

Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Использование аминокислотной смеси при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей с аллергией к белку коровьего молока

У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС ЧЕРЕДКО СОЧЕТАЕТСЯ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА. В СВЯЗИ С ЭТИМ АВТОРЫ РЕКОМЕНДУЮТ ВСЕХ МЛАДЕНЦЕВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ ОБСЛЕДОВАТЬ И НА НАЛИЧИЕ АЛЛЕРГИИ. В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ОДНОЙ, И ДРУГОЙ ПАТОЛОГИИ. КРОМЕ ТОГО, ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, В КОТОРОМ ИЗУЧАЛОСЬ ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНОЙ СМЕСИ, ЭФФЕКТИВНО ПРИМЕНЯЕМОЙ ПРИ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА, НА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА, ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС, АМИНОКИСЛОТНАЯ СМЕСЬ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна,
кандидат медицинских наук,
врач-аллерголог отделения
восстановительного лечения детей
с аллергическими болезнями
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-12
Статья поступила 09.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Аллергия к белку коровьего молока и гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) являются наиболее распространенными патологиями у детей до года. В последние годы было проведено множество исследований, посвященных этим проблемам, по результатам которых были сделаны следующие выводы: менее чем в половине случаев у детей до года ГЭР ассоциирован с аллергией к белку коровьего молока; однако высока доля случаев, когда ГЭР не только сопровождает, а является проявлением аллергии к белку коровьего молока [1]. Высокая распространенность такого сочетания диктует необходимость обязательного обследования всех детей с симптомами ГЭР в возрасте до года на наличие аллергии к белку коровьего молока, за исключением легких типичных проявлений гастроинтестинальной сенсibilизации (диарея, дерматит или ринит) [1, 2]. Симптомы ГЭР, связанные с аллергией к белку коровьего молока, по своим проявлениям сходны с таковыми при первичном ГЭР. Поэтому обследование детей с ГЭР при подозрении на наличие сенсibilизации к белку коровьего молока должно включать иммунологические тесты и проведение 24-часовой pH-метрии (обычно у таких детей результаты pH-метрии характеризуются прогрессирующим медленным уменьшением pH пищевода между кормлениями) [1–3]. Гастроэзофагальный рефлюкс представляет собой регургитацию (заброс) желудочного содержимого в пищевод и периодически возникает у всех индивидуумов. Различают физиологический и патологический гастроэзофагальный рефлюкс.

При физиологическом рефлюксе происходит редкое и кратковременное забрасывание кислого содержимого из желудка в пищевод без поражения слизистой оболочки и соответственно без каких-либо клинических проявлений (такое возможно после обильной еды или во время сна).

Е.А. Vishniova, A.A. Alekseyeva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Application of amino-acid mixture against esophageal reflux in children with cow milk allergy

THE ESOPHAGEAL REFLUX IS QUITE OFTEN ACCOMPANIED BY COW MILK ALLERGY IN INFANTS. FOR THAT MATTER, THE AUTHORS RECOMMEND TO EXAMIN ALL INFANTS WITH ESOPHAGEAL REFLUX TO BE SURE IF THEY HAVE ALLERGY OR NOT. THE AUTHORS REPRESENT DIAGNOSTIC METHODS FOR BOTH DISORDERS. BESIDES THE AUTHORS REPRESENT THE RESULTS OF THE RESEARCH WORK ON EFFECTIVENESS OF AMINO-ACID MIX FOR CMA TREATMENT WHICH THEY USED IN PATIENTS WITH GER.

KEY WORDS: ALLERGY TO THE PROTEIN OF THE COW MILK, ESOPHAGEAL REFLUX, AMINO-ACID MIXTURE, CHILDREN.

При патологическом рефлюксе частое и длительное забрасывание кислого содержимого в пищевод сопровождается развитием воспалительной реакции слизистой оболочки пищевода и такими выраженными клиническими проявлениями, как изжога, эзофагит, а также рвотой, срыгиваниями и внепищеводными проявлениями в виде респираторных расстройств. Наиболее часто встречаемыми последствиями ГЭР у новорожденных детей являются повышенная возбудимость, раздражительность, задержка роста, анемия, аспирационная пневмония. Современные исследования показали, что у 19% младенцев с патологическим ГЭР в возрасте 18 мес симптоматика сохраняется. В настоящее время доступные методы для изучения неацидного ($4 < \text{pH} < 7$) или щелочного рефлюкса включают в себя проведение ультразвукового исследования, бронхоальвеолярного лаважа, сцинтиграфии, рентгенографии, контроля уровня билирубина в крови и определение pH крови. Однако эти методы оценивают показатели только в определенный промежуток времени и не учитывают случаи временной корреляции.

Мониторинг pH пищевода для определения ГЭР у детей нашел широкое применение, являясь предпочтительным методом исследования этой патологии у младенцев, особенно при наличии и респираторных нарушений. Тем не менее, методом pH-метрии не всегда можно выявить у младенцев эпизоды рефлюкса, возникающего после приема пищи, из-за нейтрализации содержимого желудка компонентами молока в течение 1–2 ч после приема пищи, так как фиксируется только концентрация H^+ (ионов водорода). В связи с тем, что возникновение связанных с ГЭР симптомов может не зависеть от уровня pH, с целью выявления болезни используется импедансометрия. Мониторинг импеданса проводится в течение 8–24 часов и позволяет исследовать изменение объема пищевода, регистрируя эпизоды некислого рефлюкса [4–7].

Патофизиологический механизм, объясняющий гастроинтестинальную аллергию к белку коровьего молока, и, как следствие, нарушение моторики, которым клинически проявляется ГЭР, включает в себя нарушение моторики желудка и работы пищеводных сфинктеров, приводя к таким симптомам рефлюкса, как боль и дискомфорт после приема пищи. В этом случае аллергия к белку коровьего молока имеет общие проявления у детей первого года жизни и характеризуется симптомами, схожими с клиникой первичного ГЭР, однако купируется на фоне соблюдения элиминационной диеты.

На основании определения pH пищевода и реакции антител к лактоглобулину были определены некоторые отличия вторичного рефлюкса при сенсибилизации к белку коровьего молока от первичного ГЭР. Недавние исследования у мышей показали, каким образом тонкокишечный антиген индуцирует продукцию зотоксина и IL 5, определяющих состав эозинофилов и Th 2 клеток у сенсибилизированных животных, что, в свою очередь, приводит к разрушению нейронов тонкой кишки и нарушению моторики. Эзофагит может быть вызван большим количеством пищевых антигенов. Однако самый распространенный антиген, вызывающий данную патологию — белок коровьего молока [8, 9]. Стандартная эндоскопическая биопсия и гистология не выявляют достоверных различий между первичным рефлюкс-эзофагитом и рефлюкс-эзофагитом, вызванным сенсибилизацией к белку коровьего молока. Как указано выше, аллергия к белку коровьего молока чаще всего проявляется в грудном возрасте симптомами, сходными с первичным ГЭР, но купирующимися элиминацией аллергена. Таким образом, нарушение моторики пищевода может быть расценено как неврологическое

последствие воспалительной инфильтрации из сосудов *lamina propria* в эпителиальное пространство. Этот механизм отличается от современной концепции воспаления при первичном процессе и соответствует характерному позднему дебюту и хроническому характеру рефлюкс-эзофагита, связанного с аллергией к белку коровьего молока.

Для определения влияния аминокислотной смеси Neocate на ГЭР у младенцев было проведено исследование с использованием комбинированной внутрипищеводной pH-импедансометрии [10].

Было проведено исследование, в которое включили 11 детей в возрасте от 75 до 345 дней (средний возраст — 151 день), из которых 6 пациентов были мужского пола, 5 — женского. Критериями включения явились: возраст ребенка менее 12 мес, симптомы, характерные для ГЭР (например, срыгивание до 3-х раз в день любым количеством пищи или один раз в день половинным объемом принятой пищи), вес более 2000 гр, кормление из бутылочки адаптированной смесью или сцеженным грудным молоком, а также отсутствие симптомов острой инфекции. Обязательным условием включения было наличие гастроинтестинальной аллергии к белку коровьего молока. Пациентам, получавшим терапию прокинетики или средствами, понижающими кислотность, терапия отменялась, по крайней мере, за 3 дня до начала исследования. Учитывались критерии Европейской академии аллергологии и Клинической иммунологии (EAACI) — наличие, по крайней мере, 1 родственника первой степени родства (родитель или сибс) с выявленной аллергической патологией вместе с объективными критериями, основанными на осмотре ребенка и результатах аллергопроб.

Критерии включения были разработаны для того, чтобы выявить младенцев с повышенным риском развития атопии. Каждый ребенок, соответствующий одному или более критериям, рассматривался как имеющий высокий риск возникновения аллергической патологии.

Всем детям проводилось определение специфического (к белку коровьего молока, яйца, сои, пшеницы и арахиса) и общего IgE. Все исследования IgE проводились в одной лаборатории с использованием системы Immuno CAP FEIA (Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Sweden). Кожное тестирование проводилось на здоровой коже в области внутренней поверхности предплечья с аллергенами коровьего молока, яйца, сои, пшеницы и арахиса (ALK, Horsholm, Denmark). Реакции определялись через 15 мин и регистрировались как положительные, если средний диаметр папулы был 3 мм или больше в комбинации с отрицательным контролем. Проводился также патч-тест с коровьим молоком (Finn Chamber, Epitest Ltd, Hyryla, Finland).

Интраэзофагеальная pH-импедансометрия проводилась натошак, использовался зонд аппарата (диаметр 2 мм) с двумя электродами для измерения pH и семью электродами для импедансометрии (Sandhill Scientific, Inc). Начало и окончание периода кормления визуализировались на экране в реальном времени, данные фиксировались в течение 24 ч. Исследование проводилось в начале наблюдения и после 14 дней использования смеси Neocate с максимально возможным приближением всех параметров процедуры к исходным. Например: количество и время перерывов между кормлениями, в течение которых младенец был в различных положениях, длительность периодов в положении лежа на спине во сне, кратность и объем кормлений — статистически значимых различий между проведенными обследованиями не было.

Антирефлюксную терапию до или в период проведения исследования пациенты не получали.

Подозреваете аллергию на коровье молоко?

НЕОКЕЙТ быстро и эффективно устранит симптомы аллергии!

Необходимо подтвердить диагноз **АЛЛЕРГИЯ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО**?

◆ Назначьте **НЕОКЕЙТ**!

Необходимо **ИСКЛЮЧИТЬ МОЛОЧНЫЙ БЕЛОК** из диеты ребёнка?

◆ Назначьте **НЕОКЕЙТ**!

Произведено и упаковано:

SHS International Ltd., 100 Wavertree Boulevard, Liverpool L7 9 PT, UK. Tel: +44(0) 151 228 81 61



Импортер: ООО «Нутриция», Россия, 143500, г. Истра, Московская обл., ул. Московская, д. 48

По вопросам обращаться:

Тел./факс (495) 739 48 09, e-mail: clinical@nutricia.ru

www.neocate.com
www.actagainstallergy.com
www.shs-nutrition.com



Убедитесь в ЭФФЕКТЕ в течение 3-14 дней

Записи импедансометрии были визуально проанализированы, все эпизоды ГЭР были систематизированы по значениям pH. Кроме того, распределение эпизодов ГЭР было определено в течение каждого периода измерения, а также определено время его возникновения после приема пищи. Для каждого эпизода ГЭР была измерена высота, достигнутая рефлюксом в пищевод, определение пищевого и объемного клиренса. Был проведен анализ и сравнение следующих полученных данных для каждого пациента до и после использования Neocate:

- длительность исследования;
- число эпизодов рефлюкса (и количество в час);
- число эпизодов неацидного рефлюкса (и количество в час);
- число эпизодов гиперацидного (pH < 4) рефлюкса (и количество в час);
- количество эпизодов рефлюкса в течение 2-х часов после приема пищи;
- средняя высота рефлюкса (зафиксированная самым высоким датчиком импеданса);
- средние минимальные проксимальное и дистальное значения pH;
- для эпизодов гиперацидного рефлюкса — клиренс в час (отношение времени, при котором зафиксировано дистальное значение pH < 4 к длительности исследования);
- общая продолжительность рефлюкса.

По результатам исследования было зарегистрировано 747 эпизодов рефлюкса, 518 из которых были неацидными и 229 были гиперацидными (pH < 4). Среднее количество эпизодов ГЭР в час, среднее количество случаев ГЭР с pH < 4 в час и среднее количество эпизодов ГЭР в течение 1 или 2 часов не были достоверно ниже в случае приема Neocate, чем при кормлении смесью или молоком. Кроме того, средняя высота рефлюкса и средние значения дистального и проксимального минимальных значений pH не различались.

На основании критериев включения, 8 из 11 пациентов имели высокий риск возникновения атопии. У всех детей был отягощен семейный анамнез по атопии. У 4 детей был диагностирован атопический дерматит, у трех детей из этой группы тест на пищевые аллергены был положительный. Оценка состояния детей с ГЭР основывалась на результатах интервьюирования родителей по специальному опроснику для младенцев с ГЭР (с максимальным количеством баллов 25). У 8 детей, участвовавших в исследовании, было отмечено значительное улучшение сос-

тояния при использовании Neocate по сравнению со стандартными смесями — динамика баллов по данным опросника от 15 (12–18) до 9 (5–11) (при $p = 0,0019$). У 3 детей, имевших низкий риск развития атопии, выявленные показатели от 12 (11–15) до 12 (4–12) не были статистически достоверными. Отмечена тенденция к уменьшению симптоматики ГЭР у детей с пищевой сенсibilизацией (8 детей, получавших Neocate), но не было заметной положительной динамики у 2 детей из 3 без атопии. У 4-х из 7 детей с высоким риском развития пищевой аллергии отмечено улучшение, у 2 из 7 младенцев динамики не было.

Таким образом, выявленные изменения при назначении младенцам с ГЭР аминокислотной питательной смеси Neocate были более значимы у детей с высоким риском развития атопии. Возможно, небольшое количество принявших участие в исследовании детей не позволило выявить статистически значимых отличий для группы с низким риском развития аллергической патологии. Необходимо отметить, что улучшение клинической картины ГЭР у детей с высоким риском развития атопии не сопровождалось одновременным улучшением показателей внутрипищеводной pH-импедансометрии. Возможно, это объясняется следующими причинами:

- симптоматическое улучшение состояния, отмеченное родителями (эффект плацебо);
- положительная динамика при использовании аминокислотной смеси вызвана нормализацией моторики тонкой кишки.

Использование внутрипищеводной pH-импедансометрии позволяет обнаружить ацидные и гиперацидные эпизоды рефлюкса. В исследовании было зарегистрировано 747 эпизодов рефлюкса, подавляющее большинство (518 [69,3%] эпизодов) из которых были неацидными. Эти эпизоды не были бы выявлены, если бы в исследовании использовался только так называемый «золотой стандарт» (pH-метрия), который позволил идентифицировать только 229 (30,7%) из 747 случаев.

Полученные результаты, учитывая небольшое количество детей, участвовавших в исследовании, а также дизайн самого исследования, не позволяют однозначно говорить о механизме действия Neocate при симптомах ГЭР у детей первого года жизни. **Однако, при наличии высокого риска развития атопии на фоне приема смеси Neocate отмечается выраженное клиническое улучшение.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cavataio F., Carroccio A., Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — V. 30. — S36–44.
2. Iacono G., Carroccio A., Cavataio F. et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — V. 97, № 3. — P. 822–827.
3. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is There a Link? // PEDIATRICS. — 2002. — V. 110, № 5. — P. 972–984.
4. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility // J. Gastrointest. Motil. — 1991. — № 3. — P. 151–162.
5. Castell D.O., Mainie I., Tutuian R. Non-acid Gastroesophageal Reflux: Documenting its Relationship to Symptoms Using Multichannel Intraluminal Impedance (MII) // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 2005. — № 116. — P. 321–334.
6. Multichannel intraluminal impedance associated with pH-metry in the study of gastroesophageal reflux disease // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2008. — V. 100, № 2. — P. 67–70.
7. Гриневич В. Мониторинг pH, желчи и импеданс-мониторинг в диагностике ГЭРБ // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. — 2004. — № 5. — С. 29.
8. Kelly K.J. et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula // Gastroenterol. — 1995. — № 109. — P. 1503–1012.
9. Hill D.J., Hosking C.S. Emerging disease profiles in infants and young children with food allergy // Pediatr. Allergy Immunol. — 1997. — № 8. — S21–S26.
10. Thomson M., Wenzl T.G. Effect of an Amino Acid-based Milk-Neocate® on Gastro-Oesophageal Reflux in Infants Assessed by Combined Intraluminal Impedance-pH // Pediatr. Asthma Allergy Immunol. — 2006. — V. 19, № 4. — P. 205–213.