



СВЕРХ МЕРЫ



Автор:

Елена Николаевна Бобрикова, врач
аллерголог-иммунолог, заведующая КДО
Центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ
«ГКБ № 52 ДЗМ»

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНГИОТЕКИ: КОГДА НАСТОРОЖЕННОСТЬ ОПРАВДАНА

Наследственное или приобретенное заболевание изолированный ангиоотек – это сосудистая реакция глубоких слоев кожи и слизистых оболочек, сопровождающаяся местным расширением и повышением проницаемости кровеносных сосудов, в результате чего возникает отек ткани. Основные медиаторы, вызывающие большинство случаев ангиотеков – гистамин и брадикинин.

Условно выделяют три группы ангиотеков (АО) по патогенезу:

1. АО, обусловленные высвобождением гистамина, по этиологии, патогенезу и методам лечения аналогичны крапивнице (Т 78.3).
2. АО, обусловленные высвобождением брадикинина (АО, связанные с нарушением в системе комплемента, с приемом АПФ, идиопатические) (D84.1).

Таблица 1. Основные различия гистаминовых и брадикининовых отеков

Ангиоотек	Гистамин-индуцированный	Брадикинин-индуцированный
Явления крапивницы	Часто	Никогда?
Продолжительность	От нескольких часов до 24 ч	Более 24 ч (в среднем от 3–5 дней)
Абдоминальные атаки	Интермиттирующие невыраженные боли (минуты, часы)	Очень тяжелые с сильным болевым синдромом – длительные
Семейный анамнез	Атопические заболевания	Есть семейный анамнез. При отсутствии семейного анамнеза исключение составляют бессимптомное течение заболевания, мутации <i>de novo</i> и приобретенные ангиотеки
Лекарства	НПВС	Ингибиторы АПФ, гормональные контрацептивы
Ответ на терапию АГП, сГКС, омализумабом	Да	Нет

3. Смешанные, когда в развитии отека участвуют гистамин и брадикинин. Таким пациентам требуется комбинированная терапия.

Как различить первые два вида ангиоотечек?

Наследственный (брадикининовый) ангиоотек относится к группе первичных иммунодефицитов с аутосомно-доминантным наследованием. Причина – генетический дефект качественного и/или количественного синтеза C1 ингибитора эстеразы компонента комплемента. Страдают от ~1:10 000 до 1:150 000 людей во всем мире (чаще 1:50 000). Проявляется отеками лица, конечностей, половых органов, слизистой оболочки ЖКТ и верхних дыхательных путей, гортани. Обычно НАО дебютирует в первые 2 десятилетия жизни, чаще в пубертатный период. У 40% боль-

щей жидкости, обуславливающей развитие отека различной локализации. При выраженном ангиоотече слизистой оболочки кишечника возникает клиника непроходимости, экстравазация жидкости в этом случае может быть настолько велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии, гипотонии.

Объективно мы наблюдаем у пациентов рецидивирующий, не оставляющий ямки при надавливании, отек ограниченной области без зуда. Могут поражаться слизистые оболочки. Часто наблюдаются продромальные симптомы, например, маргинальная эритема, которую часто принимают за высыпания при крапивнице.

Абдоминальные симптомы варьируют от дискомфорта до острой боли в животе, сопрово-

БРАДИКИНИНОВЫЙ АНГИОТЕК ОТНОСИТСЯ К ГРУППЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ. ИМ СТРАДАЮТ 1:50 000 ЛЮДЕЙ В МИРЕ

ных заболевание развивается до 5 лет, у 50% больных – до 12 лет. В пубертатном периоде течение заболевания может утяжелиться в связи с гормональной перестройкой организма.

Несмотря на то что НАО многие годы находится под пристальным вниманием специалистов, проблема задержек в постановке диагноза актуальна. Таким пациентам часто проводится неадекватное лечение большими дозами ГКС с большим количеством побочных эффектов; рутинные процедуры, проводимые этим пациентам, могут вызывать жизнеугрожающие осложнения. Время, проходящее до установления диагноза в городе Москве, составляет в среднем 17,3 года, по международным данным 13,1 года¹.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ОТЕКА²

Под действием брадикинина повышается проницаемость сосудистой стенки с экстраваза-

цией жидкости, обуславливающей развитие отека различной локализации. При выраженном ангиоотече слизистой оболочки кишечника возникает клиника непроходимости, экстравазация жидкости в этом случае может быть настолько велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии, гипотонии.

Объективно мы наблюдаем у пациентов рецидивирующий, не оставляющий ямки при надавливании, отек ограниченной области без зуда. Могут поражаться слизистые оболочки. Часто наблюдаются продромальные симптомы, например, маргинальная эритема, которую часто принимают за высыпания при крапивнице.

Абдоминальные симптомы варьируют от дискомфорта до острой боли в животе, сопровождающейся тошнотой, рвотой, диареей или запором. При ФЭГДС выявляется диффузная гиперемия, выраженное выбухание поверхности пораженной слизистой оболочки желудка. При УЗИ обнаруживаются признаки выпота в брюшной полости или в области малого таза. Но при этом отсутствует субстрат болезни – причины, способные привести к развитию таких симптомов.

ТРИГГЕРЫ²

- Механическая травма (длительное сдавление, укол, ушиб, оперативные вмешательства, инвазивные методы обследования и др.).

¹ Roche O. et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94:498–503.

² Клинические рекомендации «Наследственный ангионевротический отек (НАО)».

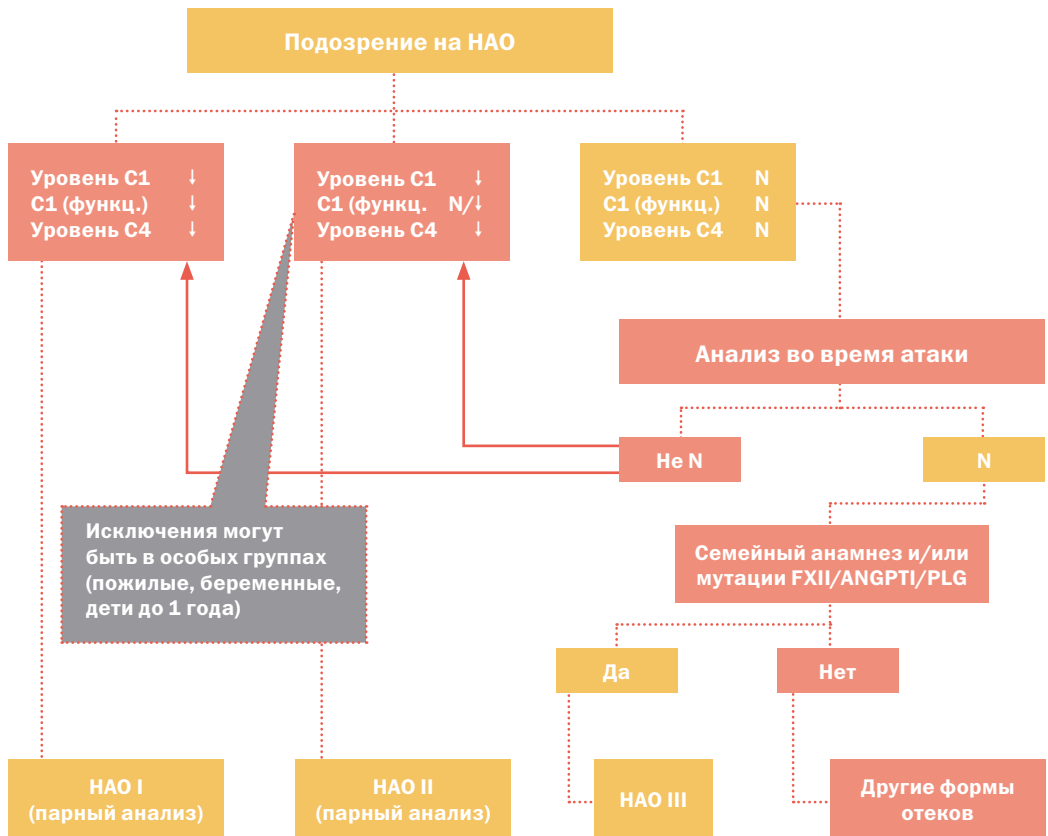


Рисунок. Подозрение на НАО

- Острые инфекции/декомпенсация любой сопутствующей патологии.
- Менструация/беременность/лактация.
- Прием эстрогенсодержащих препаратов.
- Прием ингибиторов АПФ, антагонистов рецептора ангиотензина II.
- Стресс.

Диагноз НАО может быть установлен при наличии одного большого клинического критерия и одного лабораторного критерия.

БОЛЬШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ³

- Самостоятельно проходящий невоспалительный ангиоотек без уртикарной сыпи.
- Медленно нарастающий и длящийся более 12 ч.
- Спонтанно проходящая боль в животе неясной этиологии – часто рецидивирует и длит-

ся более 6 часов, сопровождается яркими диспептическими симптомами.

- Рецидивирующий отек гортани.

МАЛЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

- Семейный анамнез рецидивирующих ангиоотечков и/или болей в животе, и/или отека гортани.

**ТАКЖЕ ВСТРЕЧАЮТСЯ
ОТЕКИ, СПОСОБНЫЕ
ПРИВЕСТИ К АСФИКСИИ –
ОТЕК ГОРТАНИ, ЯЗЫКА**

³ Agostoni A et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(Suppl): S51–S131.

Существуют три клинически идентичных типа наследственного ангиоотека, определить которые можно лишь при исследовании ком-

Таблица 2. Типы НАО

I ТИП (встречаемость 80–92%)	II тип (15% среди всех типов)	III тип (1–5% случаев)
Аутосомно-доминантный тип наследования	Аутосомно-доминантный тип наследования	Эстрогензависимый НАО
Абсолютный количественный и/или качественный дефицит С1-ингибитора , при этом уровень С1-ингибитора варьирует в пределах 5–30% от нормальных значений	Снижение функциональной активности С1-ингибитора , хотя уровень С1 ингибитора может оставаться в пределах нормы или быть несколько выше нормы	Несмотря на типичные клинические признаки НАО, дефицит С1-ингибитора при этом подтипе болезни не выявляется – характеризуется структурно измененным С1

понентов комплемента в крови. Различают 3 формы заболевания: НАО I типа, НАО II типа и эстрогензависимые отеки. Первые две формы обусловлены генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом С1-ингибитора, при третьей форме его концентрация и функция не изменены. Третий тип впервые описан в 2000 году, встречается чаще у женщин.

Медицинская помощь пациентам с НАО условно может быть разделена на 3 этапа.

1. Верификация диагноза и внесение в региональный регистр.
2. Динамическое амбулаторное наблюдение с регулярной оценкой тяжести, активности заболевания, анализ влияния болезни на качество жизни больного; с последующей коррекцией режимов терапии и их сочетаний.
3. Лечебная тактика и маршрутизация больного при возникновении:
 - симптомов (отека) и других изменений *status praesens* у больного с НАО;
 - медицинских ситуаций;
 - повышенного риска атаки с жизнеугрожающей локализацией (голова, шея, живот).

Пациентам с диагнозом «ангиоотек» рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога для проведения дифференциальной диагностики разных видов АО и определения тактики специфического лечения.

При несвоевременно установленном диагнозе наши пациенты попадают на лечение преимущественно в терапевтические, хирургические, урологические, инфекционные, гинекологические и лор-отделения. «Плюсом» осведомленности врачей, в том числе и педиатров, о масках НАО является наличие НАО в дифференциальном ряду и своевременное направление пациента на индивидуальное лечение, обеспечение его необходимыми лекарственными средствами и обучение образу жизни с НАО на школах пациента, которые, к слову, проводятся в нашем Центре регулярно – 2 раза в год.

НАШИ НАБЛЮДЕНИЯ



Пациентка 1947 г.р. обратилась в Центр аллергологии и иммунологии для коррекции терапии НАО. Диагноз был установлен в возрасте 50 лет, а клинические проявления пациентка отмечает с подросткового возраста. До момента установления диагноза пациентке были последовательно выполнены холецистэктомия, аппендэктомия, аднексэктомия, 2 грыжесечения, 2 диагностические лапароскопии – обоснованные хирургические вмешательства были вызваны поздней диагностикой НАО. В настоящее время пациентка находится на базисной терапии, приступы отсутствуют.



Пациентка 1967 г.р. обратилась в Центр аллергологии и иммунологии по рекомендации врача-хирурга городского стационара, отметившего факт двукратного поступления женщины в один и тот же стационар с выраженным левым синдромом, диспептическими наруше-

ниями, при этом после обследования острая хирургическая патология в обоих случаях была исключена. Отмечалась неэффективность стандартной лекарственной терапии и самостоятельное исчезновение симптомов через 2–3 суток. При сборе анамнеза врач Центра аллергологии и иммунологии обратил внимание на то, что в течение года пациентка поступала в различные стационары Москвы по поводу выраженного болевого синдрома в области живота:

- в отделение урологии с диагнозом почечная колика справа,
- в инфекционный стационар с диагнозом пищевое отравление неустановленной этиологии средней степени тяжести,
- в отделение хирургии с диагнозом острый аппендицит,

рат. Пациентка отмечала отсутствие эффекта от терапии (отеки 2–3 раза в неделю на фоне приема ГКС) и сохранение отеков в течение 2–3 суток. На фоне лечения развился синдром Кушинга и нарушение толерантности к глюкозе. В анализах крови: повышение уровня глюкозы до 7,85 ммоль/л. Специфические IgE (панели: бытовая, пыльцевая, грибковая) отрицательны.

При сборе анамнеза обращало на себя внимание отсутствие эффекта от приема ГКС, длительность отеков, семейный анамнез (у сына – отеки в области нижних конечностей, диагноз НАО верифицирован впоследствии в Центре аллергологии и иммунологии), отсутствие аллергоанамнеза. При дообследовании выявлено снижение C4-компонента комплемента – 0,05 г/л (0,2–0,5), C1 функциональный – 52% (70–130%),

ВЫЯВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЯХ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПОДТВЕРДИЛИ МУТАЦИЮ В ГЕНЕ SERPING1, ОТВЕТСТВЕННОМ ЗА РАЗВИТИЕ НАО

- в отделение гастроэнтерологии с диагнозом функциональное расстройство пищеварения,
- в отделение хирургии с диагнозом острый панкреатит.

Выявленные изменения в лабораторных показателях и мутация в гене SERPING1 подтвердили диагноз НАО. В настоящее время пациентка получает базисную терапию, приступов нет.



Пациентка 1953 г.р. обратилась в Центр аллергологии и иммунологии с диагнозом «ХОБЛ, обострение». При осмотре: выраженные проявления синдрома Кушинга (ожирение, с типичным отложением жировой клетчатки в области лица, шеи, груди), стрии. В течение 10 лет отмечает рецидивирующие ангиоотеки слизистой полости рта, в области лица, половых органов, конечностей. Учащение в течение последних 3 месяцев в связи с назначением иАПФ. На амбулаторном этапе в связи с отеками врачом по месту жительства назначены дексаметазон и антигистаминный препа-

рат. Пациентка получает базисную терапию, отеков не наблюдается. C1 количественный – 0,0722 г/л (0,21–0,43). Выявлена мутация в гене SERPING1, ответственном за развитие НАО. В результате прямого секвенирования по Сэнгеру всех экзонов 1–8 обнаружен патогенный вариант с.1113del (p.Glu371Aspfs*26). На основании данных обследования выставлен диагноз «НАО I типа». Пациентка получает базисную терапию, отеков не наблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий риск развития жизнеугрожающих состояний у пациентов с НАО обуславливает необходимость доступности врачам всех специальностей актуальной информации по данной проблеме. Важно своевременно направить пациента к специалисту для верификации диагноза и назначения адекватной терапии. Центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» регулярно проводит образовательные программы для врачей и пациентов, в том числе по проблеме НАО, и готов оказать диагностическую и лечебную помощь вашим пациентам при подозрении на НАО.