

А.А. Бычко

**БРАДИКИНИН-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ОТЕКА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОМ ОТЕКЕ**

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

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.A. Bychko

**BRADYKININ-MEDIATED MECHANISMS OF EDEMA FORMATION
IN HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA**

Tutor: senior lecturer K.V. Shuliak

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Патогенез наследственного ангионевротического отека (НАО) обусловлен дефицитом С1-ингибитора, приводящим к неконтролируемой активации калликреин-кининового каскада, избыточному образованию брадикинина и деградации эндотелиального гликокаликса, что объясняет резистентность к антигистаминным препаратам. Данный клинический случай подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике НАО, включающего анализ генетических, биохимических и клинических маркеров, а также необходимость повышения настороженности врачей при рецидивирующих абдоминальных синдромах у детей.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, С1-ингибитор, калликреин-кининовая система, брадикинин, эндотелиальный гликокаликс.

Resume. The pathogenesis of hereditary angioedema (HAE) is caused by C1-inhibitor deficiency, leading to uncontrolled activation of the kallikrein-kinin cascade, excessive bradykinin production, and degradation of the endothelial glycocalyx, which explains resistance to antihistamines. This clinical case highlights the importance of a comprehensive approach to HAE diagnosis, including analysis of genetic, biochemical, and clinical markers, as well as the need for increased physician awareness regarding recurrent abdominal syndromes in children.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor, kallikrein-kinin system, bradykinin, endothelial glycocalyx.

Актуальность. При диагностике наследственных заболеваний специалисты в клинической практике сталкиваются с существенными трудностями, обусловленными генетической гетерогенностью и неспецифичностью симптоматики этих патологий. Наследственный ангионевротический отек (НАО) представляет собой редкое, но клинически значимое заболевание, характеризующееся рецидивирующими отеками, обусловленными дефектом регуляции калликреин-кининовой системы и избыточным образованием брадикинина. НАО – яркий пример патологии, которая часто ошибочно интерпретируется как аллергическая реакция или хирургическая патология.

Цель: проанализировать этиопатогенез и особенности клинических проявлений НАО на основании ретроспективного изучения клинического случая с акцентом на брадикинин-опосредованные механизмы и роль эндотелиальной дисфункции.

Задачи:

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

2. Проанализировать особенности течения НАО на примере клинического случая.

Материалы и методы. В работе использовались современные данные научной литературы о патофизиологических аспектах НАО. Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента, наблюдавшегося в УЗ «4-я городская детская клиническая больница». Критерием включения пациента в исследование являлся дефект в системе комплемента, манифестирующий НАО. Все исследования проводились с соблюдением правил биомедицинской этики (сохранение врачебной тайны и конфиденциальность информации).

Результаты и их обсуждение. Наследственный ангионевротический отек развивается вследствие мутаций в гене SERPING1, кодирующем С1-ингибитор, что приводит либо к снижению его продукции (НАО I), либо к синтезу функционально неактивной молекулы (НАО II). Патогенез НАО тесно связан с дефицитом или дисфункцией С1-ингибитора (С1-INH), основного физиологического ингибитора активированного фактора XII (фактора Хагемана), плазменного калликреина и других сериновых протеаз [1]. В отсутствие адекватного ингибирования происходит неконтролируемая активация контактной системы крови, что приводит к массивному образованию брадикинина. Брадикинин, взаимодействуя с В2-рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, через G-белок активирует фосфолипазу С, что приводит к повышению внутриклеточного кальция и стимуляции синтеза оксида азота и простагличина, вызывая расслабление гладких мышц сосудов и увеличение их проницаемости. Повышенная сосудистая проницаемость обусловлена не только прямым действием брадикинина, но и его способностью индуцировать деградацию эндотелиального гликокаликса через активацию матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9), что приводит к потере гепарансульфата и разрушению защитного барьера эндотелия [2]. Анализ клинических наблюдений выявил типичные для наследственного ангионевротического отека симптомы, проявляющиеся рецидивирующими приступами отеков с характерной локализацией. Чаще отмечается поражение мягких тканей лица, дистальных отделов конечностей, а также развитие опасных для жизни отеков гортани и мучительных абдоминальных болей. Особого внимания заслуживает возрастная динамика заболевания – первые клинические признаки в большинстве случаев дебютируют в раннем школьном возрасте, что нередко совпадает с периодом адаптации к новым социальным условиям. Важным патогенетическим аспектом является выявление провоцирующих факторов, среди которых особую роль играют психоэмоциональное напряжение, острые инфекционные процессы, механические повреждения тканей. Эти триггеры способствуют манифестации заболевания, определяя вариабельность клинической картины. В клинической практике был зафиксирован случай пациентки М. (2010 года рождения.), у которой наследственный ангионевротический отек 1 типа (D84.1 по МКБ-10) был диагностирован лишь в возрасте 13 лет, несмотря на то что первые симптомы заболевания проявились значительно раньше - в 6-7-летнем возрасте.

Характерно, что клиническая картина приступов отличалась выраженным преобладанием абдоминального синдрома, который проявлялся интенсивным болевым синдромом и рецидивирующей рвотой, тогда как периферические отеки лица и конечностей встречались значительно реже, что могло вводить в заблуждение при первичной диагностике (рис.1, 2).

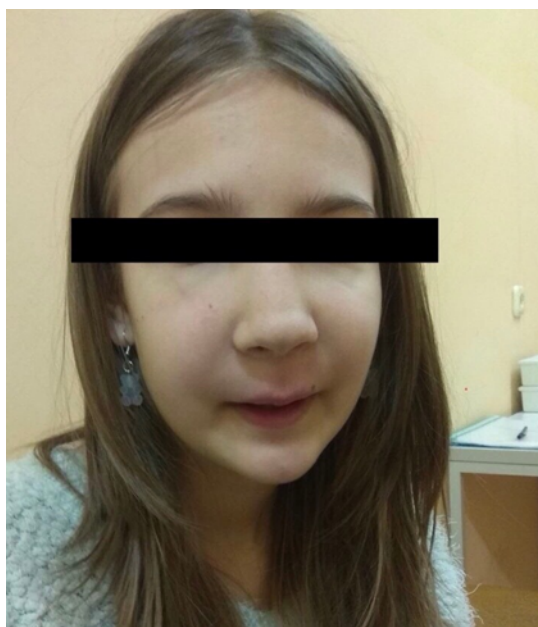


Рис. 1 – Отек лица пациентки М.



Рис. 2 – Отек левой кисти пациентки М. после активных письменных движений

Отеки при НАО характеризуются медленным нарастанием и разрешением, плотной консистенцией, безболезненностью и отсутствием зуда.

Особый интерес представляет анализ провоцирующих факторов, среди которых четко прослеживалась связь с перенесенными ОРВИ и психоэмоциональным напряжением, что согласуется с известными механизмами патогенеза наследственного ангионевротического отека. При проведении углублённого диагностического поиска в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии 10 марта 2023 года были получены важные

диагностические данные, которые позволили верифицировать диагноз наследственного ангионевротического отёка 1 типа. Молекулярно-генетическое исследование, выполненное методом капиллярного секвенирования, выявило наличие гетерозиготной мутации в седьмом экзоне гена *SERPING1*. Параллельно проведённое исследование системы комплемента продемонстрировало выраженное снижение концентрации С4-компонента до 0,035 г/л, что оказалось существенно ниже возрастной нормы (0,13-0,46 г/л для детей до 14 лет), что свидетельствует о постоянной активации классического пути комплемента вследствие дефицита С1-ингибитора. Совокупность полученных результатов - как выявление патогенного генетического варианта в гене *SERPING1*, так и характерные изменения в системе комплемента - не только подтвердила клинический диагноз наследственного ангионевротического отёка 1 типа, но и продемонстрировала важность комплексного подхода в диагностике редких заболеваний, когда молекулярно-генетические данные дополняются и подтверждаются результатами биохимических исследований. В представленном клиническом случае продемонстрированы типичные диагностические сложности НАО, включая позднюю диагностику (в среднем через 5-7 лет от дебюта) и частые ошибочные интерпретации симптомов как аллергических или хирургических состояний. Современные подходы к терапии включают применение концентратов С1-ингибитора (препарат Синрайз) и антагонистов рецепторов брадикинина для купирования острых атак, а также использование ланаделумаба для долгосрочной профилактики [3]. Исследование подчеркивает необходимость повышения настороженности врачей в отношении НАО, внедрения стандартизированных диагностических алгоритмов и развития мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с данной патологией.

Выводы:

1. В основе патогенеза наследственного ангионевротического отека лежит дисрегуляция калликреин-кининового каскада, обусловленная дефицитом или функциональной неполноценностью С1-ингибитора, что приводит к неконтролируемой активации фактора Хагемана и избыточному образованию брадикинина.

2. Патологическое разрушение эндотелиального гликокаликса, состоящего преимущественно из гепарансульфата, синдекана-1 и гиалуроновой кислоты, усугубляет экстравазацию жидкости и способствует формированию клинически выраженного ангиоотека.

3. Одним из аспектов патогенеза НАО является отсутствие вовлечения тучных клеток и гистаминовых механизмов, что объясняет резистентность к антигистаминным препаратам и глюкокортикостероидам.

4. Уникальность патофизиологии НАО заключается в том, что, в отличие от гистамин-опосредованных отеков, при этом заболевании отсутствуют зуд, крапивница и эозинофилия, а терапевтический эффект достигается только воздействием на калликреин-кининовую систему, что подчеркивает необходимость точной дифференциальной диагностики и патогенетически обоснованного лечения.

Литература

1. Богданова, Д. С. Клинический случай наследственного ангионевротического отека, обусловленный дефицитом в системе C1-комплемента / Д. С. Богданова, Е. В. Григорьева // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2019. – № 2. – С. 18–24.
2. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: 2020 international consensus algorithm / B. L. Zuraw, S. C. Christiansen, D. Hurewitz [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 14–19.
3. Lanadelumab for prophylaxis in hereditary angioedema: real-world evidence / A. Banerji, P. J. Busse, M. Shennak [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 567–575.