

И.В. Макарова¹, В.С. Тихонова¹, О.В. Жиглинская², Е.А. Медведева², Р.Н. Аракелян³, Е.Ю. Вовк⁴¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия² Детская поликлиника № 41, Санкт-Петербург³ Детская поликлиника № 46, Санкт-Петербург⁴ ООО «Аника-Санкт-Петербург»

Эффективность применения смеси на основе гидролизата казеина в диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока

Контактная информация:

Макарова Ирина Вадимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры аллергологии и клинической фармакологии факультета последипломного образования Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 274-09-90, e-mail: e.vovk@anika-spb.ru

Статья поступила: 10.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

Диетотерапия, наряду с лекарственным и наружным лечением, — один из компонентов комплексной терапии атопического дерматита (АтД) у детей. При тяжелых формах пищевой аллергии у детей первых лет жизни применяются специальные смеси на основе гидролизата казеина. Изучена клиническая эффективность такой смеси у 20 пациентов в возрасте 2–7 мес с непереносимостью белков коровьего и козьего молока. У всех детей с тяжелым течением болезни, включая кожные проявления АтД и гастроинтестинальные нарушения, удалось достичь ремиссии, уменьшить объем наружной терапии и отменить фармакотерапию.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, диетотерапия, гидролизат казеина, индекс SCORAD.

97

Распространенность пищевой аллергии среди детей первого года жизни (основная причина которой — аллергия к белкам коровьего молока) составляет 6–8% [1, 2]. Пищевая сенсibilизация в большинстве случаев вызывает дебют атопической болезни. В последующем нередко присоединяется сенсibilизация и к другим видам аллергенов (бытовым, эпидермальным, пищевым). Расширение спектра аллергенов приводит к прогрессированию атопической болезни и развитию многообразных клинических форм аллергических заболеваний у детей. Своевременное распознавание пище-

вой аллергии, выявление и исключение из рациона непереносимого пищевого аллергена в значительной мере определяют благоприятное развитие ребенка. Аллергия к белкам коровьего молока характеризуется разнообразными проявлениями: кожными (атопический дерматит (АтД), крапивница, периоральный и перианальный дерматит), гастроинтестинальными (колики, неустойчивый стул, срыгивания, рвота) и, реже, респираторными (бронхоспазм) [3]. Аллергия к белкам коровьего молока может вызывать анафилактические реакции и даже синдром внезапной смерти [4].

I.V. Makarova¹, V.S. Tikhonova¹, O.V. Zhiglinskaya², Ye.A. Medvedeva², R.N. Arakelyan³, Ye.Yu. Vovk⁴¹ St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy² Children's Out-patient Clinic № 41, St.-Petersburg³ Children's Out-patient Clinic № 46, St.-Petersburg⁴ Public Corporation «Anika-Sankt-Petersburg»

Effectiveness of formula based on casein hydrolysate in children with allergy to proteins of cow's milk

Dietotherapy along with medicinal and external treatment is one of components of complex treatment of atopic dermatitis (AD) in children. Severe forms of alimentary allergy are treated with special formulas based on casein hydrolysates. Clinical effectiveness of such formula was studied in 20 patients 2–7 months old intolerant to proteins of cow's and goat's milk. Treatment resulted in remission achievement, lessening of external therapy and cancellation of medicinal one in all children including those with cutaneous and gastrointestinal symptoms of AD.

Key words: children, atopic dermatitis, dietotherapy, casein hydrolysate, SCORAD.



При аллергии к белкам коровьего молока и отсутствии возможности грудного вскармливания оптимальными продуктами питания являются лечебные гидролизные смеси [5, 6]. В зависимости от субстрата гидролиза они подразделяются на сывороточные (Фрисопеп, Алфаре, Нутрилон Пепти ТСЦ) и казеиновые (Фрисопеп АС, Нутрамиген, Прегестимил).

Гидролизу могут подвергаться разные фракции молочного белка — казеин либо белки сыворотки. Сывороточные белки по биологической ценности превосходят казеин, в первую очередь за счет более высокого содержания незаменимых аминокислот цистеина и триптофана. Поэтому сывороточные гидролизаты принято считать более физиологичными, чем казеиновые. Однако казеин можно гидролизовать до более мелких пептидов, что делает казеиновые смеси более эффективными в диетотерапии тяжелых случаев пищевой аллергии.

Ниже представлены результаты открытого несравнительного исследования эффективности смеси на основе гидролизата казеина (Фрисопеп АС) в диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего и козьего молока. В исследование были включены дети в возрасте до 1 года с АтД тяжелой степени (оценка по шкале SCORAD ≥ 50 баллов) и/или гастроинтестинальными симптомами пищевой аллергии. Критериями исключения являлись: грудное вскармливание или применение других смесей-гидролизатов с положительным эффектом. Всего в исследовании участвовали 20 детей в возрасте от 2 до 7 мес (средний возраст в начале исследования составил 4,3 мес).

Диагноз АтД верифицирован на основании критериев М. Hannifin и G. Rajka [7]. Аллергия к белкам коровьего молока у детей установлена с учетом клинко-анамнестических данных: дебют заболевания был связан с переходом на смешанное или искусственное вскармливание с использованием адаптированных молочных смесей. Кроме того, у 2 детей обнаружена аллергия к белкам козьего молока, которая проявлялась прогрессированием кожного процесса при замене смесей на коровьем молоке смесями на основе козьего.

Для контроля течения болезни использовали дневники наблюдения, которые вели родители пациентов, а также формализованные истории болезни (ФИБ) и лист учета кожных проявлений SCORAD. В дневниках наблюдения фиксировали интенсивность зуда, нарушение сна, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (срыгивания, боли в животе, которые проявлялись беспокойством детей, расстройство стула), а также введение

в рацион новых продуктов питания. Тяжесть зуда и нарушение сна оценивали по 10-балльной шкале. В ФИБ врач при каждом визите пациента фиксировал распространенность кожного процесса (% площади пораженной кожи) и интенсивность кожных проявлений. При оценке интенсивности кожного процесса учитывали наличие и выраженность (оценка по 4-балльной шкале: от 0 до 3 баллов) эритемы, отека, папулезных высыпаний, корок, мокнутия, эксфолиаций, лихенификаций и сухости кожи. Обобщающей оценкой состояния кожи служил индекс SCORAD, рассчитываемый по формуле: $A/5 + 7B/2 + C$, где А — площадь пораженной кожи (в%), В — интенсивность кожных проявлений (сумма баллов отдельных признаков), С — выраженность субъективных симптомов (сумма оценки по 10-балльной шкале выраженности зуда и нарушений сна) [8]. Значения оценки состояния кожи по шкале SCORAD могут находиться в диапазоне от 0 (нет поражения кожи) до 96 баллов (максимально выраженные проявления АтД) для детей в возрасте до 2 лет. На момент включения в исследование индекс SCORAD варьировал от 51 до 75 баллов (в среднем 60 ± 8 баллов), индекс интенсивности кожного процесса составлял от 32 до 48 баллов (в среднем 41 ± 9 баллов). Кроме того, в ФИБ фиксировали побочные явления, перенесенные заболевания, прием лекарственных препаратов. Оценивали темпы роста и прибавки массы тела в течение всего периода наблюдения.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Количественные переменные выражали в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. Анализ изменения показателей в ходе исследования проведен с помощью критерия Стьюдента.

Для лечения АтД до включения в исследование и в ходе его пациенты получали комплексную терапию, включавшую гипоаллергенные мероприятия (создание гипоаллергенной среды проживания) [1], необходимую фармакотерапию, в том числе антигистаминные препараты. Для ухода за кожей применяли топические кортикостероиды и препарат пимекролимус. Фармакотерапия, проводившаяся как до включения в исследование, так и в 1-й месяц диетотерапии с использованием смеси на основе гидролизата казеина, представлена в таблице 1.

Исследование продолжалось 12 нед и включало 5 визитов к врачу: 1 — включение в исследование; 2 — через 14 сут от начала применения смеси; 3, 4 и 5 — соответственно, через 28, 56 и 84 сут от начала исследования. Включенным в исследование детям назначали смесь Фрисопеп АС (Allergy Care) на основе гидролизата казеина, в которой белок ферментирован до небольших пептидов и свободных аминокислот (табл. 2). Смесь вводили в рацион пациентов в течение 5–7 дней с постепенной заменой предшествующей смеси. Объем смеси в питании пациентов к 7-му дню составлял от 400 до 800 мл в сутки. Несмотря на специфические вкусовые качества смеси, дети охотно употребляли ее, отказов от приема смеси не было. Побочных явлений на фоне применения смеси не отмечалось; длительность наблюдения составила не менее 12 нед. Коровье и козье молоко, а также их продукты, смеси на соевой основе были полностью исключены из питания. Продукты и блюда прикорма вводили в обычные сроки, но готовили их на воде или овощных отварах. В каши (безмолочные) добавляли смесь Фрисопеп АС. В качестве мясного прикорма дети получали мясо кролика или нежирную свинину. Таким образом, изучаемую смесь дети получали на протяжении всего периода исследования.

Таблица 1. Применение лекарственных препаратов до начала и в 1-й месяц исследования

Препараты	Число больных, абс. (%)
Антигистаминные:	20 (100)
• цетиризин	13 (65)
• хлоропирамин	7 (35)
• диметинден	10 (50)
Средства, улучшающие функцию ЖКТ*:	15 (75)
• энтерол	6 (40)*
• бифиформ	3 (20)
• панкреатин	5 (33)
• лактулоза	1 (7)

Примечание.

* — процент рассчитан для 15 пациентов.



Таблица 2. Энергетическая ценность и химический состав лечебной смеси Фрисопеп АС

Характеристика	На 100 г сухого продукта	На 100 мл готового продукта
Энергетическая ценность, ккал	515	67
Белок (гидролизат казеина), г	11,7	1,5
Жир, г	27	3,5
• линолевая кислота, мг	3400	440
• α-линоленовая кислота, мг	485	63
Углеводы (декстринмальтоза), г	55,7	7,2
Осмолярность, мосм/л	± 190	

Отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям была выявлена у 14 из 20 детей (70%), чаще по материнской линии — у 11 (55%). У 5 (36%) детей из группы с отягощенной наследственностью матери страдали АтД, у 4 (29%) — пищевой аллергией в виде отека Квинке и/или крапивницы. Атопическая бронхиальная астма выявлена у родителей 5 (36%) детей.

Более половины детей (53%) после перехода на искусственное вскармливание получали от 2 до 5 различных смесей. Кроме обычных адаптированных смесей, включая и кисломолочные, 14 (70%) пациентов получали профилактические гидролизаты на фоне уже имеющихся клинических проявлений болезни. Смесью на основе козьего молока получали 2 ребенка; у обоих сформировалась аллергия к этому продукту. При отсутствии улучшения состояния кожи в течение 1–2 нед после перевода на новую смесь требовалась ее замена. Из-за частой смены питания резко сокращался (до 2–3 дней) период перевода на новую смесь.

Проявления АтД у пациентов имели специфическую («младенческую») форму. Преобладали гиперемия, отечность кожи, микровезикулы, экссудация (мокнутие), корки, шелушение, трещины. Локализация поражения затрагивала область лица, наружную поверхность верхних и нижних конечностей, запястья, туловище.

Дебют АтД у 75% пациентов отмечался в первые 2 мес жизни, причем у 10 из 20 детей — в первые 2–4 нед жизни. Пятеро обследованных детей (25%) заболели в возрасте от 3 до 4,5 мес. У 13 (65%) детей первые клинические проявления фиксировались на коже, чаще

в виде мокнущей экземы, и только у 4-х — в форме сухих папулезных высыпаний. Одновременное появление симптомов на коже и со стороны ЖКТ выявлено у 7 (35%) пациентов. У 1-го ребенка отмечалась реакция на адаптированную молочную смесь в виде отека Квинке и мокнущей экземы, у 8 детей — гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии в виде колик, срыгиваний и диареи. В клинических анализах крови у всех пациентов выявлены относительная и абсолютная эозинофилия (соответственно, > 5% и > 0,5×10⁹/л).

В течение всего исследования на фоне вскармливания смесью физическое развитие пациентов соответствовало средневозрастным нормам.

До включения в исследование и в 1-й его месяц 15 (76%) пациентов получали препараты, улучшающие функцию ЖКТ: пре- и пробиотики чередующимися курсами и ферментные препараты (см. табл. 1). Два пациента в возрасте 3,5 и 5 мес получали курс гентамицина в связи с клебсиеллезным и стафилококковым энтероколитом. На фоне применения смеси Фрисопеп АС и полного исключения непереносимых продуктов питания нормализация стула, исчезновение диспепсических явлений отмечались через 6–8 сут. Исчезновение всех гастроинтестинальных симптомов наблюдалось через 1–1,5 мес от начала применения казеинового гидролизата. Нормализация функции ЖКТ позволила отменить у всех пациентов ферментные препараты, а также пре- и пробиотики.

В таблице 3 представлена динамика объективных (индексы распространенности и интенсивности кожного процесса) и субъективных (индексы зуда и нарушения сна) симптомов АтД, а также изменение оценки состояния кожи по шкале SCORAD в течение всего периода наблюдения. Следует подчеркнуть, что до начала исследования распространенность и интенсивность кожного процесса, субъективные симптомы (зуд, нарушение сна) и индекс SCORAD находились на высоком уровне (см. табл. 3). На фоне проводимого лечения, включавшего антигистаминные препараты, средства, улучшающие функцию органов пищеварения, а также наружной терапии, клиническое улучшение состояния кожи было отмечено на 2–3 нед от начала исследования. К 4 нед терапии (визит 3) распространенность кожных поражений сократилась более чем в 2 раза. Более чем в 5 раз уменьшился зуд кожи, улучшился сон пациентов. Значительно уменьшилась интенсивность кожного процесса (яркость и гиперемия), исчезли мокнутия. Индекс SCORAD снизился более чем в 3 раза и составил 18 баллов (против 60 до начала лечения). К концу 2-го месяца (визит 4) применения казеинового гидролизата пациентов практиче-

Таблица 3. Динамика симптомов АтД на фоне комплексной терапии с использованием смеси на основе гидролизата казеина

Показатели	Визит					Δ (визит 5/визит 1)	
	1	2	3	4	5	абс.	(%)
Распространенность кожного процесса, %	8,3 ± 1,8	5,6 ± 2,1	3,5 ± 1,1	1,7 ± 0,6	1,1 ± 0,4*	-7,2 ± 1,3	87
Интенсивность кожного процесса, баллы	41 ± 9	25 ± 7	13 ± 4	8 ± 2	5 ± 1*	-36 ± 6	87
Субъективные симптомы (зуд, нарушение сна), баллы	11,8 ± 1,3	6,5 ± 1,2	2,4 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,1 ± 0,01*	-12 ± 1	99
Индекс SCORAD, баллы	60 ± 8	37 ± 6	18 ± 2	10 ± 1	7 ± 1*	53 ± 8	89

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем (визит 1).



ски перестал беспокоить зуд кожи, у них нормализовался сон. Отмечалось дальнейшее снижение распространенности кожного поражения, а также показателя интенсивности кожного процесса и величины индекса SCORAD (см. табл. 3).

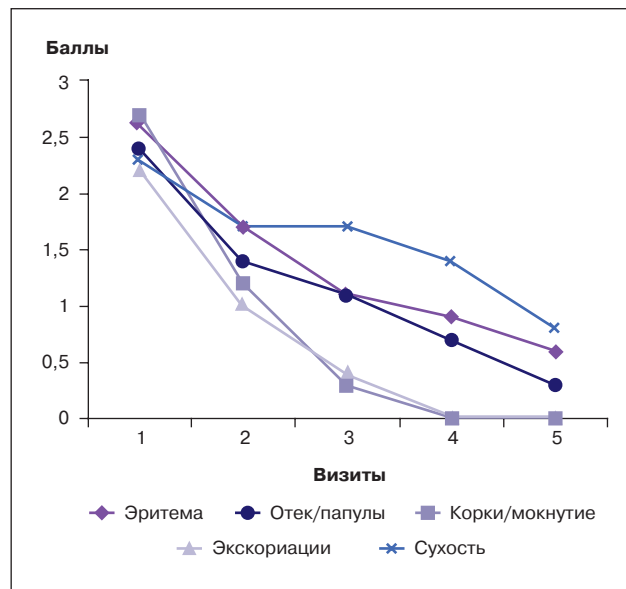
Эритема, отек, мокнутия являются маркерами аллергического воспаления кожи. Сухость кожи — характерная особенность АтД, свидетельствующая о недостаточности гидролипидной «пленки» кожи. На фоне проводимой терапии быстрее исчезали (к 4-му визиту полностью) такие проявления АтД, как корки, мокнутия и эксфолиации (см. рис.). Отек и инфильтрация кожи существенно уменьшились к 3-му визиту. Сохранялись только папулезные высыпания; их угасание было более медленным (как и эритемы). Состояние кожи (ее сухость) зависело не только от питания, но в значительной степени и от ухода за ней с включением в комплекс лечебных мероприятий средств увлажнения и релипидирования.

В дальнейшем (визит 5) состояние кожи продолжало улучшаться, вспышек обострения АтД не отмечалось. К концу наблюдения у всех 20 детей была зафиксирована клиническая ремиссия. У 14 детей отмечались легкие проявления АтД, причем у 9 из них площадь поражения кожи была минимальной (не более 5%), и у 5 — она существенно уменьшилась, составив к концу исследования не более 10%. У 6 пациентов к концу исследования кожных поражений не наблюдалось. Индекс распространенности кожного процесса в целом уменьшился на 87% и составил 1,1 балла (до начала лечения — 8,3). Индекс интенсивности зуда уменьшился также на 87% и составил 5,1 против 41,1 балла до начала лечения. Сон у пациентов нормализовался по мере уменьшения зуда. Индекс SCORAD понизился к концу наблюдения на 89% от исходного значения.

В комплексной терапии АтД все пациенты (до включения в исследование и в 1-й его месяц) получали антигистаминные препараты курсами, чередуя прием хлоропирамина и диметиндена (см. табл. 1). По мере нормализации состояния кожи, уменьшения зуда и нормализации сна на фоне диетотерапии с применением смеси Фрисопеп АС потребность в применении антигистаминных препаратов I поколения отпала. У 13 пациентов была продолжена терапия антигистаминным препаратом II поколения (цетиризин) в течение всего периода наблюдения с профилактической целью. Это связано с тем, что риск формирования респираторной аллергии, в том числе и бронхиальной астмы, у этих пациентов был расценен как высокий.

Особое внимание следует обратить на то, что в процессе организации адекватного питания детей с применением казеинового гидролизата удалось существенно уменьшить объем наружной терапии. Применение топических

Рис. Динамика симптомов АтД, отражающих интенсивность кожного процесса на фоне комплексной терапии с использованием смеси на основе гидролизата казеина



кортикостероидов не потребовалось ни у одного пациента после 1-го мес диетотерапии. Объем применения крема, содержащего пимекролимус, существенно сократился после 1,5 мес лечения. Отмена медикаментозной наружной терапии на фоне применения смеси на основе гидролизата казеина не сопровождалась обострениями АтД. Средства ухода за кожей пациенты продолжали применять в течение всего периода наблюдения. Наши результаты согласуются с данными А.А. Чебуркина и соавт., согласно которым у детей с аллергией к белкам коровьего молока, получающих смеси-гидролизаты, после отмены наружной терапии рецидивов обострения АтД не возникает [9]. Напротив, у детей, получающих негидролизированные смеси, отмена наружной терапии сопровождается обострениями АтД, что требует ее возобновления и постоянного применения.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что диетотерапия с использованием смеси Фрисопеп АС на основе гидролизата казеина при тяжелом течении АтД у детей позволила достичь ремиссии во всех случаях. Кроме того, удалось уменьшить объем наружной терапии и отменить фармакотерапию АтД. Отмечено, что смесь на основе гидролизата казеина обладает хорошей переносимостью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2004. — 36 с.
2. Vandenplas Y., Brueton M., Dupont Ch. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cows milk protein allergy in infants // Arch. Dis. Childh. — 2007; 92: 902–908.
3. Jackson W. Food allergy. — ILSI Europe, 2006. — 136 p.
4. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. — М.: Медицина, 1986. — 248 с.
5. Host A., Kozlek B., Dreborg S. et al. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPAI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Dietary products used in infants

- for treatment and prevention of food allergy // Arch. Dis. Childh. — 1999; 81: 80–84.
6. American Academy of Pediatrics / AAP. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // J. Pediatr. — 2000; 196: 346–349.
7. Hannifin M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Dermatol. Venerol. (Stockholm). — 1980; 114: 146–148.
8. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD — объективный и стандартизированный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите // Аллергология. — 2000; 3: 39–43.
9. Чебуркин А.А., Страхова М.С. Использование гидролизатов белка в питании детей с аллергическими реакциями на коровье молоко // Детский доктор. — 2001; 3: 33–38.