, 2013

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2013; 1:93–100

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии

Тренева Марина Сергеевна — к.м.н., в.н.с. того же отделения  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Лаврова Татьяна Евгеньевна — к.м.н., врач-педиатр, аллерголог-иммунолог НИИ питания РАМН

Таран Наталья Николаевна — к.м.н., н.с. того же института, асс. каф. диетологии РМАПО

115446 Москва, Каширское шоссе, д. 21

Филатова Татьяна Алексеевна — д.м.н., зав. аллергопульмонологическим центром ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова

103001 Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Ведение детей раннего возраста, страдающих пищевой аллергией, в настоящее время представляется одной из наиболее сложных проблем детской аллергологии, требующей быстрого решения. Распространенность пищевой аллергии на первом году жизни, по данным большинства исследователей, составляет приблизительно 6–10%. В этом возрасте возможна гиперчувствительность практически к любому пищевому продукту, однако наиболее часто отмечаются аллергические реакции к коровьему молоку, куриному яйцу, рыбе, пшенице, арахису. Первым инородным белком, вводимым в диету ребенка, обычно служит коровье молоко, и среди детей раннего возраста рас-

пространенность аллергии к белкам коровьего молока составляет 2–3%. Аллергенами коровьего молока, вызывающими состояние гиперчувствительности у детей раннего возраста, являются казеин и белки сыворотки —  $\beta$ -лактоглобулин и  $\alpha$ -лактальбумин. Клинические проявления пищевой аллергии у детей раннего возраста, прежде всего, связаны с развитием атопического дерматита, крапивницы/ангиоотека, аллергического поражения желудочно-кишечного тракта, анафилаксии, бронхиальной астмы.

Необходимым условием назначения адекватной элиминационной диеты служит точная постановка диагноза пищевой аллергии. Одним из методов диагностики аллергии к белкам коровьего молока является количественное определение специфических IgE *in vitro*. К преимуществам данного диагностического метода относится его безопасность, возможность применения у детей с тяжелыми клиническими манифестациями пищевой аллергии, получающих терапию антигистаминными препаратами. Вместе с тем данный метод далеко не всегда позволяет установить точный диагноз.

При лечении детей раннего возраста наиболее часто специалисты сталкиваются с аллергией к белкам коровьего молока. Если ребенок раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока находится на искусственном или смешанном вскармливании, то показано назначение высокогидролизных смесей.

Однако, согласно определению, «гипоаллергенным» называется продукт, при употреблении которого возможно возникновение аллергических реакций не более чем у 10% больных с аллергией к данному продукту. В этой связи особую актуальность приобретают элементные диеты (аминокислотные смеси), которые назначают детям с тяжелыми проявлениями пищевой аллергии. Наиболее часто показаниями к использованию элементной диеты является поливалентная пищевая аллергия; невозможность качественного аллергообследования (в связи с различными как объективными, так и субъективными причинами); поражения желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки; отсутствие позитивного результата от олигоантгенной и полуэлементной диеты. Необходимо подчеркнуть, что назначение элементной диеты оправдано у детей с диагностической целью и позволяет не только элиминировать причинно-значимый пищевой аллерген, но и в дальнейшем тестировать вводимые в диету продукты. В то же время, несмотря на очевидные преимущества, в клинической практике использование аминокислотных смесей часто связано со значительными трудностями. Это послужило обоснованием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценка эффективности аминокислотной смеси у детей первого года жизни с тяжелым атопическим дерматитом.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое многоцентровое проспективное исследование включены 99 детей с тяжелым атопическим дерматитом, находившихся на смешанном или искусственном вскармливании, из семи федеральных округов России. Возраст пациентов от 3 до 11 мес. У всех детей отмечалось отсутствие эффекта от применяемых на протяжении 2 нед высокогидролизных смесей при проведении соответствующей элиминационной диеты матерью (в случае смешанного вскармливания). Под отсутствием эффекта понималось снижение индекса SCORAD не более чем на 50% при адекватной наружной терапии.

Критериями исключения являлись: наличие нетипичных для атопического дерматита кожных проявлений, острые инфекционные заболевания, тяжелые соматические заболевания, отсутствие комплаентности со стороны родителей, применение пероральных глюкокортикостероидов, подозрение на первичный иммунодефицит, неэффективность диетотерапии аминокислотной смесью в течение 2 нед. Под неэффективностью диетотерапии понимали утяжеление/сохранение тяжести атопического дерматита (сохранение/увеличение индекса SCORAD на 30% от первоначальной оценки), отказ ребенка от смеси, рвота, отсутствие прибавки массы/отрицательная динамика массы относительно начала исследования.

Исследование закончил 91 ребенок. Восемь детей выбыли из исследования: у 1 ребенка был установлен диагноз себореи, 5 детей исключены в связи с недостаточной комплаентностью, у 1 ребенка отмечалась неэффективность терапии аминокислотной смесью (позже при аллергологическом обследовании выявлена высокая сенсibilизация к аллергенам кошки), у 1 ребенка на фоне тяжелого течения атопического дерматита отмечалось присоединение герпесвирусной инфекции.

Ребенку, соответствующему критериям включения, после подписания родителями информированного согласия на участие в исследовании, назначалась аминокислотная смесь.

Сухая инстантная смесь аминокислотная Nutrilon® Аминокислоты — продукт диетического питания, предназначенный для питания детей с рождения. Аминокислотная смесь произведена и упакована на заводе Nutricia Liverpool/100 Wavertree Boulevard, Wavertree Technology Park, Liverpool L7 9PT (Великобритания). Импортер ООО «Нутриция» Россия.

Введение продукта осуществлялось постепенно в течение 3–5 дней. Аминокислотная смесь составляла 100% рациона ребенка, родители фиксировали в дневнике дату начала введения смеси и достижения 100% рациона. Аминокислотная смесь назначалась на 4 нед в объеме, соответствующем возрасту и массе тела ребенка.

В течение исследования проводились три врачебных осмотра с оценкой основных массоростовых показателей, тяжести atopического дерматита (индекс SCORAD) и эффективности диетотерапии по 10-балльной шкале (со слов родителей и по мнению врача).

Врач проводил объективную оценку тяжести atopического дерматита по индексу SCORAD в начале исследования (1-й визит), через 2 нед (2-й визит) и в конце исследования (3-й визит). Оценка симптомов проводилась на участке с максимально выраженными изменениями кожи. Один и тот же участок кожи можно было использовать для оценки выраженности любого количества симптомов.

Родители оценивали эффективность диетотерапии (исчезновение гастроинтестинальных симптомов, динамика тяжести кожных симптомов) по 10-балльной шкале (0 — отсутствие эффекта, 10 — отличный эффект) 1 раз в неделю. Врач вносил балльную оценку эффективности диетотерапии со слов родителей в дневник наблюдения за ребенком, заполняемый во время визита. Врач также использовал глобальную оценку эффективности лечения ребенка по аналогичной 10-балльной шкале 1 раз в 2 нед.

Наружная терапия тяжелого дерматита проводилась топическими глюкокортикостероидными препаратами I — III класса активности в соответствии с клиническими показаниями и возрастными ограничениями, а также увлажняющими средствами и препаратами, купирующими очаги вторичного инфицирования. При тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинали с топических глюкокортикостероидных препаратов III класса, для обработки чувствительных участков кожи (шея, складки) — I класса. Для рутинного применения при локализации поражения на туловище и конечностях у детей использовались топические глюкокортикостероиды I — II класса.

Дети, вошедшие в исследование, не получали пероральные глюкокортикостероиды в качестве длительной системной терапии тяжелого atopического дерматита. Антигистаминные средства применялись по показаниям.

До начала исследования данный протокол был

одобрен локальным этическим комитетом МНИИ педиатрии и детской хирургии.

Для характеристики признака при нормальном его распределении использовали среднее значение и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ); при отсутствии нормального распределения признака — медиану, значения 25-го и 75-го центилей ( $Me [25; 75]$ ). Для сравнения балльной оценки эффективности диетотерапии врачами, проведенной в динамике, использовали непараметрический критерий знаков Вилкоксона (двусторонний вариант). Статистически значимыми считали различия при вероятности альфа-ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ). Для статистического анализа использовали статистическую программу «GraphPad Prism» Version 5.04.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все 99 детей (59 мальчиков, 40 девочек) родились доношенными, с нормальными массоростовыми показателями. Грудное вскармливание получали в течение 30 [14, 90] дней (табл. 1).

Дебют atopического дерматита в виде кожных проявлений отмечался в возрасте 45 [30; 90] дней. Заболевание в большинстве случаев характеризовалось непрерывнорецидивирующим течением, недостаточной эффективностью диетотерапии, наружной и системной терапии антигистаминными препаратами. До включения в исследование в качестве диетотерапии 46% детей получали высокогидролизные смеси на основе сывороточных белков коровьего молока, 12% — высокогидролизные смеси на основе казеиновых белков, 18% — частично гидролизные смеси, 11% — смесь на основе козьего молока (рис. 1).

Возраст детей на момент включения в исследование составил 172,5 [120; 231] дня. При этом тяжесть atopического дерматита, оцениваемая по шкале SCORAD, соответствовала тяжелому течению процесса, составив 53,7 [48; 59] балла. Сопоставление возраста дебюта заболевания и возраста детей на момент включения в исследование свидетельствовало о быстром прогрессировании atopического дерматита (рис. 2).

Изолированные кожные симптомы отмечались лишь у  $1/3$  детей. У  $2/3$  больных кожные симптомы сопровождалось поражением желудочно-кишечно-

Таблица 1. Основная характеристика детей, включенных в исследование

| Характеристика                                  | Показатель        |
|-------------------------------------------------|-------------------|
| Мальчики/девочки                                | 59/40             |
| Масса тела при рождении, г                      | 3400 [3170; 3640] |
| Длина тела при рождении, см                     | 52 [51; 54, 25]   |
| Грудное вскармливание, дни                      | 30 [14, 90]       |
| Возраст дебюта заболевания, дни                 | 45 [30; 90]       |
| Возраст на момент включения в исследование, дни | 172,5 [120; 231]  |

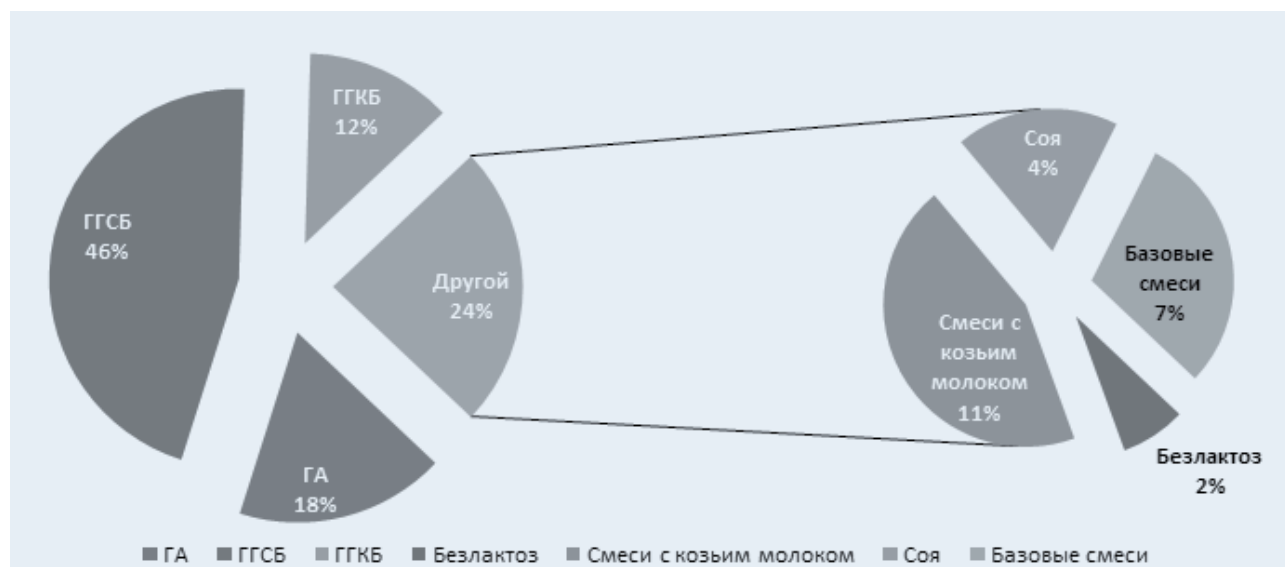


Рис. 1. Диетотерапия у детей с тяжелым атопическим дерматитом до включения в исследование

ГКСБ — глубокогидролизированные смеси на основе сывороточных белков; ГГКБ — глубокогидролизированные смеси на основе казеиновых белков; ГА — гипоаллергенные смеси на основе частичного гидролиза белков.

го тракта (рис. 3). При этом ведущими симптомом являлись запоры (36,6% случаев), упорные срыгивания/рвота (27,7%), слизь в стуле (19,8%), диарея, сочетающаяся со слизью в стуле.

Повышение уровня общего IgE относительно нормативных значений локальных лабораторий установлено у 72% детей. При анализе спектра сенсибилизации было отмечено, что ведущими аллергенами для детей, вошедших в исследование, являлись пищевые аллергены: коровье молоко и его фракции,

яйцо, говядина (табл. 2). Кроме того, почти у 20% детей с тяжелым атопическим дерматитом наблюдалась значимая сенсибилизация к непищевым аллергенам (антигенам березы, эпителию кошки, собаки, клещам домашней пыли).

На фоне приема аминокислотной смеси отмечалась хорошая динамика прибавки массы и длины тела ребенка (табл. 3). При анализе Z-score массы тела относительно возраста ребенка показатели находились в пределах возрастных значений, однако наблюдалось снижение Z-score массы на фоне дебюта и тяжелого течения заболевания. На фоне назначения аминокислотной смеси отмечался положительный тренд Z-score массы относительно возраста ребенка (рис. 4).

С момента достижения аминокислотной смеси 100% рациона больных детей врачом оценива-

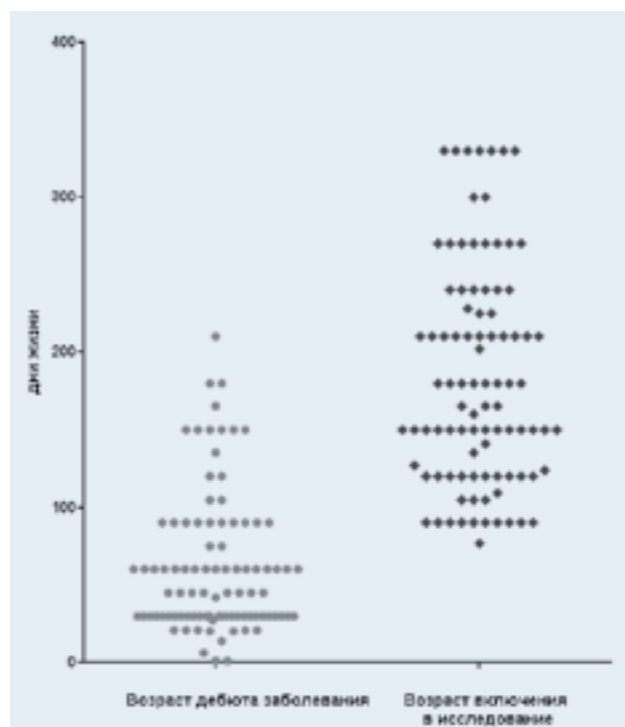


Рис. 2. Сопоставление возраста дебюта заболевания и возраста включения ребенка в исследование.

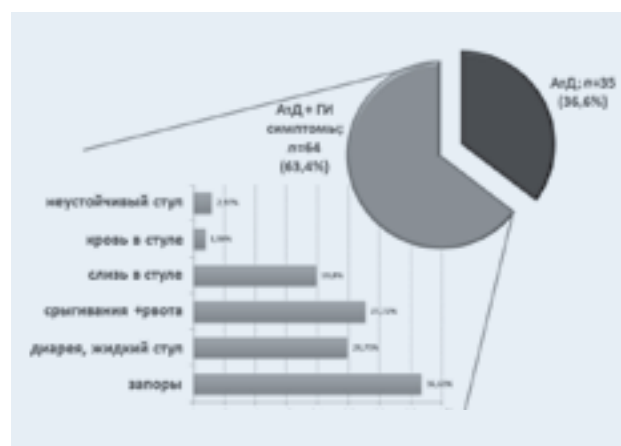


Рис. 3. Гастроинтестинальные симптомы при тяжелом течении атопического дерматита.

АтоД — атопический дерматит; Ги — гастроинтестинальные симптомы.

Таблица 2. Частота сенсибилизации к различным аллергенам у детей, вошедших в исследование (% детей)

| Аллерген       | Высокая сенсибилизация | Средняя сенсибилизация |
|----------------|------------------------|------------------------|
| Коровье молоко | 14,8                   | 30                     |
| Лактальбумин   | 3,7                    | 11,1                   |
| Казеин         | 3,7                    | 7,4                    |
| Яйцо           | 11,1                   | 18,5                   |
| Говядина       | 0                      | 7,4                    |
| Береза         | 18,5                   | 0                      |
| Клещи          | 0                      | 7,4                    |
| Кошка          | 3,7                    | 3,7                    |
| Собака         | 0                      | 3,7                    |

лась эффективность диетотерапии по стандартной шкале тяжести atopического дерматита (индексу SCORAD) в начале исследования, через 2 и 4 нед терапии (рис. 5). У всех детей уже в первые 2 нед от-

мечалось достоверное снижение индекса SCORAD ( $p < 0,0001$ ) с 54,42 ( $SD$  9,94) до 25,98 ( $SD$  13,91) балла, что соответствовало среднетяжелому кожному процессу. На фоне продолжения приема аминокис-

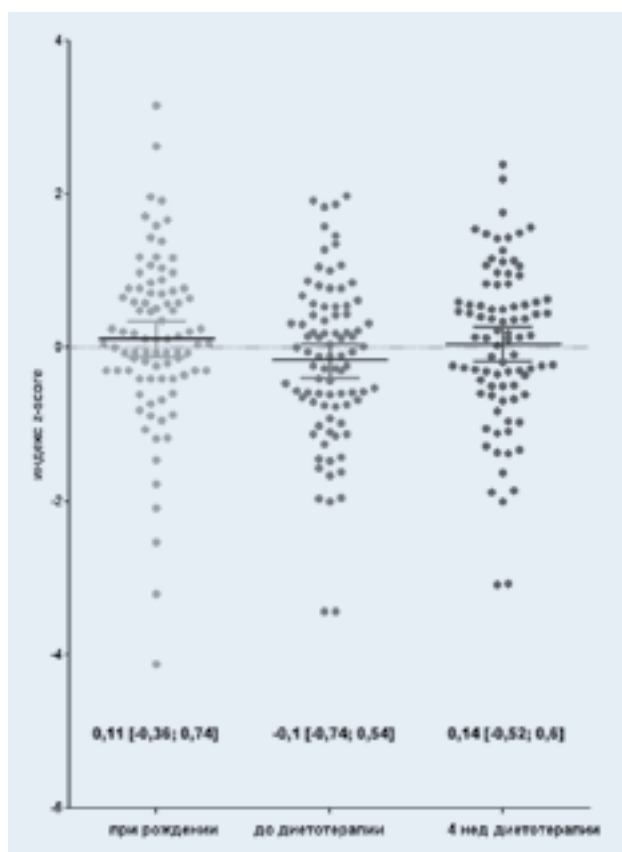


Рис. 4. Соответствие массы ребенка возрасту.

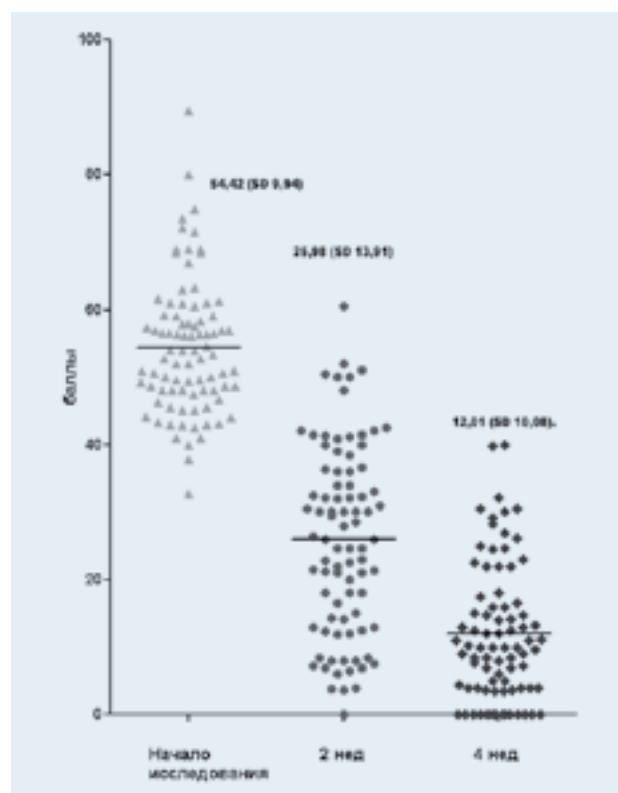


Рис. 5. Динамика тяжести atopического дерматита (индекс SCORAD) у детей из общей выборки в начале исследования, через 2 и 4 нед на фоне приема аминокислотной смеси.

Таблица 3. Динамика основных антропометрических показателей детей, включенных в исследование

| Показатель | Абсолютные значения массы тела, г |                      |                      | Абсолютная прибавка, г |                    |                    | p       |
|------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|---------|
|            | 1-й визит                         | 2-й визит (+2 нед)   | 3-й визит (+4 нед)   | 1-й визит              | 2-й визит (+2 нед) | 3-й визит (+4 нед) |         |
| Масса тела | 7700<br>[6650; 8500]              | 7960<br>[6900; 8870] | 8200<br>[7200; 9150] | 260<br>[100; 395]      | 300<br>[192; 432]  | 540<br>[375; 750]  | <0,0001 |
| Длина тела | 67 [63; 70]                       | 68 [64; 71]          | 70 [65; 72]          | 1 [0; 2]               | 1 [1; 2]           | 2 [1; 3]           | <0,0001 |



лотной смеси до 4 нед индекс SCORAD снизился до 12,01 ( $SD$  10,08).

Предположив, что тяжесть атопического дерматита может зависеть от наличия/отсутствия гастроинтестинальных симптомов у детей, мы проанализировали индекс SCORAD в указанных двух подгруппах. Сопоставление результатов не выявило достоверных различий в тяжести заболевания, скорости купирования кожных проявлений.

Купирование гастроинтестинальных симптомов оценивалось относительно достижения 100% объема смеси (рис. 6). При сопоставлении даты начала введения смеси и скорости купирования симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (по субъективной оценке родителей ребенка) было отмечено, что облегчение гастроинтестинальных симптомов начиналось еще до достижения аминокислотной смеси 100% рациона. Среднее время купирования указанных проявлений составило 5,22 дня.

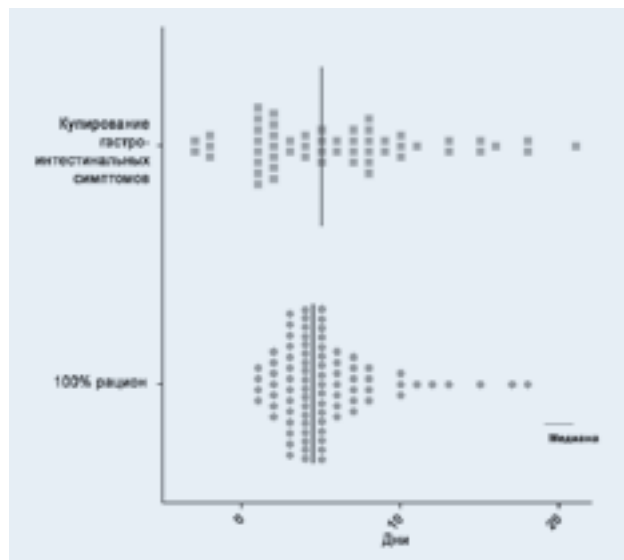


Рис. 6. Динамика гастроинтестинальных симптомов относительно достижения аминокислотной смесью 100% рациона.

У 8 детей из подгруппы пациентов с желудочно-кишечными расстройствами отмечалось персистирование гастроинтестинальных симптомов на фоне драматического снижения тяжести атопического дерматита: у 5 детей отмечались запоры, а у 3 детей первых месяцев жизни — срыгивания. Сохранение этих симптомов, безусловно, требует дальнейшего обследования больных детей и, вероятно, может указывать на наличие сопутствующей патологии.

Общая эффективность диетотерапии оценивалась по простой 10-балльной шкале родителями и врачами. На фоне диетотерапии как родители, так и врачи отмечали у детей достоверное улучшение кожных и гастроинтестинальных проявлений (рис. 7).

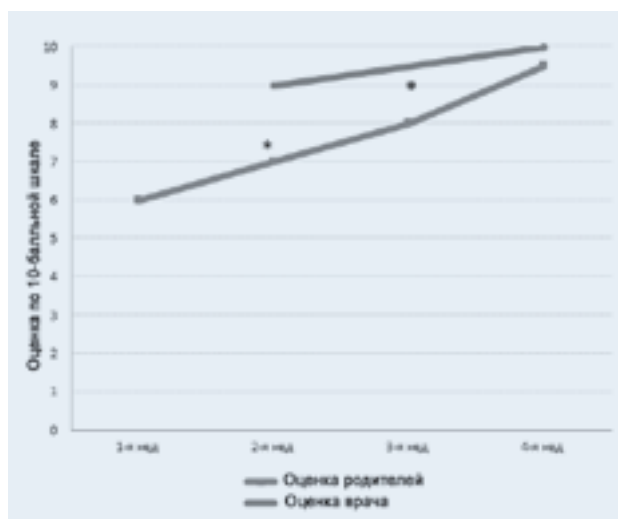


Рис. 7. Динамика эффективности диетотерапии по оценке родителей и врачей.

\* —  $p < 0,01$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в России отмечается рост частоты тяжелых форм атопического дерматита у детей первого года жизни на фоне возрастающей неэффективности традиционной диетотерапии высокогидролизными смесями. Проведенное исследование явилось первым многоцентровым крупномасштабным российским исследованием эффективности аминокислотной смеси у детей с тяжелым атопическим дерматитом. Полученные результаты позволят оптимизировать подходы к комплексному лечению распространенного среди детей первого года жизни недуга. Дальнейшими шагами группы исследователей является осуществление катамнестического наблюдения детей и оценка экономических затрат при ведении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом.

Для детей с тяжелым течением атопического дерматита ( $SCORAD > 40$  баллов) характерно полиорганное поражение: в 63,4% случаев кожные симптомы сочетаются с поражением желудочно-кишечного тракта в виде изменения частоты стула (запоры, диарея), патологического характера стула (слизь, прожилки крови в стуле).

При аллергологическом обследовании детей первого года жизни с тяжелым атопическим дерматитом выявляется поливалентная сенсibilизация к пищевым и непищевым аллергенам, что может обуславливать недостаточную эффективность диетотерапии и требовать квалифицированного аллергообследования и наблюдения.

На фоне применения аминокислотной смеси отмечается достоверное снижение тяжести как изолированных кожных (98%), так и сочетанных кожно-гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии (87%). Таким образом, аминокислотные смеси могут

## Nutrilon® Аминокислоты - первая помощь при тяжелой пищевой аллергии



- ❖ Не обладает аллергенным действием<sup>1</sup> с рождения
- ❖ Производится без контакта с молочным белком
- ❖ Не содержит лактозы, фруктозы, сахарозы, глютена
- ❖ Содержит легкоусвояемые жиры<sup>2</sup>



...правильный выбор сделать просто!

1 - Giampietro PG et al, *Pediatr Allergy Immunol.* 2001 Apr;12(2):83-6.

2- Willatts P et al, Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Child Dev.* 2009 Sep-Oct;80(5): 1376-1384

являться диетотерапией выбора для лечения тяжелых форм атопического дерматита, что особенно важно в случае невозможности комплексного аллергологического обследования. Продолжительность диетоте-

рапии должна составлять не менее 4 нед.

Эффективность диетотерапии аминокислотной смесью при атопическом дерматите оценена как высокая родителями и врачами.

**В ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИНИМАЛИ УЧАСТИЕ:**

*Н.П. Бабайцева, Е.А. Балакирева, Л.Ф. Башмакова, А.Н. Вергун, Е.И. Гедуадже, Л.Г. Емеличева, Л.Р. Закирова, Р.М. За-  
кревская, Т.Г. Иванькова, Л.Ф. Казначеева, О.Е. Колотухина,  
Е.Б. Копилова, О.П. Левина, Н.Л. Луканкина, А.Е. Максимова,  
Л.Т. Мейрис, Р.Я. Мешкова, Г.С. Мингазова, Л.В. Михайлова,  
Г.В. Молокова, Н.А. Морозова, Т.А. Павлова, Ю.А. Поколева,  
М.А. Рахматуллина, Т.В. Сафронова, И.П. Седельникова, И.А.*

*Сизова, Л.В. Символокова, Н.Н. Скажутина, И.В. Смолева,  
И.Л. Соловьева, Т.В. Сундатова, И.И. Узденова, Л.П. Фе-  
доткина, С.А. Фролова, Р.Х. Халикова, Т.А. Чистякова, Р.В.  
Шапоренко, Н.В. Шахова, А.А. Шишикина, Е.Г. Шлыкова,  
Л.Ю. Щитикова, Я.Я. Яковлев, Р.И. Ясавиева.*

Поступила 28.11.12