

А. А. Бычко

Научный руководитель: старший преподаватель Е. В. Шуляк

Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

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

Введение

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание. По статистике ВОЗ встречается с частотой 1:10000–1:150000, что соответствует критериям орфанных (редких) заболеваний [1]. Такая невысокая распространенность приводит к низкой осведомленности медицинского персонала о забо-

левании, к его неправильной или поздней диагностике, что может характеризоваться развитием опасных осложнений. По современной классификации выделяют две группы НАО [2]. К первой группе относят: НАО-1 (85% случаев), при котором отмечается количественный недостаток С1-ингибитора (менее 30% от нормы) и НАО-2 (15% случаев) с функциональным недостатком С1-ингибитора, при нормальном или повышенном количественном содержании в крови (снижение функциональной активности менее 50% от нормы). При НАО-1 и НАО-2 наблюдается снижение фракции С4-компонента системы комплемента (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. Ко второй группе относят НАО-3 (1% случаев) – уровень С1-ингибитора и его функция у пациентов соответствует норме или слегка повышены, но развивается полная клиническая картина НАО [3]. Заболевание характеризуется эпизодическим отеком слизистых/подслизистых оболочек и глубоких слоев дермы любой локализации, включая конечности, лицо и гортань, и как правило не связан с патологией внутренних органов [1]. Отеки плотные, обычно безболезненные, без зуда. К их развитию приводит временное увеличение сосудистой проницаемости, которая вызвана высвобождением вазоактивных медиаторов, где ведущую роль играет брадикинин. Брадикинин, связываясь со своими рецепторами, вызывает расширение сосудов, повышение их проницаемости и диффузирование плазмы во внеклеточное пространство. Во время приступа аллергологическая сыпь обычно отсутствует, но у некоторых пациентов может присутствовать мигрирующая эритема (Erythema marginatum, незудящая, серпигиозная сыпь) [4]. К возникновению отеков могут привести травмы, физическая активность, психоэмоциональный стресс, хирургические вмешательства, гормональные изменения на фоне беременности, овуляции, менструации, лактации, прием некоторых лекарственных препаратов.

Цель

Проанализировать этиопатогенетические особенности наследственного ангионевротического отека, вариабельность проявлений и его течение на примере семейного клинического случая.

Материал и методы исследования

В работе использовались современные данные научной литературы об этиопатогенетических аспектах НАО. Проведен 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 данное исследование были включены пациенты с диагнозом НАО-1, с различной локализацией отеков. Для верификации диагноза им проводилось исследование на наличие мутаций в гене С1NH (SERPING1) методом капиллярного секвенирования ДНК в УЗ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Все исследования проводились с соблюдением правил биомедицинской этики (сохранение врачебной тайны и конфиденциальность информации).

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентка М, 2010 года рождения. В 13 лет был выставлен диагноз дефект в системе комплемента, НАО-1 (по МКБ-10 – D84.1). Анамнез заболевания: первые приступы начались в возрасте 6–7 лет. Крайний приступ на момент исследования медицинской карты развился 26.12.2023 года. Накануне перенесла ОРВИ, развившийся приступ также связывает с перенесенным психоэмоциональным стрессом. Во время всех приступов пациентка жаловалась на абдоминальные боли, рвоту, пятнистые высыпания на теле, рецидивирующие отеки лица и конечностей проявлялись реже. Перед началом приступов чувствовала

легкое покалывание в месте развития отека, нарастал он медленно. При приступах получает препарат Синрайз 1000 ЕД. Наследственный анамнез: НАО-1 у мамы пациентки и среднего брата (в семье четыре ребёнка). В УЗ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» 10.03.2023 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-probably damaging 1.00). Данная мутация подтверждает диагноз НАО-1. Тогда же был выполнен биохимический анализ крови, по результатам которого установлено снижение С4-компонента комплемента 0,035 г/л (референтные значения (0-14 лет) – 0,13–0,46 г/л).

Пациентка Л, 1984 года рождения, является матерью пациентки М. Диагноз – дефект системы комплемента, НАО-1 (по МКБ-10 – D84.1). Диагноз выставлен в возрасте 39 лет. Анамнез заболевания: с возраста 6–7 лет периодически жаловалась на абдоминальные боли, многократную рвоту, слабость, были зафиксированы единичные обмороки. Такое состояние проходило самостоятельно в течение двух дней. В возрасте 16–17 лет впервые появились рецидивирующие отеки конечностей по поводу которых обращалась к специалистам, были назначены антигистаминные препараты, положительного эффекта от них не наблюдала. Отеки разрешались самостоятельно, чаще всего за 2–4 дня. Отмечает частые отеки кистей рук, связывает их с физической активностью, выставлялся диагноз ревматоидного артрита. Были назначены глюкокортикоиды, положительного эффекта от них пациентка не наблюдала. После 3-ей беременности начались отеки спины и шеи, которые связывает с ношением детей. После 4-ой беременности и перенесенного COVID-19 отмечает резкое ухудшение самочувствия, увеличение частоты возникновения отеков. Чаще всего отекало лицо. Отек развивался и разрешался медленно, в течение 2–3 дней. Развивавшийся отек доставлял дискомфорт и вызывал изменение внешности пациентки и временную потерю трудоспособности. В ноябре 2022 года пациентка М самостоятельно выполнила исследование С1-ИНГ плазмы крови в ИООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», при котором было выявлено снижение концентрации С1-ИНГ – 0,05 г/л, референтные значения составляют 0,18–0,32 г/л. С результатами исследования обратилась к аллергологу. В марте 2023 года по поводу НАО обследовалась и лечилась в УЗ «10-я городская клиническая больница». В том же месяце с двумя детьми, которые также страдали от отеков (в том числе с пациенткой М), проходила обследование в УЗ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». 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-probably damaging 1.00). Был подтвержден предварительный диагноз НАО-1 с дефицитом С1-ИНГ. С приступами обращается в аллергологическое отделение УЗ «10-я городская клиническая больница», где для облегчения отеков получает в/в капельно свежезамороженную плазму.

Выводы

Наследственный ангионевротический отек является редким генетическим заболеванием и характеризуется гетерогенностью клинических проявлений. Наиболее часто первые признаки заболевания проявляются в детском и подростковом возрасте, также заболевание обычно носит семейный характер. Отеки при НАО характеризуются медленным нарастанием и медленным разрешением, плотной консистенцией, безболезненностью

и отсутствием зуда. Механизм развития отеков, главным образом, связан с действием брадикинина. При патогенетической терапии блокируются звенья патогенеза, которые способствуют излишнему образованию медиатора. Отмечается неэффективность антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и адреналина. Поздняя или неправильная диагностика НАО, низкая осведомленность медицинского персонала могут привести к тяжелым осложнениям, вплоть до летального исхода.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Богданова, Д. С.* 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. *Maas, C.* Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy / C. Maas, A. López-Lera // Mol. Immunol. – 2019. – Vol. 112. – P. 378–386.
3. Ангионевротический отек. Классификация, диагностика, профилактика, тактика лечения / А. И. Крюков [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – № 3. – С. 68–73.
4. *Zanichelli, A.* Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting / A. Zanichelli [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2016. – Vol. 117. – № 4. – P. 394–398.

ISSN 2224-6975

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Сборник научных статей
XVI Республиканской научно-практической конференции
с международным участием студентов и молодых ученых
(г. Гомель, 22–23 мая 2024 года)

В семи томах

Том 4

Гомель
ГомГМУ
2024