

Т.Т. Нурпеисов, А.Ю. Якупова, В.В. Хан  
Республиканский Аллергологический Центр НИИ КВБ, Алматы

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА

Обобщены основные сведения, результаты исследований, достижения и международный опыт в отношении редкого, но чрезвычайно опасного патологического явления – наследственного ангионевротического отека (НАО). В Республике Казахстан до последнего времени данное заболевание считалось полностью отсутствующим, что было связано с пробелами в организации лабораторной службы, отсутствием протокола диагностики и лечения. Многие вопросы на данный момент успешно решаются, но до сих пор большинство препаратов для профилактики и лечения НАО не зарегистрированы. Также НАО не внесен в перечень орфанных заболеваний РК.

**Ключевые слова:** наследственный ангионевротический отек, отек Квинке, крапивница, комплемент

Наследственный ангионевротический отёк (НАО) – генетическое заболевание, связанное с дефицитом и дисфункцией ингибитора С1-эстеразы (С1-INH), также существует редкий, вероятно не связанный с ингибитором С1-эстеразы [1, 2].

Ингибитор С1-эстеразы – гликопротеин  $\alpha$ 2-глобулин, вырабатываемый преимущественно в гепатоцитах, предотвращает спонтанную активацию классического пути, предотвращает переход прекаллекреина в каллекреин, регулирует активность системы свертывания (фактор XI и XII), ингибирует превращение плазмогена в плазмин.

В среднем частота встречаемости наследственного ангионевротического отека (НАО) среди населения составляет 1 случай на 10–15 тыс. человек. В настоящий день статистических данных по распространенности НАО в мире нет, но активно идет процесс формирования базы данных пациентов с НАО, отдельно для каждой страны [3]. В настоящий момент в мире насчитывается 2568 семей с НАО в 56 странах мира [3]. Несмотря на нечастую встречаемость данного заболевания, летальность в среднем составляет 15-33% случаев [3]. В среднем первые клинические проявления начинаются к 20 годам. В 40% случаев заболевание развивается до 5 лет, у 50% – до 12, а у 75% – до 15 лет. Не следует забывать о спонтанных мутациях при НАО, которые составляют 25%, в данной группе пациентов может отсутствовать семейный анамнез по НАО [3]. Несмотря на проявление клинических проявлений, у многих пациентов заболевание остается нераспознанным на протяжении многих лет; пациенты получают лечение с диагнозом: "аллергический" или "идиопатический ангионевротический отек". Острые приступы НАО возникают спонтанно или под воздействием таких триггеров как: стресс, травма (около 50% случаев), различные хирургические вмешательства, вирусные инфекции, препараты эстрогенов, ингибиторы АПФ [1].

Частота обострений у пациентов с НАО в мире составляет: у 22 % процентов более 1 раза в месяц, у 44% 6-11 обострений в год, у 22% нет четких периодов обострений и ремиссии. [1].

Генрих Иренеус Квинке впервые описывает отек Квинке в 1882 году. В 1888 г отек впервые описывается, как Наследственный ангионевротический отек. (У.Осиер). 1963 году Дональдсон В.Г и Эванс Р.Р. впервые описывают причину наследственного ангионевротического отека как дефект С1 ингибитора [3].

Наследственный ангионевротический отек относится к группе первичных иммунодефицитов, обусловленных мутациями аутосомного гена (в 11-й хромосоме) С1ИНН. С1ИНН характеризуется недостаточностью, переизбытком или недостаточной активностью С1 ингибитора системы комплемента человека. С1ИНН – это высоко гликозилированный белок сыворотки, синтезируемый в печени, контролирующей активацию комплемента, подавляя эстеразную активность факторов С1s (классический путь комплемента) или MASP1/2 (лектиновый путь). Также С1ИНН служит ингибитором коагуляционного фактора XII, калликреина, тканевого активатора плазминогена и плазмينا, ингибирует переход кининогена в брадикинин, являющийся главным медиатором повышения сосудистой проницаемости. Все механизмы с участием С1ИНН связаны с предотвращением развития отека. Главным медиатором при ангионевротическом отеке является брадикинин, который связываясь с рецептором D2R (рецептор брадикинина, который экспрессируется в различных тканях), вызывает повышение проницаемости сосудов (преимущественно венул), глубоких слоев дермы (в отличие от крапивницы) и подслизистого слоя. Из чего можно сделать вывод, что в развитии ангионевротического отека принимают участие три системы: система комплемента, кининовая и фибринолитическая системы [4].

Пациенты с НАО являются гетерозиготами – наследуют один нормальный и один измененный ген, ответственный за синтез С1-ИНН. Как показано на рисунке 1, дети, болеющих родителей в 50% случаев могут унаследовать измененный ген, но стоит отметить, что в 20-25% случаев НАО наблюдается спонтанная мутация гена у детей, не имеющих наследственной предрасположенности.

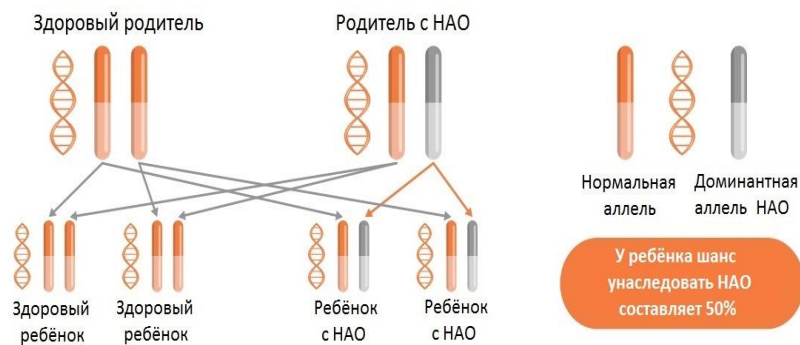


Рисунок 1 – Характер наследования НАО (NORD, 2010)

Недостаточность С1-ингибитора приводит к неконтролируемой активации ранних компонентов комплемента. Определение причины дефицита имеет особое значение для выбора метода лечения данного аутоиммунного заболевания [5].

На сегодняшний день выделяют 3 типа НАО:

НАО 1 типа встречается у 85% пациентов. Характеризуется субнормальным (до полного отсутствия) уровнем С1-ингибитора, который обусловлен дефектами синтеза белка, ведущими к дефициту секреции С1-ингибитора или к нарушению его транспорта внутрь клетки [6].

НАО 2-го типа встречается у 15 % пациентов. У пациента вырабатывается нормальное или повышенное количество неправильно функционирующего С1-ингибитора. Обычная причина – точечная мутация в позиции Аргинин 444 локуса, который кодирует "реактивный центр" – активный связывающий/разделяющий участок молекулы. Не функционирующий С1-ингибитор не расходуется, что приводит к более высокой, чем в норме, концентрации в сыворотке крови [7].

НАО 3-го типа (распространенность неизвестна) - недавно описанное заболевание. Концентрация C1-ингибитора в плазме крови нормальная, механизм заболевания неизвестен и, вероятно, не связан с ингибитором C1. До недавнего времени считалось, что этот тип НАО встречается только у женщин, однако были выявлены семьи, в которых данный тип НАО был диагностирован и у мужчин [7].

#### Диагностика.

Диагноз НАО выставляется на основании анамнеза, клинической симптоматики, результатов физикального и инструментального обследований [8].

В анамнезе, в пользу наследственного ангиоотека свидетельствуют:

Семейный анамнез отеков различной локализации, в том числе случаи гибели от отека гортани.

Частые госпитализации с клиникой «острого живота», в дальнейшем неподтвержденные хирургические патологии или патологии ЖКТ.

Связь между возникновением отеков и механическим воздействием (удар, травма). Связь отека с травмой, физическим и эмоциональным напряжениями, острыми респираторными заболеваниями позволяет в первую очередь думать о наличии НАО.

Отеки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться в течение нескольких суток.

Отсутствие эффекта от ГКС антигистаминных препаратов при купировании обострений.

Связь отеков с приемом следующих препаратов: ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензина II.

Ухудшение течения заболевания во время беременности, на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов [8].

**В клинической картине** характерны повторяющиеся случаи ангионевротического отёка кожи, подкожной жировой клетчатки, слизистых оболочек органов, возникающих также и при отсутствии крапивницы; спонтанное и нерегулярное возникновение отёков или провоцируемые травмой, инфекцией, менструацией, беременностью, стрессом, приемом лекарств, операционными или стоматологическими вмешательствами, продолжительностью до 72-96 часов. Наблюдается ухудшение течения заболевания во время беременности, на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов [8].

Отёки появляются часто в одном и том же месте. Характерна медленная динамика: нарастание отёков в течение 12-36 часов и разрешение в течение 2-5 дней, исчезновение абдоминальных симптомов в течение 12-24 часов, отсутствие ответа на терапию антигистаминными препаратами или кортикостероидами, возникновение приступов в детстве и ухудшение симптоматики в подростковом периоде. Отеки могут наблюдаться еженедельно или ежемесячно, в некоторых случаях только несколько раз в год.

Отягощённый семейный анамнез встречается примерно в 75% случаев.

Крапивница для НАО не характерна, однако у некоторых пациентов на начальных этапах заболевания можно наблюдать кольцевидную эритему. В то же время, наиболее редкими проявлениями наследственного ангиоотека являются: плевральный выпот, динамическое нарушение мозгового кровообращения с гемипарезом (при локальном отеке головного мозга), дизурия и задержка мочи (при отеке мочевого пузыря и уретры), отеки мышц (спины, шеи, плеча, предплечья и др.) и суставов (плечевых, бедренных) [3].

Различают три типа отёков:

1. Периферические – подкожные отёки лица, верхних и нижних конечностей.

Характеризуется появлением у больных плотных безболезненных отеков, не сопровождающихся зудом и локализующихся практически на любых участках тела: верхних и нижних конечностях, лице, полости рта, туловище, гениталиях.

2. Гастроинтерстициальные – абдоминальные отёки.

Отек в области органов брюшной полости, как правило, сопровождается выраженным болевым абдоминальным синдромом, тошнотой, рвотой и диареей. При этом, клиническая картина может напоминать клинику "острого живота" или кишечной непроходимости.

3. Отёки дыхательных путей.

При поражении верхних дыхательных путей, отек, как правило, располагается выше гортани, захватывая губы, язык и глотку. Отеки гортани, проявляются осиплостью голоса, афонией, стридорозным дыханием. Отек гортани даже однократно встречается у 50% больных [3].

Как видим, отсутствие единого понимания механизма развития НАО и разнообразность клинической картины этого заболевания усложняют дифференциальную диагностику – возникает необходимость исключить большое количество заболеваний (атипичные же формы НАО часто остаются не верифицированными) [9]. Также большую роль играют лабораторные методы лечения.

#### Лабораторная диагностика.

Необходимые исследования для подтверждения НАО:

- исследование уровня C4 системы комплемента;
- определение уровня и функциональной активности C1-INH;
- определение наличия антител к C1-INH;
- определение C1q;
- генетическое исследование.

При подозрении на приобретенный ангионевротический отек (ПАО) необходимо определение C1q и C1-INH95Kd [8].

Таблица 1 – Лабораторная диагностика при ангионевротическом отёке (Kaplan et al.) [10]

Тип	C4	Концентрация C1-INH	Активность C1-INH	C1q
НАО-1 типа	↓	↓	↓	N
НАО-2 типа	↓	N или ↓	↓	N
НАО-3 типа	N	N	N	N
Ингибитор АПФ	N	N	N	N
Идиопатический отёк	N	N	N	N
Приобретённый дефицит C1-INH	↓	↓	↓	↓

\* N-норма

К сожалению в Казахстане до последнего времени отсутствовала возможность рутинного определения данных факторов. В настоящее время ряд лабораторий предоставляют подобные виды исследований.

#### Дифференциальный диагноз.

НАО необходимо дифференцировать с рядом похожих по клинической картине патологий.

Приобретенный ангионевротический отёк – имеет схожую с НАО клиническую картину, но нет отягощенного семейного анамнеза. Ангиоотёки, медиатором которых является гистамин – характеристика отёка: горячий, гиперемированный, развивается быстро, сохраняется до 72 часов, хороший ответ на введение глюкокортикостероидов и приём антигистаминных препаратов.

Антиоотёки, вызванные ингибиторами АПФ – нормальные уровни C1-INH, C4, C1q, отёки появляются после приема ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Ангиоотёки вследствие пищевой аллергии – имеется чёткая связь с приёмом определённого продукта питания, повышенный уровень общего IgE, специфических IgE к определённым продуктам.

#### **Основные принципы лечения НАО.**

- Купирование симптомов;
- Краткосрочная профилактика – препараты назначаются в течение 1-3 дней до операционных или стоматологических вмешательств;
- Профилактика рецидивов (долгосрочная профилактика).

#### **Купирование острого приступа НАО**

1. Подкожное введение антагониста рецепторов брадикинина (Icatibant). Фиразир 30 мг. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО икатибант вводят повторно (30 мг) через 6 часов.
2. Внутривенное введение концентрата C1-ингибитора (донорский или рекомбинантный).
3. Свежая или свежемороженая нативная плазма в объеме 250-500 мл.
4. Антифибринолитические препараты (транексамовая кислота, ε-аминокапроновая кислота в дозе 5-10 г (под контролем коагулограммы)).
5. При отсутствии достоверных данных о наличии НАО возможно показано введение ГКС [11].

#### **Краткосрочная профилактика НАО**

Введение Даназола за 7 дней до процедуры и 3-5 дней после процедуры.

В\в капельное введение нативной плазмы, в объеме 250-300 мл, ε-аминокапроновая кислота в дозе 100-200 мл или C1 ингибитор донорский или рекомбинантный [11].

#### **Профилактика рецидивов НАО (долгосрочная профилактика)**

Показаниями для назначения профилактической терапии являются: более одного тяжелого приступа НАО в месяц, более одного абдоминального приступа в год, отеки в области лица и шеи, частые периферические отеки, отеки в области гениталий.

При решении вопроса о долгосрочной профилактике, необходимо помнить, что редкие обострения НАО не являются показателем легкого течения заболевания.

В период ремиссии терапию подбирают индивидуально для каждого пациента:

- Заместительная терапия C1-ингибитором донорским или рекомбинантным [9].
- ε-аминокапроновая кислота в дозе 4-16 г\в сутки.
- Атенуированные андрогены – Даназол: начальная доза 400-200 мг\сут; затем, в зависимости от эффекта терапии, дозу снижают до 200-100 мг\сут, возможен прием через день (минимальной дозы) [11].

Немедикаментозное лечение включает в себя необходимость экстренной интубации или трахеотомии при ангиоотеке в области гортани.

**Выводы:** учитывая разнообразие клинических проявлений НАО, отсутствие протоколов диагностики и дифференциальной диагностики в РК, отсутствие настороженности среди врачей, отсутствие первичной выявляемости, трудности при лабораторной диагностике, которые ухудшают выявление и дальнейшее лечение пациентов с НАО, становится ясно неутешительная действительность – пациенты с нераспознанным наследственным ангионевротическим отеком наблюдаются длительно у врачей различных специальностей с отсутствием эффекта от проводимой терапии, что в свою очередь сводит на ноль тактико-экономическую обоснованность лечения и повышает риск неблагоприятных исходов. В данный момент национальный протокол по НАО находится в стадии формирования, ведется работа в отношении создания пациентского сообщества в РК. Пока же граждан РК – пациентов с НАО поддерживают следующие организации [11, 12, 13]:

- Межрегиональная общественная организация «Общество пациентов с Наследственным Ангионевротическим Отеком», РФ, г. Москва;
- Hereditary Angioedema (HAE), Canada, Ottawa
- National Organization for Rare Disorders. The USA

Необходимо скорейшее введение протоколов диагностики и лечения пациентов с НАО в РК, включение данного заболевания в список орфанных, скрининговые обследования пациентов из группы риска, которые позволят улучшить первичную выявляемость, диагностику и дальнейшее введение пациентов с наследственным ангиоотеком, регулярные поставки препаратов (вне зависимости от статуса регистрации) в клиники по региональному принципу.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Hereditary angioedema. Allergy/Asthma Information Association. (доступно с [www.hereditary-angioedema.org](http://www.hereditary-angioedema.org))
- 2 HinaRadia. Drugs used in the management of hereditary angioedema. LondonNewDrugsGroup—APC/DTC Briefing, June 2012
- 3 Д.А. Ярцева, С.Н. Недельская. Современные вопросы диагностики наследственного ангиоотека // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. - №2(61). – С. 45-53.
- 4 Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. – И.: ГОЭТАР-медиа, 2010. – 752 с.
- 5 Bouillet L. Hereditary angioedema in women [Electronic resource] / Bouillet L. // Режим доступа: <http://www.aacijournal.com/content/6/1/17>.
- 6 Tosi M. Molecular genetics of C1-inhibitor // Immunobiology. – 1998. – Vol. 199. – P. 358–365.
- 7 Sonia Caccia, PhD, Chiara Suffritti, PhD, and Marco Cicardi, MD. Pathophysiology of Hereditary Angioedema // Pediatric allergy, immun. and pulm. – 2014. – Vol.27, №4. – P. 159-163.
- 8 Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. – М.: 2015. - 40 с.
- 9 Kaplan AP. Hereditary angioedema: diagnosis and pathogenic mechanisms // Future Medicine. – 2012. - №2. – P. 126-135.
- 10 Bowen T, Brosz J, Brosz K, et al. Management of hereditary angioedema: Canadian approach // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2010. - №6. – P. 12-18.
- 11 National Organization for Rare Disorders. Physician's Guide: Hereditary Angioedema (HAE)

**Т.Т. Нұрпейісов, А.В. Якупова, В.В. Хан**  
*КІА ҒЗИ Республикалық алергологиялық орталығы, Алматы*

#### **ТУА БІТКЕН АНГИОНЕВРОТИКАЛЫҚ ІСІНУДІҢ ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ЕМІНІҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ТӘСІЛДЕРІ**

**Түйін:** Сирек кездесетін, бірақ өте қауіпті патологиялық көрініс - туа біткен ангионевротикалық ісіну(ТАІ)жайында негізгі мәлеметтер, зерттеу нәтижелері, жетістіктер мен халықаралық тәжірибе жинақталып сарапталған. Қазақстан республикасында аталған ауру жақынға дейін жоқ деп саналған. Бұл жағдай, көптен көп, зертханалық мекемелердің жұмысының ұйымдастырылуының ақауларымен, сонымен қатар, диагностикасы мен емінің хаттамасының болмауымен байланысты. Көптеген мәселелер бүгінгі таңда шешімін табуда. Бірақ осы күнге дейін ТАІ алдын алу мен емдеу препараттарының басым бөлігі тіркелмеген және ТАІ ҚР орфандық аурулар тізіміне еңгізілмеген.

**Түйінді сөздер:** туа біткен ангионевротикалық ісіну, Квинке ісіну, крапивница, комплемент.

**T.T. Nurpeissov, A.Y. Yakupova, V.V. Khan**  
*Republican Allergy Center of RCI, Almaty, RK*

#### **MODERN PATTERNS TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HEREDITARY ANGIOEDEMA**

**Resume:** Basic information, research results, achievements and international experience regarding a rare but extremely dangerous pathological phenomenon - hereditary angioedema (NAO) are summarized in this article. Until only recently, this disease was considered completely absent in the Republic of Kazakhstan, which was associated with the gaps in the organization of laboratory services, the lack of a diagnostic and treatment protocol. Many issues are currently being successfully resolved, but so far most of the drugs for the prevention and treatment of HAE are not registered. Also, HAE is not included in the list of orphan diseases in the Republic of Kazakhstan.

**Keywords:** hereditary angioedema, Quincke edema, urticaria, complement