

© Нетребенко О. К., 2003

О. К. Нетребенко

НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИПОАЛЛЕРГЕННОЙ СМЕСИ У ДЕТЕЙ

(обзор материалов клинических испытаний продуктов
компании Нестле)

ООО «Нестле Фуд», Москва

Аллергия к коровьему молоку, по всей видимости, является самым распространенным видом аллергии в раннем детстве. По данным литературы, она встречается у 0,3% детей грудного возраста и 7,5% детей младшего возраста [1]. Повышенная чувствительность к пище играет определенную роль в патогенезе некоторых аллергических расстройств у детей [2—4]. Воздействие пищевых антигенов в первые месяцы жизни ребенка при наличии генетической предрасположенности может повысить риск клинических проявлений атопических заболеваний в грудном возрасте, а также развития иммунных реакций по отношению к пищевым аллергенам [5—7]. Показано, что чем позже в рацион питания ребенка вводится коровье молоко, тем позже отмечается рост уровня IgG₄, специфического по отношению к коровьему молоку, и тем более умеренными темпами этот рост происходит [8]. Также обнаружено, что у детей, находившихся на грудном вскармливании в течение более чем 6 месяцев, общий уровень IgE в течение первых 4 месяцев был ниже, чем у детей, вскармливаемых смесями на основе коровьего молока [7—9].

Для лечения аллергии к белкам коровьего молока используют гипоаллергенные смеси (ГА), например, на основе частичных гидролизатов белка, получаемых в результате тепловой обработки и ферментного гидролиза. Найдено, что ГА на основе частичных гидролизатов сывороточных белков НАН ГА® позволяет эффективно предупредить развитие атопических манифестаций у детей [5, 10, 11].

Настоящее проспективное рандомизированное исследование проводилось в отделении педиатрии университета г. Сингапур группой педиатров (И. Г. Чан, Л. П. К. Шек, М. О. С. Г. Квак и Б. У. Ли) с целью сравнения частоты клинических аллергических проявлений и уровней IgE (общего и специфического по отношению к коровьему молоку) в сыворотке крови у детей, вскармливаемых готовой смесью на основе коровьего молока (НАН-1® производства компании

Нестле), и детей, получающих исключительно ГА на основе частично гидролизованного белка (НАН ГА®). Все дети имели генетическую предрасположенность к атопии вследствие наследственной отягощенности по аллергической патологии и находились под наблюдением с рождения до достижения возраста 30 месяцев [12, 13].

Настоящее исследование было одобрено Комитетом по этике больницы Национального университета Сингапура.

На начальном этапе в родильном отделении больницы Национального университета (Сингапур) были отобраны 153 ребенка, чьи родители отказались от практики грудного вскармливания. Из них в исследование были включены дети с атопической патологией (астма, экзема или аллергический ринит) у ближайших родственников. Методом случайной выборки детей разделили на 2 группы. В одной группе для вскармливания использовали обычную детскую смесь на основе коровьего молока (далее ОС; НАН-1®), в другой — ГА (НАН ГА®). Первоначально в группе ГА было 76 и в группе ОС — 77 детей. В течение первых 4 месяцев жизни детей кормили исключительно указанными продуктами. После 4 месяцев к рациону детей было разрешено добавлять продукты прикорма без всяких ограничений, но без изменения типа используемой молочной смеси. Исследование было слепым (врачам, наблюдавшим детей, не сообщалось о том, какую смесь получают их подопечные). Родители же знали о том, какой смесью они кормят своих детей.

Стандартные прививки делали по плану, принятому в Сингапуре. Детей обследовали при рождении и в возрасте 1, 3, 4, 5, 9, 12, 18, 24 и 30 месяцев. При каждом посещении определяли динамику роста путем измерения массы и длины тела и окружности головы. Также проводили оценку развития. При этом документировали любые проявления атопии (атопический дерматит, астматический бронхит или крапивница). Под атопическим дерматитом подразумевали экзематозные высыпания, сопровождавшиеся зудом, имеющие типичные морфологию и распределение и проявляющие тенденцию к хроническому или рецидивирующему течению. Астматический бронхит диагностировали при аускультации

экспираторного звука высокой тональности в сочетании с кашлем и одышкой, который исчезал после приема бронходилататоров. Крапивницу определяли по типичным морфологическим признакам, подтвержденным врачом, или как сыпь, имеющую по описанию родителей типичную морфологию. Аллергический ринит не учитывали, поскольку у детей часто наблюдаются инфекции верхних дыхательных путей, которые трудно дифференцировать от аллергической реакции.

Исследовали также факторы, которые могли оказать дополнительное влияние на развитие аллергических реакций и исказить результаты исследования, такие как социально-экономический статус (например, род занятий родителей), присутствие в доме домашних животных. К числу факторов такого рода не относили курение, поскольку курение в доме не является распространенным явлением в Сингапуре — в предыдущем исследовании фактор курения присутствовал только в 4,8% случаев [14].

Уровни IgE в крови пуловины и сыворотке определяли методом флюоресцентного анализа адсорбции аллергенов (FAST; Biowhitteker, Maryland, USA).

Полностью завершили исследование 110 испытуемых — 57 в группе ОС и 53 в группе ГА. 12 детей из группы ОС и 8 детей из группы ГА выбыли из поля зрения исследователей до достижения ими возраста 30 месяцев. Еще 15 детей из группы ГА были исключены из состава участников, поскольку на протяжении первых 4 месяцев жизни получали дополнительно грудное молоко или ОС. Данные по детям, которые досрочно выбыли из поля зрения исследователей, были включены в анализ функций Каплана—Мейера. Ожидаемая частота атопических заболеваний в группе ОС составляла 40%. Конечный массив данных обеспечивал более чем 90% мощность статистического анализа в определении 50% снижения показателя (т.е. до частоты 20%) при $p = 0,05$.

В ходе исследования оценивали частоту экземы, астматического бронхита и крапивницы как клинических проявлений аллергии. По каждому проявлению рассчитывали кумулятивную частоту в возрасте 3, 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев. Полученные в обеих группах показатели сравнивали с использованием критерия χ^2 -квадрат для ассоциации. Показатели возраста проявления атопии анализировали с помощью функций Каплана—Мейера и статистики логарифмических рангов.

Различий между группами по показателю массы тела при рождении, половому составу и объемам питания не было. Также не было различий в роде занятий родителей и частоте атопии у матери (табл. 1). У всех детей динамика роста была нормальной. Различий между группами по показателям массы и длины тела и окружности головы обнаружено не было.

Авторы обнаружили достоверные различия между группами в частоте экземы в возрасте 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев. В группе ГА экзема встречалась реже. Хотя ее частота в группе ГА была ниже и в последующем периоде, различия между группами все же не достигли статистической значимости (табл. 2). Показатели точечной частоты экземы в обеих группах приведены в табл. 3. Показатель соотношения шансов достоверно увеличился после первых 12 месяцев жизни.

Частота астматического бронхита также была ниже в группе ГА по сравнению с группой ОС (табл. 4).

Таблица 1

Общая характеристика детей, получающих ГА и ОС

Показатели	ГА (n = 53)	ОС (n = 57)
Род занятий отца:		
умственная деятельность	13 (19,4%)	11 (20,0%)
квалифицированный рабочий	51 (76,1%)	44 (80,0%)
неквалифицированный рабочий	3 (4,5%)	0 (0,0%)
Род занятий матери:		
умственная деятельность	8 (11,9%)	6 (10,9%)
квалифицированный рабочий	28 (41,8%)	27 (49,1%)
домохозяйка	31 (46,3%)	22 (40,0%)
Наличие атопии у матери	23 (43,4%)	32 (56,1%)
Средняя масса тела, кг:		
при рождении	3,17 ± 0,44	3,14 ± 0,39
в возрасте 30 месяцев	13,07 ± 1,97	13,32 ± 2,68
Средняя длина тела, см:		
при рождении	49,02 ± 2,89	49,16 ± 2,0
в возрасте 30 месяцев	89,29 ± 3,55	89,83 ± 4,62
Средняя окружность головы, см:		
при рождении	33,06 ± 1,31	33,84 ± 4,57
в возрасте 30 месяцев	48,48 ± 1,22	48,65 ± 1,53

Таблица 2

Кумулятивная частота экземы у детей, получавших ГА и ОС

Возраст, мес	ГА (n = 53)	ОС (n = 57)	Соотношение шансов	p
3	3 (5,7%)	13 (22,8%)	0,20	0,011
6	6 (11,3%)	19 (33,3%)	0,26	0,006
12	7 (13,2%)	21 (36,8%)	0,26	0,004
18	7 (13,2%)	22 (38,6%)	0,24	0,003
24	12 (22,6%)	25 (43,9%)	0,37	0,019
30	15 (28,3%)	25 (43,9%)	0,51	0,090

Таблица 3

Точечная частота экземы у детей, получавших ГА и ОС

Возраст, мес	ГА (n = 53)	ОС (n = 57)	Соотношение шансов
3	3 (5,7%)	13 (22,8%)	0,20
6	3 (5,7%)	6 (10,5%)	0,51
12	1 (1,9%)	2 (3,5%)	0,53
24	5 (9,4%)	4 (7,0%)	1,38
30	3 (5,7%)	0 (0,0%)	—

Таблица 5

Медианные значения уровней общего и специфического IgE к коровьему молоку у детей, получавших ГА и ОС

Смеси	Общий IgE, МЕ/мл		Специфический IgE, МЕ/мл	
	в крови пуповины	в сыворотке крови в возрасте 4 месяцев	в крови пуповины	в сыворотке крови в возрасте 4 месяцев
ГА	1,07	2,48	0,055	0,050
ОС	0,91	3,14	0,045	0,047

Таблица 4

Кумулятивная частота астматического бронхита у детей, получавших ГА и ОС

Возраст, мес	ГА (n = 53)	ОС (n = 57)	Соотношение шансов	p
3	0 (0%)	3 (5,3%)	0,0	0,053
6	2 (3,8%)	3 (5,3%)	0,71	0,494
12	3 (5,7%)	6 (10,5%)	0,51	0,174
18	4 (7,5%)	7 (12,3%)	0,58	0,195
24	5 (9,4%)	9 (15,8%)	0,56	0,125
30	6 (11,3%)	10 (17,5%)	0,60	0,133

Таблица 6

Количество детей с IgE более 1 МЕ/мл в крови пуповины и сыворотке крови в возрасте 4 месяцев в группах ГА и ОС

Смеси	IgE в крови пуповины, МЕ/мл		IgE в сыворотке крови в возрасте 4 мес, МЕ/мл	
	<1	>1	<1	>1
ГА	24 (37,5%)	43 (62,5%)	5 (7,8%)	62 (92,2%)
ОС	31 (63,3%)	18 (36,7%)	1 (2,0%)	49 (98,0%)

Однако различия между группами не достигли статистической значимости.

Только у одного ребенка из группы ГА было отмечено появление крапивницы в возрасте 24 месяцев. Состояние характеризовалось острым начальным периодом. Симптомы крапивницы исчезли в течение месяца.

У детей в обеих группах определяли уровни IgE в крови пуповины и сыворотке крови в возрасте 4 месяцев. При этом измеряли как общий уровень IgE, так и уровень IgE, специфического к коровьему молоку. Используя критерий ранговой суммы Уилкоксона, авторы не обнаружили различий между группами по показателям уровня IgE в крови пуповины или сыворотке крови в возрасте 4 месяцев (табл. 5).

Уровень IgE в сыворотке более 1 МЕ/мл считали повышенным [15—17]. В группе ГА было больше детей с общим уровнем IgE в крови пуповины, превышающим 1 МЕ/мл, чем в группе ОС. Однако в возрасте 4 месяцев показатели общего IgE в обеих группах были аналогичными (табл. 6).

Наблюдения показали, что вскармливание ГА снижает частоту атопического дерматита у детей

в возрасте до 2 лет, предрасположенных к атопии. Несмотря на то что после 2 лет частота атопического дерматита в группе ОС оставалась более высокой, чем в группе ГА, различия не достигли статистической значимости. Другие авторы также отмечают снижение частоты атопических проявлений у детей в возрасте до 12, 18, 36 и 48 месяцев при вскармливании их смесями на основе частичных гидролизатов белка в течение первых 6 месяцев жизни [18—21]. Однако, по данным Zeiger et al., преимущества такого вскармливания проявляются только до года [7].

В настоящем исследовании наблюдали снижение кумулятивной частоты астматического бронхита в группе ГА по сравнению с группой ОС, которое, однако, нельзя считать достоверным. Такое различие во влиянии типа питания на разные атопические проявления, по-видимому, связано с тем, что для аллергии к коровьему молоку более характерны кожные аллергические реакции (50—70%), чем респираторные симптомы (только 20—30%) [18]. Mallet и Непосц также указывают на снижение частоты экземы, но не астмы [22].

Отмечая снижение частоты аллергии к коровьему молоку, Vandenplas et al., тем не менее, сообщают об отсутствии эффекта снижения частоты атопических манифестаций, не связанных с такого рода аллергией [6].

В настоящем исследовании наблюдали снижение частоты атопического дерматита в группе ГА при отсутствии разницы между группами в уровнях IgE, как общего, так и специфического к коровьему молоку, в возрасте 4 месяцев. Это может означать, что используемая ГА предупреждает развитие атопии, несвязанной с аллергией к коровьему молоку. В настоящем исследовании отсутствие статистически значимых различий в частоте атопического дерматита у детей более старшего возраста может быть связано с тем, что после 4 месяцев родителей не ограничивали в выборе продуктов прикорма. Различия между группами в рационе питания детей после начала прикорма не изучали.

Изначально в группе ГА было больше детей с уровнем общего IgE в крови пуповины, превышающим 1 МЕ/мл, чем в группе ОС. Это может указывать на то, что в группе ГА, возможно, было больше детей, предрасположенных к атопии. К возрасту 4 месяцев число детей с уровнем общего IgE в сыворотке более 1 МЕ/мл было практически одинаковым в обеих группах. Этот факт дает возможность предположить, что ГА оказывает защитный эффект с точки зрения уровня серологических маркеров аллергии.

Дети, подвергавшиеся воздействию факторов, которые могли стать причиной дополнительной предрасположенности к аллергии, таких как, например, присутствие животных в доме, были исключены из исследования. Группы не имели различий по социально-экономическому статусу. Обнаружено, что наличие атопии у матери является независимым фактором, вызывающим предрасположенность к атопии у ребенка [23—25]. В настоящем исследовании не было обнаружено достоверных различий между группами по показателю частоты атопии у матери.

Таким образом, проведенное исследование показало, что вскармливание ГА детей с наследственной отягощенностью атопией в течение первых 4 месяцев жизни предупреждает развитие у них таких атопических манифестаций как экзема, вплоть до достижения ими возраста 2 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metcaife D. D. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1984. — Vol. 73. — P. 749—762.

2. Sampson H. A. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1983. — Vol. 71. — P. 473—480.
3. Atherton D. J. // Clin. Allergy. — 1988. — Vol. 18. — P. 3215—3228.
4. Grullet G., Grullet M. H. // Arch. Dermatol. — 1992. — Vol. 28. — P. 187—192.
5. Chandra R. K., Hamed A. // Ann. Allergy. — 1991. — Vol. 67. — P. 129—132.
6. Vandenplas Y., Hauser B., Van den Borre C. et al. // Ann. Allergy. — 1992. — Vol. 68. — P. 419—425.
7. Zeiger R. S., Heller S., Mellon M. H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1989. — Vol. 84. — P. 72—89.
8. Schmitz J., Digeon B., Chastang C. et al. // J. Paediatr. — 1992. — Vol. 121. — S85—189.
9. Saarinen U. M., Bjorksten F., Knekt P., Shiimes M. A. // Clin. Allergy. — 1979. — Vol. 9. — P. 339—345.
10. Chandra R. K. Singh O., Shridhara B. // Ann. Allergy. — 1989. — Vol. 63. — P. 102—106.
11. Willems R., Duchateau J., Denis R., Casimir G. // Ann. Allergy. — 1993. — Vol. 71. — P. 147—150.
12. Kjellman N. I. M., Johansson S. G. C. // Clin. Allergy. — 1979. — Vol. 9. — P. 347—358.
13. Shek L. P. C., Tay A. H. N., Chew F. T. et al. // Allergy. — 2001. — Vol. 56. — P. 749—753.
14. Croner S., Kjellman N. I. M., Eriksson D. et al. // Arch. Dis. Child. — 1982. — Vol. 57. — P. 3648.
15. Casimir G., Duchateau J. // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 413—414.
16. Kjellman N. I. M. // Ad. Paediatr. Scand. — 1976. — Vol. 65. — P. 465—469.
17. Wyllie R. // Clin. Pediatr. — 1996. — Vol. 35. — P. 497—500.
18. Rasanen L., Lehto M., Reunala T. // Clin. Exp. Allergy. — 1992. — Vol. 22. — P. 385—390.
19. Arschaud S. H., Matthews S., Gant C., Hide D. W. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 1494—1497.
20. Vandenplas Y. // Lancet. — 1992. — Vol. 121. — P. 95—100.
21. Mallet B., Henocq A. // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 121. — P. 95—100.
22. Johnson C. C., Ownby D. R., Peterson E. L. // Clin. Exp. Allergy. — 1996. — Vol. 26. — P. 624—629.
23. Doull U. M., // Clin. Exp. Allergy. — 1996. — Vol. 26. — P. 613—615.
24. Zeiger R. S., Heller S. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1995. — Vol. 95. — P. 1179—1190.
25. Sears M. R., Holdaway M. D., Flannery E. M. et al. // Arch. Dis. Child. — 1996. — Vol. 75. — P. 392—396.