

УДК 616.5-005.1-085.37-053.2

Н.И. Макеева, Ю.В. Одинец, И.Н. Поддубная, К. Чайка

Применение сульфасалазина в лечении иммуноглобулин А (IgA)-васкулита в педиатрической практике

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²КНП «Городская клиническая детская больница №16» Харьковского городского совета, Украина

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.1(105):66-69; doi 10.15574/SP.2020.105.66

For citation: Makieieva N, Odinets Yu, Poddubnaya I., Chaika K. (2020). The use of sulfasalazine in the treatment of immunoglobulin A (IgA) vasculitis in pediatric practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(105): 66-69. doi 10.15574/SP.2020.105.66

Согласно последней международной конференции по номенклатуре, диагностике и лечению васкулитов (Чапел-Хилл, 2012), пурпура Шенлейн—Геноха получила новое название — IgA-васкулит. Считается, что увеличение синтеза IgA является компенсаторным механизмом в ответ на развившуюся воспалительную реакцию. Клиническая картина IgA-васкулита характеризуется поражением кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Трудности в диагностике на ранних стадиях и вероятность развития осложнений делают IgA-васкулит одной из самых актуальных проблем педиатрии.

IgA-васкулит обычно представляет собой заболевание с доброкачественным течением. Лечение васкулита является сложной задачей, в особенности при наличии двух и более сочетанных синдромов. Базисная терапия включает применение антиагрегантной, антикоагулянтной терапии, по показаниям — глюкокортикостероидов (ГКС), цитостатиков. При рецидивирующем течении кожного синдрома, развитии нефрита показаны альтернативные виды терапии.

В последнее время в лечении данного заболевания внимание врачей привлекает применение сульфасалазина, однако сообщения о его применении у детей ограничены.

Цель: привлечь внимание педиатров к применению препаратов, не входящих в базисную терапию IgA-васкулита.

Клинический случай. Приведено описание клинического случая IgA-васкулита у ребенка 17 лет. На основании оценки анамнеза, клинического осмотра, проведения лабораторных и инструментальных методов обследования и дифференциального диагноза установлен диагноз IgA-васкулита. Особенностью описанного случая является стойкий геморрагический синдром с нетипичной локализацией сыпи, распространяющейся на спину и подмышечные впадины, рецидивирующий при проведении базисной терапии и на фоне проведения сеансов плазмафереза и пульс-терапии солумедролом.

Выводы. Применение сульфасалазина эффективно в лечении IgA-васкулита.

Исследования проведены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследований утвержден Локальным этическим комитетом учреждения. На проведения исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: IgA-васкулит, сульфасалазин, дети.

The use of sulfasalazine in the treatment of immunoglobulin A (IgA) vasculitis in pediatric practice

N. Makieieva, Yu. Odinets, I. Poddubnaya, K. Chaika

¹Kharkiv Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Communal non-profit enterprise «Municipal Clinical Children's Hospital No.16» of the Kharkiv City Council, Ukraine

According to the last international conference on the nomenclature, diagnosis and treatment of vasculitis in Chapel Hill in 2012, Henoch—Schonlein purpura received a new name — IgA-vasculitis. It is believed that an increase in IgA synthesis is a compensatory mechanism in response to a developed inflammatory response. Basic therapy includes the use of antiplatelets, anticoagulant therapy, if medically required — glucocorticosteroids (GCS), cytostatics.

Difficulties in diagnosis in the early stages and the likelihood of developing complications leaves Henoch—Schonlein purpura in the top of the current issues of pediatrics today. Henoch—Schonlein purpura is usually a self-limited disease with a benign course. Treatment of vasculitis is a complex task, especially in the presence of two or more combined syndromes.

Recently, in the treatment of this disease the use of sulfasalazine has attracted the attention of doctors; however, reports of its use in children are limited.

Aim. To attract the attention of pediatricians to the use of medicines that are not included in the basic therapy of IgA-vasculitis.

Clinical case. A clinical case of IgA-vasculitis in a child of 17 years is described. Based on the evaluation of history, clinical examination, laboratory and instrumental methods of examination and differential diagnosis, a diagnosis of IgA-vasculitis was made.

Conclusions. The use of sulfasalazine is effective in the treatment of IgA-vasculitis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of an institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: IgA-vasculitis, sulfasalazine, children.

Застосування сульфасалазину у лікуванні імуноглобулін А (IgA)-васкуліту у педіатричній практиці

Н.І. Максєва, Ю.В. Одинець, І.М. Піддубна, Х. Чайка

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²КНП «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради, Україна

Згідно з останньою міжнародною конференцією з номенклатури, діагностики та лікування васкулітів (Чапел—Хілл, 2012), пурпура Шенлейна—Геноха отримала нову назву IgA-васкуліт. Вважається, що збільшення синтезу IgA є компенсаторним механізмом у відповідь на запальну реакцію, що розвинулася. Клінічна картина IgA-васкуліту характеризується ураженням шкіри, суглобів, шлунково-кишкового тракту і нирок. Труднощі в діагностиці на ранніх стадіях та імовірність розвитку ускладнень роблять IgA-васкуліт однією з найактуальніших проблем педіатрії. IgA-васкуліт зазвичай являє собою захворювання з доброякісним перебігом. Лікування васкуліту є складним завданням, особливо за наявності двох і більше поєднаних синдромів.

Базисна терапія включає застосування антиагрегантної, антикоагулянтної терапії, за показаннями — глюкокортикостероїдів (ГКС), цитостатиків. Останнім часом в лікуванні даного захворювання увагу лікарів привертає застосування сульфасалазину, однак повідомлення про його застосування у дітей обмежені. За рецидивного перебігу шкірного синдрому, розвитку нефриту показані альтернативні види терапії.

Мета: привернути увагу педіатрів до застосування препаратів, що не входять в базисну терапію IgA-васкуліту.

Клінічний випадок. Наведений опис клінічного випадку IgA-васкуліту у дитини 17 років. На підставі оцінки анамнезу, клінічного огляду, проведення лабораторних та інструментальних методів обстеження і диференціального діагнозу встановлено діагноз IgA-васкуліту. Особливістю описаного випадку є стійкий геморагічний синдром з нетиповою локалізацією висипу, що розповсюджується на спину і пахові западини, рецидивний при проведенні базисної терапії і на тлі проведення сеансів плазмаферезу та пульс-терапії солумедролом.

Висновки. Застосування сульфасалазину ефективне у лікуванні IgA-васкуліту.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи.

На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: IgA-васкуліт, сульфасалазин, діти.

Введение

Пурпура Шенлейна—Геноха (IgA-васкуліт) являється одним из самых распространенных геморагических заболеваний, в основе которого лежит множественный микротромбоваскуліт, поражающий сосуды кожи и внутренних органов. Частота заболевания составляет 8–20/100 000 детей ежегодно [4]. На последней международной конференции по номенклатуре, диагностике и лечению васкулітов (Чапел—Хілл, США, 2012) пурпура Шенлейна—Геноха получила новое название — IgA-васкуліт.

Заболевание в настоящее время рассматривается как системный иммунокомплексный васкуліт с поражением мелких сосудов кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и других органов, вызванный отложением IgA-депозитов, что приводит в дальнейшем к активации системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции и депрессии фибринолитической системы. Считается, что увеличение синтеза IgA является компенсаторным механизмом в ответ на развившуюся воспалительную реакцию [1].

Медикаментозное лечение заболевания включает антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики, энтеросорбенты, антигистаминные препараты, инфузионную терапию, по показаниям антибиототики, иммуноглобулины для внутривенного введения, НПВП, спазмолитики. Роль и место каждого из медикаментозных препаратов пересматриваются, и за последние 10 лет отме-

чается уменьшение доли антитромботических препаратов (с 53% до 8%) с увеличением использования сульфасалазина (с 6% до 83%), оказывающего положительное влияние на клинические проявления IgA-васкуліта при низкой частоте нежелательных явлений. Показано, что у пациентов с более тяжелым течением кожного синдрома и вовлечением в патологический процесс почек имеется поражение кишечной стенки даже без выраженных проявлений абдоминального синдрома, проявляющееся повышением проницаемости для белковых макромолекул (овальбумина), что может свидетельствовать о патогенетической роли антигенов кишечного происхождения при данном заболевании [3]. Сульфасалазин ингибирует фактор транскрипции NF-κB (белка, регулирующего синтез многих цитокинов, принимающих участие в развитии иммунного воспаления), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) посредством индукции апоптоза макрофагов, хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток, вызывает экспрессию рiСAM-1, интерлейкина-8 и моноцитарного хемотаксического фактора [2]. Сообщения о применении сульфасалазина у детей с IgA-васкулітом ограничены [1].

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвую-

Таблиця 1

Анализ крови клинический

| Дата | Нв, г/л | Эр 10 ¹² /л | Ц.п. | Лейк., 10 ⁹ /л | эоз,% | п/я,% | с/я,% | лимф.,% | мон.,% | СОЭ, мм/час | Тромб., 10 ⁹ /л |
|----------|---------|------------------------|------|---------------------------|-------|-------|-------|---------|--------|-------------|----------------------------|
| 01.07.19 | 160 | 4,7 | 1,02 | 8,8 | 1 | 1 | 54 | 37 | 7 | 8 | 194 |
| 06.08.19 | 148 | 4,6 | 0,96 | 6,2 | 1 | 1 | 58 | 37 | 3 | 6 | 236 |

щих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедр педиатрии Харьковского национального медицинского университета «Медико-биологическая адаптация детей с соматической патологией в современных условиях», № государственной регистрации 0114U003393.

Клинический случай

Под нашим наблюдением находился *пациент Т.*, 17 лет, поступивший в гематологическое отделение 16 ГКДБ 30.06.19 г. с жалобами на появление геморрагической сыпи на верхних и нижних конечностях и подмышечных впадинах, боль в лучезапястных суставах и суставах кистей рук, в животе. Считает себя больным с 10.06.19 г., когда появились первые элементы сыпи. Консультирован дерматологом, получал лечение по поводу красного плоского лишая без эффекта. После консультации ревматолога направлен для стационарного лечения. Анамнез жизни без особенностей. Из перенесенных заболеваний отмечает сезонный аллергический ринит (аллергия на пыльцу амброзии).

При поступлении состояние средней тяжести, температура 36,6°C, ЧСС 78/мин, ЧД 18/мин, АД 110/70 мм рт. ст. На коже верхних и нижних конечностей (включая стопы и кисти), подмышечных впадин, спины и ягодиц отмечалась яркая сливная петехиальная сыпь. Сохранялись жалобы на боль в лучезапястных суставах и суставах кистей рук, в животе. Визуально суставы не изменены. Со стороны внутренних органов без патологии. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Физиологические отправления в норме.

Диагноз: «IgA- васкулит, смешанная форма (кожно-суставно-абдоминальный синдромы),

тяжелое течение».

В динамике длительно сохранялись боли в животе, требующие введения спазмолитиков, отмечались новые обильные геморрагические высыпания на коже конечностей и туловища на фоне соблюдения диеты, щадящего двигательного режима и базисной терапии.

Результаты лабораторных обследований приведены в табл. 1–3.

С-реактивный белок на протяжении наблюдения отрицательный.

LE-клетки – трехкратно не обнаружены.

Мочевина крови 1.07.19 – 4,9 ммоль/л, 6.08.19 – 5,8 ммоль/л.

Креатинин крови 1.07.19 – 94 мкмоль/л, 6.08.19 – 89 мкмоль/л.

Функциональные пробы печени на протяжении наблюдения в норме.

Антитела к ДНК нативные и денатурированные (09.07.19), гепатит В (HBV)-HBsAg, гепатит С (суммарные антитела IgG и IgM к HCV (02.07.19) – отрицательные.

IgE 22.07.19 – 784 МЕ/мл (N до 87), IgA 2,85 г/л (N 1,0–5,0), IgG 14,78 г/л (N 6,0–16,0), IgM 0,85 г/л (N 0,5–1,8), ЦИКи 3,5 % – 38 % (N 40–95), ЦИКи 7 % – 1,2 % (N 1,1–1,5), НСТ спонтанный 9 % (N 7–15), НСТ индуцированный 45% (N 40–80 %), E-РОК 8% (N 32–41%), CD3 30% (N 53–76%), CD4 22% (N 36–55%), CD8 5% (N 17–37%), CD16 11% (N 12–23%), CD22 27% (N 5–19%).

Клинические анализы мочи еженедельно – в пределах нормы.

Ан. кала на я/г – отрицательный.

Анализ кала методом ПЦР (03.07.19) – ДНК *Iersinia enterocolitica*, *Iersinia pseudotuberculosis* не выявлена, РНК *Enterovirus* выявлена. 17.07.19 – РНК *Enterovirus* не выявлена.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки 19.07.19 патологии не выявлено.

На ЭКГ от 1.07.19 – нарушение процессов реполяризации.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства 1.07.19 выявлена пиелэктазия с обеих сторон до 12 мм.

Эхокардиография от 1.07.19 – сократительная способность миокарда не нарушена.

Таблиця 2

Протеинограмма

| Дата | Общий белок, г/л | Альбумин, % | α ₁ | α ₂ | β | γ |
|----------|------------------|-------------|----------------|----------------|------|------|
| 01.07.19 | 81 | 63 | 6 | 5 | 13 | 13 |
| 22.07.19 | 54 | 59,4 | 3,8 | 8,5 | 10,4 | 17,9 |

Таблиця 3

Исследование системы гемостаза

| Дата | АЧТВ, с | Фибриноген, г/л | МНО | ПИ по Квику, % | Протр. время, с |
|----------|---------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 01.07.19 | 23,9 (N24-36) | 4,0 (N2-4) | 1,02 (N 0,9-1,3) | 98,5 (N 70-130) | 11,2 (N 9-14) |
| 30.07.19 | 22,5 | 3,5 | 0,9 | 108,7 | 9,9 |

Обсуждение

Пациент консультирован пульмонологом, аллергологом, инфекционистом; даны рекомендации.

Получал лечение: дипиридамол 75 мг 3 раза в сутки, аскорутин 1 таб. 3 раза в сутки, фенкаррол 25 мг 2 раза в сутки, лоратадин 1 таб. 1 раз в сутки, атоксил 2 г 3 раза в сутки, гепарин 0,5 мл п/к 4 раза в сутки, затем суточное введение гепарина в течение 3-х дней, цефтриаксон 2 г в/в 2 раза в сутки 10 дней, реосорбилакт 200,0 в/в 1 раз в сутки, физ. р-р 200,0 + 5% р-р глюкозы 200,0 в/в капельно 2 раза в сутки, новирин 2 г 4 раза в сутки 5 дней. Пульс-терапия в/в солумедролом 1500 мг 10.07, 11.07, 13.07, 15.07, 16.07, 18.07.19 г.

12, 14, 16 и 18 июля проведено 4 сеанса плазмафереза с забором 750 мл, 950 мл, 1400 мл и 600 мл крови соответственно и возвратом 1200 мл, 1400 мл, 1400 мл (+510 мл СЗП) и 800 мл физ. р-ра соответственно.

Учитывая появление свежей геморрагической сыпи с 15.07.19 на фоне проведения сеансов плазмафереза и пульс-терапии солумедролом, к лечению был добавлен сульфасалазин 500 мг 4 раза в сутки, после чего появления геморрагических элементов не отмечалось.

Особенностью описанного случая является стойкий геморрагический синдром с нетипичной локализацией сыпи, распространяющейся на спину и подмышечные впадины, рецидивирующий при проведении базисной терапии и на фоне проведения сеансов плазмафереза и пульс-терапии солумедролом, и купированный после назначения сульфасалазина.

Сульфасалазин ингибирует фактор транскрипции NF- κ B (белка, регулирующего синтез многих цитокинов, принимающих участие в развитии иммунного воспаления), ФНО- α посредством индукции апоптоза макрофагов, хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток, вызывает экспрессию рiSAM-1, интерлейкина-8 и моноцитарного хемотаксического фактора.

Таким образом, учитывая опыт и относительную безопасность применения препарата, возможность его использования у детей и сведения об эффективности при лечении васкулитов, можно рекомендовать его при лечении IgA-васкулита в педиатрической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Lyskina GA, Zinoviev GA. (2010). Some aspects of the development, course and treatment of Shonlein—Henoch disease in children. *Pediatrics*. 89;6: 132—136 [Лыскина ГА, Зиновьева ГА. (2010). Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна—Геноха у детей. *Педиатрия*. 89;6: 132—136].
- Nasonov EL. (2002). The use of sulfasalazine in rheumatology: new data. *Ukrainian rheumatology journal*. 2(8): 9—14 [Насонов ЕЛ. (2002). Применение сульфасалазина в ревматологии: новые данные. *Український ревматологічний журнал*. 2(8): 9—14].
- Semenovih AG. (2008). The features and approaches of pharmacotherapy of the modern course of Shonlein—Henoch purpura in adults. PhD work. Moscow: 127 [Семеновых АГ. (2008). Особенности современного течения пурпуры Шенлейна—Геноха у взрослых и подходы к фармакотерапии. Дис. ... канд. мед наук. Москва: 127].
- Ting TV. (2014). Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 61(2): 321—46. Epub 2014 Jan 21.

Відомості про авторів:

Макеєва Наталія Іванівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>
 Одиноць Юрій Васильович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0002-8944-9909>
 Піддубна Ірина Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93. <https://orcid.org/0000-0002-9399-0327>
 Чайка Христина — аспірант каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4; тел. 0572-95-40-93.

Стаття надійшла до редакції 14.10.2019 р., прийнята до друку 25.01.2020 р.