Статья поступила в редакцию 28.09.2024 г.

Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К., Черных Н.С.
*ООО Клиника аллергологии и иммунологии,
г. Юрга, Россия,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия*

ЭФФЕКТ ФАГОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Являясь одним из самых распространенных дерматозов у детей, атопический дерматит (АтД) представляет собой многофакторное иммуноопосредованное расстройство, обусловленное сложными механизмами взаимодействия генетических и средовых факторов. Доминирующее значение в становлении атопии, безусловно, принадлежит генетической компоненте, но ведущими триггерными предикторами неизменно остаются внешнесредовые факторы. Определяющей внешнесредовой компонентой атопии является инфекция, деликатное управление которой дает возможность управлять атопическим маршем (АМ). Современные исследования акцентируют потенциал бактериофагов в моделировании микробиоты кишечника детей первых месяцев жизни, позволяя весьма эффективно управлять АМ.

Ключевые слова: атопический дерматит; атопический марш; микробиота кишечника; бактериофаги; деконтаминация; лечение; профилактика

Gladkov S.F., Perevoshikova N.K., Chernykh N.S.
Clinic of Allergology and Immunology LLC, Yurga, Russia,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

EFFECT OF PHAGOTHERAPY IN A PATIENT WITH ATOPIC DERMATITIS: A CLINICAL CASE STUDY

As one of the most common dermatoses in children, atopic dermatitis (AD) is a multifactorial immune-mediated disorder caused by complex mechanisms of interaction between genetic and environmental factors. The dominant role in the formation of atopy, of course, belongs to the genetic component, but the leading trigger predictors invariably remain external environmental factors. The defining environmental component of atopy is infection, the delicate management of which makes it possible to control atopic march (AM). Current research emphasizes the potential of bacteriophages in modeling the gut microbiota of children in the first months of life, allowing very effective management of AM.

Key words: atopic dermatitis; atopic march; gut microbiota; bacteriophages; decontamination; treatment; prevention

На сегодняшний день аллергия является самой распространённой медико-социальной проблемой 21-го века. Современный тренд о том, что аллергические заболевания (АЗ) являются «легкими», опровергает факт ежегодного увеличения доли пациентов с тяжелыми формами заболевания. Постоянный психологический прессинг, связанный со страхом развития реакций острой анафилаксии, существенно снижает качество жизни, оказывает значительное психосоциальное воздействие не только на пациентов, но всех членов семьи [1]. Растущая распространенность АЗ создает весомое социально-экономическое бремя для бюджетов стран по причине увеличения средств на лекарственное обеспечение и оказание медицинских услуг [2]. Безусловно, основной причиной увеличения числа пациентов с АЗ является дезорганизация адаптивных процессов взаимодействия иммунной системы с антропогенными изменениями окружающей среды [3].

Особого внимания заслуживает аллергия детского возраста, так как она, дебютировав в раннем детском возрасте, являясь по сути первым заболеванием ребенка, имеет на сегодняшний день фрагментарный характер терапии и естественную, неуправляемую стадийность, определяемую понятием атопический марш (АМ) [4]. Премьерным проявлением АМ является атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное, иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов [5].

На сегодня этиопатогенез АтД остается не в полной мере изученным, что определяет проблематичность терапевтического подхода к терапии. Остается бесспорным, что за инициацией АМ стоит процесс сложного взаимодействия генетических и триггерных факторов окружающей среды [6, 7].

Информация для цитирования: doi 10.24412/2686-7338-2024-4-94-98 EDN DGSYKT

Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К., Черных Н.С. ЭФФЕКТ ФАГОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ//Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №4(99). С. 94-98.

Проблема выхода из этой ситуации, вероятно, кроется в понимании механизмов ранней микробной колонизации кишечника детей первых недель жизни. Исследования, посвященные динамике микробной экспансии детей первого года жизни, указывают на факт прямой корреляции снижения микробного разнообразия микробиоты детей первых месяцев жизни с развитием АтД [8, 9]. Доказательства связи дебюта и дальнейшего персистирования АтД с нарушением процесса формирования коаггрегации нормофлоры на биопленках кишечника в течение первых недель после рождения ребенка с каждым годом становятся более убедительными [10, 11].

Многолетний опыт работы с пациентами по профилю аллергология и иммунология позволяет определять конкретный, реальный срок «окна возможностей», в который фаговое моделирование микробиоты кишечника ребенка первых недель жизни позволяет не только остановить АМ, но и предотвратить его инициацию [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале работы над рукописью от законного представителя ребенка (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, медицинских данных (результатов клинических обследований, лабораторных данных, лечения и наблюдения) и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 24.07.2022).

Пациент Е., 6 недель, поступил с мамой в ООО «Клиника аллергологии и иммунологии» с жалобами на беспокойство преимущественно в вечернее и ночное время, связанное с приступообразными болями в животе, заложенностью носа, высыпаниями на коже, сопровождающимися умеренным зудом, периодическим отсутствием стула до 3-4 суток с наличием в кале слизи, зелени, крови.

Аллергологический анамнез отягощен по материнской и отцовской линиям. Мама — хроническая идиопатическая крапивница, ладонно-подошвенный дисгидроз [помфоликс], отец — сезонный аллергический ринит, бабушка по материнской линии — пищевая аллергия, прабабушка — бронхиальная астма.

Краткая история болезни. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени тяжести, хронического Helicobacter pylori-ассоциированного гастрита, носительства герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции, лямблиоза кишечника. Роды срочные в 39 недель в переднезатылочном предлежании. Масса при рождении — 3700 г, длина тела — 52 см, окружность головы — 34 см, окружность грудной клетки — 33 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. К груди приложен в первые сутки, сосал активно.

С рождения на грудном вскармливании, лактация достаточная. На 2-й неделе жизни появились не интенсивные, преимущественно в вечернее время, кишечные колики (КК), которые поначалу успешно купировались препаратами группы семетикона. На 3-й неделе жизни диапазон и интенсивность колик усиливались, что потребовало значительного увеличения дозы и кратности приема семетикона, в кале появились патологические включения в виде слизи и зелени, уменьшилась кратность дефекации до 1 раза в сутки. В возрасте 4 недель на лице, шее, ягодицах, нижних конечностях появились характерные для АтД первичные морфологические элементы с последующей генерализацией на 5-й неделе.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (Атопический дерматит — 2021 (26.08.2021)), был выставлен диагноз «Атопический дерматит младенческий, эритематозно-сквамозная форма, распространенный (L20.8)». Проводимая терапия, элиминационная диета матери, симптоматическая лечение колик препаратами группы семетикона и уход за кожей в целях восстановления поврежденного гидролипидного слоя эпидермиса Д-пантенола 5%-ной мазью и Эмолиумом не увенчалась успехом, в связи с чем мама обратилась к аллергологу-иммунологу.

Объективный статус: Общее состояние на момент осмотра удовлетворительное, ребенок активен, на осмотр реагирует адекватно. Дерматоз представлен первичными морфологическими элементами в виде эритематозно-сквамозной сыпи с преимущественной локализацией на сгибательной поверхности локтевых и коленных сгибах, лице, бедрах, преимущественно на латеральных поверхностях голеней и бедер, на волосистой части головы в виде гнейса. Index SCORAD — 35,9 баллов.

Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, чистые. Дыхание через нос не затрудненно. Зев без признаков патоморфологических изменений. В легких пуэрильное дыхание. Перкуторно легочный звук по всей поверхности. Тоны сердца ясные ритмичные, соотношение тонов правильное, выслушивается дующий систолический шум, связанный с тоном — МАРС (Patent foramen ovale). Живот правильной конфигурации, несколько подвздут, доступен к пальпации во всех отделах, печень и селезенка в пределах возрастной нормы. Лимфатическая система без патологических изменений. Стул: задержки до 3-4 суток, зеленого цвета, периодически присутствие слизи и прожилок крови. Мочеиспускания не нарушены. Менингеальных знаков нет. Со стороны черепно-мозговых нервов патология отсутствует. Рефлексы живые, симметричные.

В соответствии с протоколом ведения пациентов аллерго-иммунологического профиля проведены исследования:

Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ: RBC — 4,0 × 10^{12}/л, HGB — 112 г/л, WBC — 10,0 × 10^9/л, PLT — 180 × 10^9/л, NEU: BAND — 3 %, SNN — 41 %, EOS — 7 %, BAS — 0 %, LYM — 40 %, MON — 9 %, ESR — 3 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок — 57 г/л, аланинаминотрансфераза — 11,7 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза – 19,2 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 190 ЕД/л, билирубин общий – 16 мкмоль/л, мочевина – 4,1 ммоль/л, креатинин – 45,0 ммоль/л, глюкоза – 3,1 ммоль/л.

Ig E total – 127,07 МЕ/мл.

Копрограмма: консистенция вязкая, цвет желто-зеленый, запах кислый, pH – 7,2, слизь в небольшом количестве, растворимый белок отсутствует, стеркобилин, каловый детрит, нейтральный жир, жирные кислоты, мыла в небольшом количестве, аммиак, мышечные, соединительно-тканные волокна, крахмал, растительная клетчатка отсутствуют, эритроциты – 2-4 в п/з, лейкоциты – 4-6 в п/з. Фекальный кальпротектин – 569 мкг/г.

Stool Culture with Bacteria Identification and Antibiotic+Bacteriophage Susceptibility Testing: *Staphylococcus aureus* – 10^6КОЕ/г, *Klebsiella pneumonieae* – 10^7 КОЕ/г.

Общий анализ мочи – возрастная норма.

Верифицирован **диагноз:** Атопический дерматит, младенческий, эритематозно-сквамозная форма, распространенный (L20.8). Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (K52.2).

Проведена фаготерапия (ФТ) в форме монотерапии.

Лечение: Проведено 3 курса ФТ бактериофагом стафилококковым (Bacteriophagum Staphylococcum) в дозе 3 мл внутрь 2 раза в сутки и 3 мл внутрь перед сном в течение 8 дней. Затем бактериофагом клебсиелл поливалентным очищенным (Klebsiella polyvalent bacteriophage purified) в дозе 3 мл внутрь 2 раза в сутки и 3 мл внутрь перед сном в течение 8 дней с 14-дневным перерывом. Полный терапевтический курс в конкретном случае, включающий три эпизода ФТ и два межкурсовых перерыва, составил 76 дней.

На фоне проводимой фаготерапии на 3-и сутки зафиксировано снижение интенсивности кишечных колик с полным исчезновением к пятому дню. На 6-й день фаготерапии значительно уменьшилось содержание в кале слизи и зелени, на 9-й день отмечено полное исчезновение. На 3-и сутки мамой отмечено значительное улучшение общего состояния ребенка за счет увеличения кратности дневного сна и продолжительности ночного (снижение интенсивности колик). На 4-е сутки наступил процесс регрессии морфологических элементов дерматоза с полным исчезновением к концу второй недели лечения (рис.).

Проведение ФТ в виде монотерапии позволило достаточно успешно провести деконтаминацию чрезмерного роста S. *aureus* с 10^6КОЕ/г до «отсутствия роста», K. *pneumonieae* – с 10^7КОЕ/г до 10^3КОЕ/г.

В настоящее время ребенку 3,5 года, посещает детское дошкольное учреждение, эпизодов рецидива АтД не зафиксировано, редко болеет ОРВИ, ограничен в употреблении кондитерских изделий, содержащих в своем составе пищевую химию. Во избежание возможности возникновения рецидива заболевания, родители строго выполняют рекомендации аллерголога-иммунолога и участкового педиатра (ежегодное исследование крови на уровень IgE total). Диспансерное наблюдение запланировано до 7-летнего возраста. При отсутствии обострений и уровне IgE total, не превышающем уровня возрастного референсного значения, будет снят с учета.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотренный клинический случай ребенка с АтД указывает на неоспоримо ведущую роль механизма формирования кишечного биотопа в эволюции иммунологической толерантности. Избыточный рост ассоциаций госпитальных штаммов S. aureus, K. pneumonieae и Klebsiella oxytoca являются основным компонентом, как в процессе старта АтД, так и

Рисунок
Динамика кожного синдрома на фоне ФТ (монотерапия)
Figure
Dynamics of skin syndrome on the background of FT (monotherapy)

День обращения / Day of treatment; 3 день лечения / 3 day of treatment; 7 день лечения / 7 day of treatment; 10 день лечения / 10 day of treatment; 14 день лечения / 14 day of treatment в персистировании заболевания. Большой клинический опыт использования бактериофагов в качестве бактериальных антагонистов показывает их высокую эффективность в формировании эффективной микросимбионтной биопленки. Фаготерапия способствует снижению выраженности клинических проявлений АтД, как в виде добавления к традиционному лечению, так и в виде монотерапии. Применений фаготерапии в форме монотерапии, даже увеличив вдвое сроки купирования клинических проявлений АтД, позволяет добиваться отсутствия последующих обострений, что является эффективной формой управления атопическим маршем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день выбор терапевтического подхода к лечению АтД по причине множества фенотипов, обусловленных вариациями цитокиновых профилей, проблематичен, и в большинстве случаев носит паллиативный характер, снимая симптомы очередного обострения. Необходимость разработки не только эффективных мер терапии АтД, но и первичной профилактики, определяет фаготерапию как эффективный инновационный метод борьбы с самым распространенным заболеванием детского возраста.

Информация о финансировании и конфликте интересов
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Allergologiya i immunologiya /pod red. A.A. Baranova, L.S. Namazovoj-Baranovoj, R.M. Haitova. M.: Pediatr``, 2020. 512 s. Russian (Аллергология и иммунология /под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хаитова. М.: ПедиатрЪ, 2020. 512 с.)
2. Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Good Clinical Practice.* 2019; (4): 4-14. Russian (Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелого атопического дерматита в Российской Федерации //Качественная клиническая практика. 2019. № 4. С. 4-14.)
3. Matushevskaya EV, Komissarenko IA, Vladimirova EV, Konev YuV, Levchenko SV. A modern view of the atopic dermatitis treatment from the position of dermatologist and gastroenterologist. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021; 20(1): 104-108. Russian (Матушевская Е.В., Комиссаренко И.А., Владимирова Е.В., Конев Ю.В., Левченко С.В. Современный взгляд на лечение атопического дерматита с позиции дерматолога и гастроэнтеролога //Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20, № 1. С. 104-108.) doi: 10.17116/klinderma202120011104
4. Tamrazova OB, Stadnikova AS, Novik GA, Taganov AV, Bagramova GE, Goncharova LV. Atopic dermatitis. Differentiated approach to the management of patients taking into account phenotypes. *Pediatrician Practice.* 2023; 1: 13-22. Russian (Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Новик Г.А., Таганов А.В., Баграмова Г.Э., Гончарова Л.В. Атопический дерматит. Дифференцированный подход к ведению пациентов с учетом фенотипов //Практика педиатра. 2023. № 1. С. 13-22.)
5. Smolkin YS, Balabolkin II, Gorlanov IA, Kruglova LS, Kudryavtseva AV, Meshkova RY, et al. Consensus document APAIR: Atopic dermatitis in children – update 2019 (short version) Part 1. *Allergology and Immunology in pediatrics.* 2020; 2(61): 4-25. Russian (Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я., и др. Согласительный документ АДАИР: Атопический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия) Часть 1 // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020. № 2(61). С. 4-25.) doi: 10.24411/2500-1175-2020-10001
6. Kashinskaya TS, Shakhova NV. Correlation between specific immunoglobulins E to allergens and enterotoxins of staphylococcus aureus and atopic dermatitis severity in children aged from 3 to 6 years. *Russian Pediatric Journal.* 2022; 3(1): 139. Russian (Кашинская Т.С., Шахова Н.В. Ассоциация уровня специфических иммуноглобулинов Е к аллергенам и энтеротоксинам золотистого стафилококка со степенью тяжести атопического дерматита у детей 3-6 лет // Российский педиатрический журнал. 2022. № 3(1). С. 139.)
7. Yu R, Ma Y, Luo Z, Qi C, Xie A, Jiang Y, et al. Maternal supplementation with Limosilactobacillus reuteri FN041 for preventing infants with atopic dermatitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1267448. doi: 10.3389/fmicb.2023.1267448
8. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2): 434-440, 440e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025
9. Deng WY, Chen WJ, Zhong HJ, Wu LH, He XX. Washed microbiota transplantation: a case report of clinical success with skin and gut microbiota improvement in an adolescent boy with atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2023; 14: 1275427. doi: 10.3389/fimmu.2023.1275427
10. Turroni F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, Bernasconi S, Margolles A, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr.* 2020; 46(1): 16. doi: 10.1186/s13052-020-0781-0
11. Lee KH, Song Y, Wu W, Yu K, Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2020: 18: 5. doi: 10.1186/s12948-020-00120-x
12. Fujimura K, Sitarik A, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016; 22(10): 1187-1191. doi: 10.1038/nm.4176

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:
ГЛАДКОВ Сергей Федорович
ООО Клиника аллергологии и иммунологии, 652057, г. Юрга, ул. Павлова, д.14
Тел: 8 (38451) 7-77-03 E-mail: doctor.gladkov@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ	INFORMATION ABOUT AUTHORS
ГЛАДКОВ Сергей Федорович, врач аллерголог-иммунолог, ООО Клиника аллергологии и иммунологии, г. Кемерово, Россия. г. Юрга, Россия. E-mail: doctor.gladkov@gmail.com	GLADKOV Sergey Fedorovich, doctor of allergology and immunology, LLC Clinic of Allergology and Immunology, Yurga, Russia. E-mail: doctor.gladkov@gmail.com
ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nkp42@mail.ru	PEREVOSHIKOVA Nina Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of polyclinic pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nkp42@mail.ru
ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru	CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru