

УДК 616

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Берестенникова Л.Н.

*Департамент клинического питания Nestle Health Science,
e-mail: Lyudmila.Berestennikova@RU.nestle.com*

В настоящее время до 10% детского населения страдают пищевой аллергией, при этом возникновение её отмечается чаще в детском возрасте. Основной причиной пищевой аллергии в грудном возрасте является аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) с частотой встречаемости до 3% в этой популяции. Ведущими клиническими проявлениями АБКМ у детей наиболее часто 50–60% являются изменения со стороны кожи (в частности, атопический дерматит). К наиболее частым респираторным проявлениям АБКМ относятся аллергический ринит и бронхиальная астма (встречаются у 20–30% детей с пищевой аллергией) [1, 2]. У 40–50% детей, страдающих атопическим дерматитом, в последующем развивается бронхиальная астма [2]. По данным разных исследований аллергические поражения желудочно-кишечного тракта встречаются у 32–60% больных с АБКМ. Часто перечисленные формы пищевой аллергии носят смешанный характер [1, 19]. Данная патология при отсутствии своевременной и полноценной терапии существенно ухудшает качество жизни не только детей, но и членов их семей, может приводить к инвалидизации пациентов [3].

Ключевые слова: аллергия, коровье молоко, терапия

APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ALLERGY TO COW'S MILK PROTEINS IN INFANTS

Berestennikova L.N.

*Department of Clinical Nutrition Nestle Health Science,
e-mail: Lyudmila.Berestennikova@RU.nestle.com*

Currently, up to 10% of the child population suffering from food allergies, and the emergence of its most celebrated in childhood. The main cause of food allergy in infancy is allergic to cow's milk proteins (the ATM) with the incidence of up to 3% in this population. Leading clinical manifestations of the ATM common in children is 50–60% of the skin changes (in particular atopic dermatitis). The most common respiratory manifestations of the ATM include allergic rhinitis and bronchial asthma (found in 20–30% of children with food allergies) [1, 2]. In 40–50% of children with atopic dermatitis, subsequently developing asthma [2]. According to various studies allergic lesions of the gastrointestinal tract are found in 32–60% of patients with the ATM. Often these forms of food allergy are mixed [1, 19]. This pathology in the absence of timely and complete therapy significantly impairs the quality of life not only children but also their families, can lead to disability of patients [3].

Keywords: allergy, cow's milk, therapy

Основой терапии АБКМ у детей с рождения в настоящее время является назначение специализированных гипоаллергенных смесей. По данным современных рекомендаций ведущих отечественных и зарубежных обществ аллергологов у детей с АБКМ на искусственном вскармливании следует избегать использования смесей на основе цельного белка коровьего молока и прикормы, содержащих БКМ или немодифицированный белок других животных (коз, овец, верблюдов) [1, 4, 5].

Соевые смеси имеют недостатки в питательных свойствах, всасывание минералов и микроэлементов может быть ниже из-за содержания фитатов, кроме того они содержат заметные количества изофлавонов со слабым эстрогенным действием, что может привести к высокой концентрации последних в сыворотке крови у детей раннего возраста. ESPGHAN рассматривают высокогидролизированные белковые смеси (ВГС) или смеси на основе аминокислот, как более предпочтительные в сравнении со смесями

на основе белков сои для диетического лечения детей с АБКМ [4].

Гипоаллергенные смеси на основе высокогидролизованного белка, а также на основе аминокислот рекомендованы к использованию у детей с АБКМ в качестве элиминационной диеты. Элиминационные диеты также входят в стандарты оказания медицинской помощи детям с данной патологией. Продолжительность элиминации молочных продуктов (элиминационная диета) с заменой их гипоаллергенными смесями с диагностической целью составляет 1 до 4х недель, с лечебной целью от 6 до 18 месяцев см. рис. 1, 2 [1, 4]. Согласно рекомендациям ESPGHAN дети на искусственном вскармливании с подтвержденной АБКМ должны получать ВГС с доказанной эффективностью, как терапию первой линии. Смеси, содержащие свободные аминокислоты в качестве единственного источника азота, являются лучшим вариантом лечения у детей, продолжающих реагировать на ВГС. Этот риск сохраняется у < 10% всех

детей АБКМ. Риск непереносимости ВГС может быть и выше при тяжелой энтеропатии или множественной пищевой аллергии. В этих случаях, аминокислотные смеси могут использоваться в качестве первой линии терапии. У новорожденных с крайне тяжелыми или угрожающими жизни симптома-

ми, в качестве первого выбора может рассматриваться смесь на основе свободных аминокислот [4-6]. Смеси на основе высокогидролизованного коровьего белка и на основе аминокислот рекомендованы также и отечественными руководствами по лечению АБКМ у детей с рождения [1].



Рис. 1. Алгоритм ведения детей до года и старше с подозрением на АБКМ [4]

Подтверждённая АБКМ:

в настоящее время наиболее безопасная стратегия – полное исключение БКМ

Дети на грудном вскармливании

► полное исключение БКМ из рациона матери

Дети на искусственном вскармливании

► лечебные смеси как минимум на 6 месяцев или до возраста 9-12 месяцев;
детям до года с тяжёлыми немедленными IgE-зависимыми реакциями на 12 - 18 месяцев

Прикормы

► прикормы как для детей на грудном, так и на искусственном вскармливании не должны содержать БКМ

Дети старше года

► До 2 лет дети нуждаются в заместителях коровьего молока для полноценного питания
→ матери должны стараться продолжать грудное вскармливание, соблюдая диету
→ Дети на искусственном вскармливании должны получать лечебные смеси

Рис. 2. Лечение АБКМ у детей до года и старше [4]

- АБКМ может проявляться разнообразными симптомами
- Правильная диагностика АБКМ является ключом к своевременной и эффективной диетотерапии аллергии
- Большинство детей с АБКМ толерантны к высокогидролизованым смесям (например, ВГС на основе сыворотки)
- Первой линией терапии всех детей без выраженных гастроинтестинальных проявлений должна быть ВГС, содержащая лактозу (например, «Алфаре Аллерджи»)
- Детям с тяжелым поражением желудочно-кишечного тракта, возможно, потребуется специальная смесь, наряду с другими характеристиками, безлактозная и обладающая очень низкой осмолярностью (например, «Алфаре»)
- Детям, не толерантным к ВГС показаны аминокислотные смеси (АКС) («Алфаре Амино»)
- Пациенты с АБКМ должны обследоваться каждые 6–12 месяцев на предмет толерантности к белкам коровьего молока
- Следует избегать необоснованной или излишне продолжительной элиминационной терапии, т.к. диетические ограничения могут ухудшать качество жизни ребёнка и его семьи, а также повышать стоимость лечения.

Рис. 3. Основные принципы дифференцированного назначения смесей при АБКМ

Примерно 50% детей до года с АБКМ имеют проявления атопического дерматита [4]. Диагноз АБКМ иммунологически подтверждается примерно у трети детей с атопическим дерматитом [5]. При АБКМ, сопровождающейся нетяжелыми проявлениями атопического дерматита без симптомов энтеропатии (50–60% детей АБКМ), у детей с рождения элиминационная диета, как правило, начинается с высокогидролизованой смеси, содержащей лактозу [19]. Согласно рекомендациям ESPGHAN полный отказ от использования лактозы при АБКМ больше не считается целесообразным, ВГС с лактозой эффективны и безопасны при АБКМ. Лактоза входит в состав грудного молока в количестве 70% от углеводного компонента (в зависимости от региона и пищевого поведения), необходима для нормального роста и развития ребёнка. Лактоза основной пищевой субстрат для становления оптимального состава кишечной микробиоты (не только лактобацилл). В процессе ферментации (усвоения) лактозы микробиотой выделяются вещества, необходимые для нормального функционирования энтероцитов, улучшает всасывание Са, Mg, Mn. Лактоза – единственный источник галактозы, из которой синтезируются галактоцереброзиды, необходимые для нормального развития головного мозга и сетчатки глаза в первые месяцы жизни ребенка [4, 7].

Смесь «Алфаре Аллерджи» содержит высокогидролизованный белок молочной сыворотки, благодаря чему не вызывает аллергическую реакцию у >90% младенцев и детей с подтвержденной АБКМ. Количество лактозы в составе смеси приближено к грудному молоку. Очищенная лактоза

в пропорции, аналогичной грудному молоку, улучшает вкусовые качества смеси в сравнении с высокогидролизованными безлактозными смесями. Содержание в «Алфаре Аллерджи» незаменимых длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (соотношение докозагексаеновой:арахидоновой жирных кислот (ДГК:АРК) = 1:1) обеспечивает правильное развитие головного мозга и сетчатки глаза у детей с рождения [8]. Низкая осмолярность смеси – 252 мОсм/л обеспечивает её безопасность и хорошую переносимость у грудных детей. Эффективность (гипоаллергенность и поддержка нормального роста), а также безопасность «Алфаре Аллерджи» была доказана в двух рандомизированных клинических исследованиях, результаты которых подтверждают, что смесь Алфаре Аллерджи безопасна и хорошо переносима у младенцев с диагнозом АБКМ. Niggemann др в 2008 изучали безопасность и эффективность новой высокогидролизованой смеси «Алфаре Аллерджи» для новорожденных детей с аллергией на белок коровьего молока. В качестве сравнения был использован Неокейт, результаты подтверждают, что смесь «Алфаре Аллерджи» безопасна и хорошо переносима у младенцев с диагнозом аллергия на белок коровьего молока (АБКМ). Не было выявлено никаких существенных различий между двумя группами в динамике роста новорожденных. Выраженность желудочно-кишечных и дыхательных симптомов аллергии была также одинаковой в обеих группах. У младенцев, получающих Алфаре Аллерджи было значительно меньше случаев рвоты, чем у детей, которых кормили Неокейтом, а также мягкий стул отмечался значительно чаще [9].

Vandenplas и др. в 2013 проводили исследование эффективности Алфаре Аллерджи для лечения АБКМ. В этом исследовании контрольной смесью был Нутрамиген. Различия между двумя группами были оценены в баллах для изменений по сравнению с исходными для каждого из отдельных симптомов АБКМ (т.е. плач, срыгивание, консистенция стула, атопический дерматит, крапивница и респираторные симптомы). Значимых различий между двумя группами выявлено не было, все симптомы улучшились по сравнению с исходным уровнем. Нормальный рост наблюдался в обеих группах без существенных различий по данным любого из измерений роста. Терапевтическая эффективность обеих тестируемых формул была сопоставима. Обе формулы были безопасны и хорошо переносятся, это подтверждает, что Алфаре Аллерджи является безопасной и эффективной смесью для лечения детей с АБКМ [10].

Rapp M et al, 2013 проводили сравнительный анализ степени гидролиза и его влияния на аллергенность *in vitro* и вкусовой профиль смеси «Алфаре Аллерджи» и «Нутрамиген». Вкусовые сравнения в паре «Алфаре Аллерджи» и «Нутрамиген» проводили с матерями и медицинскими работниками. Сравнение смеси на основе высокогидролизованного белка молочной сыворотки («Алфаре Аллерджи», Нестле) в сравнении со смесью на основе высокогидролизованного казеина («Нутрамиген», Мид Джонсон) методом эксклюзионной хроматографии показало, что в данных смесях 99% и 98% пептидов соответственно имели молекулярную массу менее 1000 Да. Несмотря на различия в содержании остаточного ВЛГ, обе исследованные детские смеси обладали очень низкими и сравнимыми показателями аллергенности в условиях *in vitro*. Кроме того, изучение вкусового профиля и вкусовых предпочтений в паре «Алфаре Аллерджи» и «Нутрамиген», проводившееся с матерями и медицинскими работниками, показало, что высокогидролизованная смесь «Алфаре Аллерджи» была менее горькой, чем «Нутрамиген» (предпочитают 89% медицинских работников и 97% матерей) [11].

Область применения гипоаллергенной, содержащей лактозу, смеси на основе высокогидролизованного белка молочной сыворотки «Алфаре Аллерджи»:

– *детям с нетяжёлыми формами АБКМ (кожные проявления) с рождения.*

При АБКМ, сопровождающейся энтеропатиями, безлактозные ВГС показаны

для использования в первой линии диетотерапии [1, 4]. Это связано с высоким риском наличия вторичной лактазной недостаточности у больных АБКМ с симптомами поражения кишечника. Основным клиническим проявлением тяжёлых нарушений пищеварения и всасывания у детей является острая и хроническая диарея и задержка роста и развития. Ключевым механизмом развития диареи является повреждение слизистой тонкого кишечника на фоне АБКМ. В смеси «Алфаре», предназначенной детям с АБКМ и поражением ЖКТ, для максимального усвоения и переносимости белковый компонент представлен высокогидролизированным белком молочной сыворотки, благодаря чему не вызывает аллергическую реакцию у > 90% младенцев и детей с подтверждённой аллергией к белку коровьего молока (АБКМ). Эффективность и безопасность смеси подтверждена реальной клинической практикой за более чем 20 лет существования. Гипоаллергенность и безопасность доказаны также в рандомизированных клинических исследованиях [12, 13]. Ультрафильтрованный высокогидролизированный сывороточный белок с минимальной аллергенностью легко всасывается и хорошо переносится даже при тяжёлом поражении слизистой. Другим ключевым фактором переносимости смеси при тяжёлых повреждениях слизистой является очень низкая осмолярность (194 мОсм/л). Отсутствие в составе смеси лактозы, модифицированный жировой профиль также обеспечивают эффективность смеси при АБКМ, сопровождающейся поражением кишечника. Смесью содержит 40% среднецепочечных триглицеридов от жирового компонента для облегчения переваривания и всасывания жиров, что обеспечивает быструю компенсацию недостаточности питания, нормальный рост и развитие ребёнка. Смесью «Алфаре» обогащена нуклеотидами для поддержания восстановления функции эпителия кишечника. Противовоспалительные длинноцепочечные жирные кислоты докозагексаеновая (ДГК) и гамма-линоленовая (ГЛА) помогают восстановить повреждённую слизистую кишечника [14]. Хороший вкус обеспечивает приверженность к лечению.

Область применения гипоаллергенной безлактозной смеси на основе высокогидролизованного белка молочной сыворотки «Алфаре»:

– *высокогидролизованная терапевтическая смесь первой линии для детей с нарушением функции ЖКТ (мальабсорбция) и АБКМ и/или пищевой непереносимостью.*

Детям с тяжёлой клинической картиной АБКМ (например, тяжёлый атопический дерматит, крапивница, анафилактические реакции по типу отёка Квинке, бронхиальная астма или аллергический энтероколит, осложнённые задержкой роста, и/или гипопроотеинемией, и/или выраженной анемией) с лечебной целью назначают аминокислотные смеси. Смеси на основе аминокислот рекомендованы как европейскими (ESPGHAN 2012) и международными (DRACMA 2010; EAACI 2014 – уровень доказательности IA), так и отечественными руководствами, в качестве элиминационных диет для лечения АБКМ у детей с тяжёлыми проявлениями АБКМ и при непереносимости гипоаллергенных смесей на основе высокогидролизованного белка коровьего молока [3-6]. Так по рекомендации экспертов ESPGHAN (2012) смеси, содержащие свободные аминокислоты в качестве единственного источника азота, являются лучшим вариантом лечения у детей, продолжающих реагировать на высокогидролизованные смеси. Этот риск сохраняется у < 10% всех детей АБКМ [3]. В недавних рекомендациях EAACI (2014) смеси на основе аминокислот могут быть особенно рекомендованы подгруппе пациентов с наиболее тяжёлыми симптомами АБКМ (уровень доказательности I грейд A) [5].

«Алфаре Амино» это сбалансированная 100% гипоаллергенная смесь на основе аминокислот. Согласно критериям Американской Академии Педиатрии (American Academy of Pediatrics 2000), гипоаллергенные формулы должны продемонстрировать отсутствие аллергической реакции у 90% младенцев или детей с АБКМ с достоверностью 95% в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Гипоаллергенность смеси «Алфаре Амино» доказана рандомизированными клиническими исследованиями [15], которые показали, что «Алфаре Амино» удовлетворяет критериям гипоаллергенности (American Academy of Pediatrics 2000) и рекомендована для лечения АБКМ, смесь также показала высокую безопасность (не было зарегистрировано никаких изменений стула, аллергических проявлений или признаков непереносимости). Изучение вкусовых характеристик «Алфаре Амино» по сравнению с Неокейт среди медицинских работников и матерей показывало, что вкус «Алфаре Амино» нравился больше, чем Неокейт (по 7-балльной шкале 4,1 против 3,6) [16].

Аминокислотный состав максимально приближен к грудному молоку, что обеспечивает физиологичность и безопасность смеси. Обладает приятным вкусом благодаря оптимально подобранному составу аминокислот и углеводов. Специализированная смесь липидов для оптимального развития головного мозга и зрения: ДГК и АРК в соотношении 1:1. Содержание среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) 25% от жирового компонента и структурированных липидов (4.5% от СЦТ) обеспечивает всасываемость и усвояемость жиров для быстрого роста и восполнения потери в весе ребёнка [17]. 4.5% жиров «Алфаре Амино» как и в грудном молоке представлена в форме бета-пальмитатов – структурированных триглицеридов с высокой частотой расположения пальмитиновой кислоты в позицию sn-2 (средняя или бета) на основе глицерола. Пальмитиновая кислота легче абсорбируется из sn-2 позиции, чем жирные кислоты из других позиций, что улучшает характеристики стула, повышает абсорбцию кальция, положительно влияет на минерализацию костей [18]. Смесь изосолярна, осмолярность 300 мОсм/л, что обеспечивает высокую толерантность. Не содержит лактозу и глютен, благодаря чему может использоваться при вторичной лактазной недостаточности. Алфаре Амино обладает нейтральным вкусом, хорошо переносится, что позволяет кормить и соблюдать диету ребёнка без отказа от продукта.

Область применения смеси на основе аминокислот «Алфаре Амино»:

– первая линия в тяжёлых случаях АБКМ, пищевой непереносимости у детей с рождения;

– вторая линия терапии для детей с непереносимостью высокогидролизованных смесей.

В заключении следует отметить, что пищевая аллергия у детей сохраняется не на всю жизнь. Дети с АБКМ достигают высокого уровня ремиссии (т.е. уровень развития толерантности) примерно от 45 до 50% к 1 году, 60–75% к 2м годам, и 85–90% к 3м годам. При лечении АБКМ рекомендуют уделять внимание не только предотвращению симптоматики, но и раннему развитию толерантности. С этой целью на этапе расширения рациона после элиминационной диеты (6–12 месяцев) проводятся провокационные пробы, на основании которых делается вывод о возможности введения продуктов прикорма (постепенно, начиная с минимальных количеств) – цельное коровье молоко для этого, как правило не используется [1, 19].

Список литературы

1. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под редакцией А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. – М.: «Педиатр», 2014.
2. Пищевая аллергия у детей. Под редакцией И.И. Баболкина, В.А. Ревякиной. – М.: «Династия», 2010.
3. Цыбульская И.С., Цыбульский В.Б., Монахов М.В. Коэффициенты инвалидизации детей как показатели частоты и тяжести заболеваний, адекватности установления инвалидности (работы МСЭК) и степени ее предотвратимости. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья и населения». – 2010. – № 2.
4. Koletzko S., et al. ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug;55(2):221-9.
5. Fiocchi A., et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1119-28.
6. Muraro A., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. *Allergy.* 2014. 69(8):1008-25.
- EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy.
Muraro A1, Werfel T,
7. Francavilla R., et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Aug;23(5):420-7.
8. Innis S.M. Perinatal Biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 2003;143:S1-S8.
9. Niggemann B., et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Jun;19(4):348-54.
10. Vandenplas Y., et al. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr.* 2013 Oct;102(10):990-8.
11. Rapp M., et al «Characterization of an extensively hydrolyzed whey infant formula with a low bitterness». Presented as a poster at The Food Allergy and Anaphylaxis Meeting in Nice, France 7-9 February 2013.
12. Vandenplas Y., Plaskie K., Hauser B. Safety and adequacy of a semi-elemental formula for children with gastrointestinal disease. *Amino Acids.* 2010 Mar;38(3):909-14.
13. Vandenplas Y., Plaskie K. Safety and adequacy of an optimized formula for pediatric patients with cow's milk-sensitive enteropathy. *Minerva Pediatr.* 2010 Aug;62(4):339-45.
14. Fan Y., Robert S. Chapkin R. Importance of Dietary g-Linolenic GLA dietary sources. *J. Nutr.* 1998; 128: 1411–1414.
15. Nowak-Wegrzyn A., Czerkies L., Saavedra J. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino-acid based formula. Presented at EAACI-WAO World Allergy and Asthma Congress in Milan June 24, 2013. Abstract 307.
16. Edte A, et al. Alfamino Formula Change vs. Neocate Competitive Benchmarking Test – Germany. Nestlé Health Science. 2014.
17. Marten B., Pfeuffer M., Schrezenmeir J. Medium-chain triglycerides. *International Dairy Journal.* 2006; 16:1374–1382.
18. Kennedy K., Fewtrell M.S., Morley R., Abbott R., Quinlan P.T., Wells J CK et al. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization *Am J Clin Nutr.* 1999;70: 920-7.
19. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Dec;89(6 Suppl 1):33-7.