

А.А. Бычко

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО
АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
НА ПРИМЕРЕ СЕМЕЙНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

Научный руководитель: ст. преп. Е.В. Шуляк

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.A. Bychko

**ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF HEREDITARY ANGIONEUROTIC
EDEMA. FEATURES OF THE COURSE BY THE EXAMPLE OF A FAMILY
CLINICAL CASE**

Tutor: senior lecturer K.V. Shuliak

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В работе рассматриваются этиопатогенез и проблемы современной диагностики наследственного ангионевротического отека. Был проведен анализ информации, представленной в современных источниках научной литературы по данной патологии. Также приведен разбор семейного клинического случая пациентов с наследственным ангионевротическим отеком. Результаты работы демонстрируют особенности течения и клинических проявлений заболевания, а также трудности в современной диагностике данной патологии.

Ключевые слова: рецидивирующие отеки, наследственный ангионевротический отек, система комплемента, брадикинин.

Resume. The paper discusses the etiopathogenesis and problems of modern diagnosis of hereditary angioneurotic edema. The analysis of the information presented in modern sources of scientific literature about this pathology was carried out. An analysis of the family clinical case of patients with hereditary angioneurotic edema is also provided. The results of the work demonstrate the features of the course and clinical manifestations of the disease, as well as difficulties in the modern diagnosis of this pathology.

Keywords: recurrent edema, hereditary angioneurotic edema, complement system, bradykinin.

Актуальность. Наследственный ангионевротический отек (НАО) - это очень редкое, генетически детерминированное заболевание, которое встречается с частотой 1:10000-1:150000 человек среди населения по мировой статистике ВОЗ, что соответствует критериям орфанных (редких) заболеваний. Данная работа направлена на повышение осведомленности студентов, практикующих врачей, а также на привлечение внимания к редким заболеваниям, которые могут маскироваться под различные патологии. Сложность возникновения такого рода заболеваний состоит не только в их лечении, а также и в диагностике, так как редкие заболевания могут быть ошибочно приняты за совершенно другие заболевания со схожей симптоматикой ввиду отсутствия опыта ведения таких пациентов у различных специалистов. Затрудненная диагностика может стать причиной тяжёлых осложнений, даже привести к летальному исходу. Подобные заболевания требуют знания определенного симптомокомплекса, поэтому для их изучения наиболее методически

целесообразным является метод разбора клинического случая у пациентов с данной патологией.

Цель: проанализировать патогенетические и этиологические особенности наследственного ангионевротического отека, вариабельность проявлений и его течение на примере семейного клинического случая.

Задачи:

1. Рассмотреть этиологию, патогенез и клиническую картину наследственного ангионевротического отека.

2. Изучить особенности течения наследственного ангионевротического отека на примере клинических случаев.

Материалы и методы. В работе использовались современные данные научной литературы о патофизиологических аспектах НАО. Проведён ретроспективный анализ медицинских карт двух пациентов, кровных родственников, наблюдавшихся в УЗ «4-я городская детская клиническая больница» и УЗ «10-я городская клиническая больница». В исследование включены пациенты с диагнозом НАО-1 (первый тип) с различной локализацией отеков. В ходе медицинского интервью и анализа медицинских карт были подробно изучены жалобы, анамнез заболевания, первые проявления и клиническая картина, результаты лабораторных методов исследования (количественное и функциональное исследование С1-компонента комплемента, капиллярное секвенирование гена SERPING1). Все исследования проводились с соблюдением правил биомедицинской этики (сохранение врачебной тайны и конфиденциальность информации).

Результаты и их обсуждение. Наследственный ангионевротический отек – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, его распространенность может различаться в разных регионах, в мировой статистике ВОЗ встречающееся с частотой 1:10000-1:150000 человек на население, что соответствует критериям орфанных (редких) заболеваний [1]. По современной классификации выделяют две группы НАО [3]. В первую группу, выделенную на основе количественного или функционального дефицита С1-ингибитора (С1-ИНГ) относят: НАО-1 (85% случаев) — отмечается количественный недостаток С1-ингибитора (менее 30% от нормы). НАО-2 (15% случаев) — отмечается функциональный недостаток С1-ингибитора, при нормальном или повышенном количественном содержании в крови (снижение функциональной активности менее 50% от нормы). В основе первого и второго типов лежат мутации в гене, кодирующем С1-ингибитор — С1NH (SERPING1), расположенном на 11-й хромосоме в регионе 11q11-q13.1. Во вторую группу относят НАО с нормальным уровнем и функциональной активностью: НАО-3 (1% случаев) — при котором уровень С1-ингибитора и его функция у пациентов соответствует норме или слегка повышены, но развивается полная клиническая картина НАО [2]. В патогенезе заболевания ключевым звеном является формирование эпизодических отеков слизистых/подслизистых оболочек и глубоких слоев дермы любой локализации, включая конечности, лицо и гортань, которые, как правило, не связаны с патологией внутренних органов [1]. Отеки плотные, обычно безболезненные, без зуда. К их развитию приводит временное увеличение сосудистой проницаемости, которая

вызвана высвобождением вазоактивных медиаторов, ведущую роль среди которых играет брадикинин. Брадикинин, связываясь со своими рецепторами, вызывает расширение сосудов, повышение их проницаемости и диффундирование плазмы во внеклеточное пространство. Механизм развития отека при НАО и взаимодействие систем в его развитии представлен на схеме ниже (рис. 1).

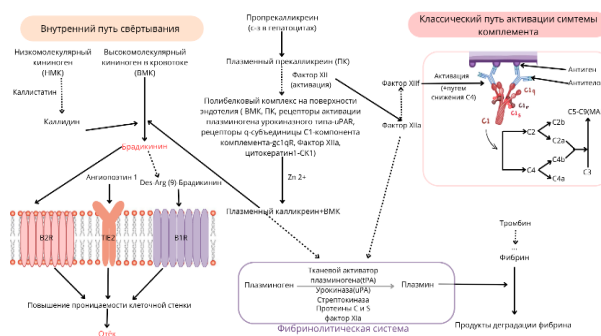


Рис. 1 – Взаимодействие систем организма при формировании отека

Гистамин, производные арахидоновой кислоты и цитокины играют второстепенную роль при развитии наследственного ангионевротического отека. К возникновению отеков могут привести травмы, физическая активность, психоэмоциональный стресс, различные хирургические вмешательства, гормональные изменения на фоне беременности, овуляции, менструации, лактации, прием некоторых лекарственных препаратов и употребление различных продуктов питания. Нередко выявляется связь с перенесенными острыми респираторными инфекциями или другими инфекционными заболеваниями.

Клинический случай: пациентка М, 2010 года рождения. Диагноз: дефект системы комплемента, НАО-1, код по МКБ-10 - D84.1. Диагноз был выставлен в 13 лет. Из анамнеза основного заболевания следует: первые приступы начались в возрасте 6-7 лет. За 2023 год зарегистрировано 5 приступов. Крайний приступ на момент исследования медицинской карты развился 26.12.2023 года. Во время всех приступов пациентка жаловалась на абдоминальные боли, рвоту, рецидивирующие отеки лица и конечностей проявлялись реже (рис. 2). Во время всех приступов на теле присутствовала мигрирующая эритема (рис. 3).



Рис. 2 – Отек кистей рук пациентки М



Рис. 3 – Мигрирующая эритема на спине пациентки М

Для верификации диагноза методом капиллярного секвенирования всех кодирующих регионов и прилегающих к ним сплайс-сайтов гена *SERPING1* (*C1NH*) выявлена гетерозиготная замена одного нуклеотида в седьмом экзоне, приводящая к изменению аминокислоты: ENST00000278407.9: с. 1180 А->С, Р. Thr394Pro (PolyPhen2-probablydamaging 1.00). Данная мутация подтверждает диагноз НАО-1. Кроме того, был выполнен биохимический анализ крови, по результатам которого, можно установить снижение С4-компонента комплемента 0,035 г/л (референтные значения (0-14 лет) - 0,13-0,46 г/л).

Клинический случай пациентки Л. Пациентка Л, 1984 года рождения, является матерью пациентки М. Диагноз: дефект системы комплемента, НАО-1, код по МКБ-10 - D84.1. Диагноз был выставлен в возрасте 39 лет. Анамнез заболевания: с возраста 6-7 лет периодически жаловалась на абдоминальные боли, многократную рвоту, слабость. В возрасте 16-17 лет впервые появились рецидивирующие отеки конечностей, были назначены антигистаминные препараты, положительного эффекта от них не наблюдала (рис. 4).



Рис. 4 – Отек стопы пациентки Л

Отеки проходили самостоятельно, чаще всего за 2-4 дня. После 4-ой беременности и перенесенного COVID-19 отмечает резкое ухудшение самочувствия, увеличение частоты приступов отеков, вплоть до еженедельных. Чаще всего отекало

лицо (рис. 5).



Рис. 5 – Отек лица пациентки Л

Отек развивался медленно, в течение 2-3 дней, разрешался отек также медленно, в течение трех дней. Пациентке Л было выполнено исследование С1-ИНГ плазмы крови, при котором было выявлено снижение концентрации С1-ИНГ - 0,05 г/л, референтные значения - 0,18-0,32 г/л. Методом капиллярного секвенирования седьмого экзона гена *SERPING1* (C1NH) в образце ДНК выявлена гетерозиготная замена одного нуклеотида, приводящая к изменению аминокислоты: ENST00000278407.9: с. 1180 А->С, Р. Thr394Pro (PolyPhen2-probablydamaging 1.00). Выявленное нарушение ассоциировано с врожденным ангионевротическим отеком первого типа (НАО-1). Был подтвержден предварительный диагноз НАО-1 с дефицитом С1-ИНГ. Ярким диагностическим критерием является отсутствие у пациентов эффекта от антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и адреналина.

Выводы:

1. Наследственный ангионевротический отек является редким генетическим заболеванием и характеризуется гетерогенностью клинических проявлений.
2. Отеки при НАО характеризуются медленным нарастанием и разрешением, плотной консистенцией, безболезненностью и отсутствием зуда.
3. Отмечается неэффективность антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и адреналина.
4. Поздняя или неправильная диагностика НАО, низкая осведомленность медицинского персонала могут привести к тяжелым осложнениям, вплоть до летального исхода.

Литература

1. Богданова Д. С., Григорьева Е. В. Клинический случай наследственного ангионевротического отека, обусловленный дефицитом в системе С1-комплемента/Д.С. Богданова, Е. В. Григорьева // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2019. – №2. – С. 18–24.
2. Крюков А. И. Ангионевротический отек. Классификация, диагностика, профилактика, тактика лечения / А. И. Крюков [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – №3. – С. 68-73.
3. Maas C. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy / C. Maas, A. López-Lera // Mol. Immunol. – 2019. – Vol. 112. – P. 378–386.