

3. Левин А.В., Цеймах Е.А., Самуйленков А.М. и др. Применение клапанного бронхоблокатора при пострезекционных эмпиемах и остаточных полостях с бронхоплевральными свищами // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 6. – С. 46–49.

4. Торакальная хирургия: рук-во для врачей. – СПб.: ЭЛБИ, 2004. – 551 с.

5. Цеймах Е.А., Левин А.В., Ананко О.Н. и др. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении абсцесса левого легкого, осложненном кровотечением, на фоне тяжелой сочетанной травмы // Проблемы клинической медицины. – 2006. – № 1. – С. 114–117.

**Координаты для связи с авторами:** Шевченко Александр Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии ДВГМУ, тел.: +7-914-770-34-77, e-mail: ges@mail.fesmu.ru; Жила Николай Григорьевич – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской хирургии, травматологии и ортопедии ДВГМУ; Шевченко Александр Васильевич – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-30-85-32; Айдырбаев Серикбай Сулейманович – торакальный хирург 301-го Окружного военного клинического госпиталя, тел.: +7-924-210-47-68.



УДК 616.8–009.852.

Л.К. Решетникова

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

*Амурская государственная медицинская академия,  
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8- (4162) –526–828, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск*

### Резюме

Наследственный ангионевротический отек (НАО) относится к группе первичных иммунодефицитов с аутосомно-доминантным наследованием, связан с генетически детерминированным дефектом генов, кодирующих синтез эстеразы ингибитора компонента комплемента С1. В статье приводится клинический случай этой редкой патологии, анализируются анамнестические, клинические данные, показатели иммунологического обследования, в том числе низкий уровень компонентов комплемента С2, С4, С1-ингибитора, позволившие верифицировать клинический диагноз. Обсуждаются принципы проводимой терапии и существующие возможности перспективного лечения.

*Ключевые слова:* наследственный ангионевротический отек, С1-ингибитор, генетический код, иммунодиагностика, даназол, фиразир.

L.K. Reshetnikova

HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA

*Amur State Medical Academy, Blagoveschensk*

### Summary

Hereditary angioneurotic edema belongs to the group of primary immu-nodeficiency with autosomal dominant inheritance, in addition, it is connected with genetically determined defect of genes coding synthesis of C1- inhibitor's esterase. This article presents clinical findings of this rare pathology, analyzes anamnestic and clinical data, immunological indexes, including low level of complement component C2, C4, C1-inhibitor, which allows verifying clinical diagnosis. It discusses principles of conducted therapy and current approaches to prospective treatment.

*Key words:* hereditary angioneurotic edema, C1 inhibitor, genetic code, immunodiagnosis, danazol, firazir.

Наследственный ангионевротический отек (НАО), описание которого впервые дал У. Ослер (W. Osler) в 1888 г., вызывается функциональной недостаточностью С1-ингибитора. НАО – хроническое заболевание, относящееся к группе первичных иммуноде-

фицитов с аутосомно-доминантным наследованием, связанное с качественным или количественным генетически детерминированным дефектом генов, кодирующих синтез ингибитора эстеразы компонента комплемента С1.

C1-ингибитор – это гликопротеин, относящийся к семейству сериновых протеаз, является альфа-2-глобулином и вырабатывается преимущественно в гепатоцитах. C1-ингибитор предотвращает спонтанную активацию классического каскада комплемента, инактивирует C1 компонент комплемента, регулирует активность калликреин-кининовой системы (ингибирование активированного калликреина), системы свертывания (факторы XI и XII) и фибринолиза (ингибирование превращения плазминогена в плазмин).

Таким образом, снижение его концентрации или активности приводит к накоплению большого количества кининов, в частности, брадикинина. Брадикинин является нанопептидом, генерируемым посредством активации каскадной системы, которая приводит к повышению васкулярной сосудистой проницаемости и развитию ангиотека [5]. Гистамин не участвует в развитии НАО [6].

Структура C1-ингибитора закодирована в 11 хромосоме, гене SERPING 1 (C1 NH), который состоит из 8 экзонов. Для манифестации НАО необходимо гомозиготное состояние по аутосомным аллелям. Исключение – делеция гена C1-ингибитора при типе 1, точечная мутация при типе 2 (11p 11.2 – q13). Больные НАО являются гетерозиготами, т.е. имеют один нормальный и один измененный ген, отвечающий за синтез и функционирование C1-ингибитора [4].

Существует три клинически идентичных типа НАО: НАО I типа (наблюдается в 85% случаев), НАО II типа (встречается с частотой 15%) и эстрогензависимые отеки – НАО III типа. Первые две формы обусловлены генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом C1-ингибитора (ингибитором C1-эстеразы), при третьей форме НАО его концентрация и функция не изменены [1]. Выделяют и приобретенные НАО.

Для НАО характерно появление рецидивирующих плотных, не зудящих асимметричных отеков даже после небольшой травмы или стресса, но в большинстве случаев они не имеют очевидного триггерного фактора. При НАО крапивницы нет. Возможно возникновение кольцевидной эритемы за несколько часов до появления отека. Отек очень плотный, при надавливании не образуется ямки, сопровождается чувством распирания, жжения. Отек развивается в течение нескольких часов, может оставаться до 2 суток. Участки отека четко отграничены от здоровой кожи, фиксированной локализации. При НАО часто вовлекаются слизистые. До 25% больных НАО погибают от отека гортани. При вовлечении слизистой пищевода отмечается дисфагия; слизистой желудка – тошнота, рвота; вовлечение в отек ЖКТ обычно проявляется клиникой острого живота. При отеке слизистой мочевого пузыря возникает дизурия, анурия. Также возможно вовлечение в отек мозговых оболочек, слизистой внутреннего уха, что проявляется тошнотой, рвотой, головокружением, появлением менингеальных симптомов [2].

**Клинический случай.** Пациентка Н., 20 лет, студентка, обратилась с жалобами на то, что в течение 6 лет появляются локализованные плотные отеки в области груди, спины, верхних конечностей. Месяц назад была госпитализирована в хирургическое отделение с болями в животе,

сопровождаясь тошнотой, рвотой, стул обычный. Находилась под наблюдением с подозрением на кишечную непроходимость в течение 3 сут. Обследована, боли прошли, диагноз не подтвердился, выписана. Считает началом заболевания появление отека на кисти рук в 14 лет после небольшой травмы, отеки стали периодически появляться на верхних конечностях, на туловище, с частотой примерно один раз в 1–2 мес. А также изредка (за все время 4 раза) отмечались разлитые боли в животе, сопровождавшиеся тошнотой, рвотой. Четкая связь с провоцирующими факторами отмечается не всегда, чаще отеки возникают спонтанно. Лечение антигистаминными препаратами и ГКС эффекта не дает. Отеки проходят самостоятельно через 3–4 дня.

Из анамнеза выяснилось, что аналогичная клиника с появлением отеков произвольной локализации (на любом участке тела) с большей частотой отмечается у матери и бабушки по материнской линии. Примечательно, что у брата матери также отмечались подобные явления, и он умер в 38-летнем возрасте от удушья, связанного с появлением отека в области гортани.

В детстве пациентка росла и развивалась нормально. Из перенесенных заболеваний отмечает детские инфекции, ОРВИ (2–3 раза в год), редко ангины. В результате сбора аллергоанамнеза и проведения аллергопроб с бытовыми, пыльцевыми и другими аллергенами аллергической сенсебилизации не выявлено.

При осмотре в момент обращения в области предплечья пальпируется плотное образование размерами 5x7 см, без гиперемии и кожного зуда, несколько приподнимающееся над поверхностью кожи, безболезненное, но отмечает чувство распирания. Слизистые и кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких и в сердце – без патологии. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Проведено обследование. Клинический анализ крови: Hb – 138 г/л, эритроциты –  $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $6,2 \times 10^3$ , эозинофилы – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 65%, лимфоциты – 30%, моноциты – 2%, СОЭ – 8 мм/ч. Иммунограмма: Т-лимфоциты (СД 3<sup>+</sup>) – 52% ( $1,0 \times 10^9$ /л); В-лимфоциты (СД 19<sup>+</sup>) – 9% ( $0,1 \times 10^9$ /л); Т-хелперы (СД 4<sup>+</sup>) – 35% ( $0,8 \times 10^9$ /л); Т-цитотоксические (СД 8<sup>+</sup>) – 17% ( $0,6 \times 10^9$ /л); ИРИ 2:1, NK-клетки (СД 16<sup>+</sup>) – 8%; иммуноглобулины: А – 1,22 г/л; М – 1,4 г/л; G – 12,8 г/л. Определены компоненты комплемента: C1-ингибитор (функциональная активность – 44 мкг/мл (в норме 100–200 мкг/мл); активность – 68%; C1-ингибитор (содержание) 68 мкг/мл (в норме 100–200 мкг/мл). C2 – 0,7 г/л (в норме 0,9–2,1 г/л); C4 – 0,04 г/л (в норме 0,1–0,4 г/л). IgE (общий) – 32 МЕ/л (в норме 0–100 МЕ/л).

Учитывая то, что у пациентки Н. отмечаются ангионевротические отеки, эпизоды абдоминалгий, отягощенный анамнез по материнской линии, снижение уровня C1-ингибитора, C2, C4 компонентов комплемента при отсутствии существенных изменений со стороны других иммунологических показателей и в анализах крови, диагностирована редкая иммунопатология: наследственный ангионевротический отек I типа с локализацией на верхних конечностях, на груди, на спине, ЖКТ, членам семьи было предложено пройти обследование. У матери также было выявлено существенное снижение уровня C1-ингибитора, C2, C4 (I тип НАО).

Лечение НАО заключается в профилактике заболевания (ангиоотеков), подборе адекватной базисной терапии и лечении рецидивов НАО. Пациентка была полностью ин-

формирована о заболевании. Были даны рекомендации общего характера: избегать травм, механического воздействия на кожу и слизистые, холодного и теплового факторов и других триггеров. В медицинской и личной документации указано заболевание, порядок проведения базисной терапии, объем премедикации перед инвазивными методами обследования и лечения, рекомендации, направленные на купирование ангиоотеклов при их возникновении.

Пациентке была назначена базисная терапия даназолом по схеме: 200 мг 3 раза в день в течение 10 дней; затем 100 мг 2 раза в день 1 мес.; 100 мг/сут 6 мес., которую она, приняв во внимание побочные эффекты, принимала не в полном объеме и через месяц вовсе прекратила лечение. Более безопасные и эффективные препараты, используемые в мире, нашим пациентам недоступны.

Через полгода появился отек на шее, изменилась звучность голоса. Для купирования ангиоотека и учитывая панический страх больной, она была госпитализирована.

Проводилось лечение парентеральным введением аминокaproновой кислоты – 200 мл внутривенно капельно и внутрь 4–5 раз в день; вливалась свежезамороженная плазма крови – 200 мл внутривенно капельно, ингаляционно 0,1% раствор адреналина однократно. Через двое суток отек исчез.

Вновь назначена базисная терапия прерывистым курсом. Каждый 6 месяцев проводится контрольное обследование: общий анализ крови, мочи, уровень ферментов печени, определение компонентов комплемента C2, C4, УЗИ внутренних органов один раз в год. Существенных изменений за период наблюдения не отмечено. В дальнейшем отеки появлялись на плече, на груди, на кисти руки – всего 6 раз за последние два года, причем небольших размеров и менее твердые на ощупь.

Применение парентеральной и пероральной форм антифибринолитиков, а также гормональных (даназол, метилтестостерон) лекарственных средств в случае развития ангиоотека оправдано, но может приводить к развитию побочных эффектов и не позволяет получить быстрый эффект при отеке в жизнеугрожающей зоне [3].

В связи с этим заслуживают особого внимания новые препараты для купирования обострений НАО, которые разработаны в европейских странах и еще не вышли на отечественный фармацевтический рынок. К ним относятся человеческий очищенный C1-ингибитор (Berinert P, производство Германия) и блокатор  $\beta_2$ -рецепторов брадикинина (икатибант). Фиразир – лекарственный раствор для подкожного введения, помещенный в шприц, обеспечивает быструю помощь пациентам при атаке НАО. В настоящее время фиразир прошел государственную регистрацию в России.

Лечение пациентов с НАО – процесс, который не состоит из краткосрочных госпитализаций или эпизодических обращений в поликлинику. Он подразумевает постоянное пожизненное наблюдение за больными, анализ эффективности и безопасности лечения, проведение профилактики и активной разъяснительной работы [3]. НАО – редкое врожденное заболевание, которое требует создания государственной программы обеспечения указанной категории больных соответствующей медицинской и социальной помощью.

В заключение следует отметить, что НАО требует внимания врачей всех специальностей, особенно отоларингологов, врачей скорой помощи, хирургов, педиатров и терапевтов.

#### Литература

1. Горячкина Л.А., Дробик О.С. Клинический разбор пациентов с изолированными абдоминалгиями при наследственном ангионевротическом отеке // Вестник семейной медицины. – 2010. – № 4. – С. 10–12.
2. Дидковский Н.А., Зенохов С.А. Ангионевротический отек: принципы диагностики и терапии // Русский мед. журнал. – 2004. – Т. 12, № 18. – С. 1067–1072.
3. Лагъшева Т.В., Поляков А.В., Дмитриева А.В. и др. Генетические и клинические аспекты наследственного ангиоотека, новые возможности купирования обострения // Рос. аллергол. журнал. – 2011. – № 3. – С. 14–18.
4. Davis A.E., Whitehead A.S., Harrison R.A. et al. Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11 // Biochemistry. – 1986. – Vol. 83 (10). – P. 3161–3165.
5. Wouters D., Wageaanaar-Bos I., Marieke van Ham & Zeerleder S. C1 inhibitor: just a serine protease inhibitor? New and old considerations on therapeutic applications of C1-inhibitor // Expert. Opin. Biol. Ther. – 2008. – Vol. 8 (8). – P. 1225–1240.
6. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. – М.: Медпрактика, 2005. – 232 с.

**Координаты для связи с автором:** Решетникова Лариса Константиновна – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической иммунологии АГМА, тел.: +7–924–673–77–53.

