

УДК 615,36  
DOI: 10.18101/2306-1995-2019-2-18-24

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ  
НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА,  
ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ДЕФИЦИТОМ В СИСТЕМЕ С1-КОМПЛЕМЕНТА**

© **Богданова Дударь Сергеевна**

врач аллерголог-иммунолог,  
городской клинический респираторный центр,  
ГАУЗ «Городская поликлиника № 2»  
Россия, 670031, г. Улан-Удэ, бульвар Карла Маркса, 12  
E-mail: dudari.tsydyпова.88@mail.ru

© **Григорьева Елена Владимировна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
доцент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины,  
Бурятский государственный университет им. Д. Банзарова  
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а  
E-mail: docevg64@gmail.com

Представлен клинический случай пациентки с редким орфанным заболеванием — наследственным ангиоотек. Проявления заболевания начались в молодом возрасте после беременности, в виде синдрома локальных отеков и болевого абдоминального синдрома, и существенно снижали качество жизни пациентки. Установлен положительный семейный анамнез у сыновей. Диагноз подтвержден результатом количественного анализа крови на С1 ингибитора, который составил 0.0591 г/л. А также был проведен молекулярно-генетический анализ, обнаруживший патогенный вариант с.685+1G>A (IVS4+1G>A) в гетерозиготном состоянии, что подтверждает диагноз "наследственный ангионевротический отек". В динамике заболевание прогрессировало с поражением гортани, что вызывает потребность назначения специфической терапии препаратом икатибант («Фиразир») в дозе 30 мг в соответствии с Постановлением Правительства РФ №403 от 26.04.2012 «О Порядке ведения федерального регистра лиц, страдающими жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности». Наследственный характер заболевания обусловило необходимость дообследования сыновей пациентки, у которых также подтвердился дефицит в системе С1-комплемента.

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотек, система комплемента, С1-ингибитор, даназол, фиразир, транексам.

Для цитирования:

Богданова Д. С., Григорьева Е. В. Клинический случай наследственного ангионевротического отека, обусловленный дефицитом в системе С1-комплемента // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2019. Вып. 2. С. 18–24.

Изолированные ангиоотеки являются редкой патологией и трудны в диагностике. С одной стороны, уровень информированности врачей о механизмах развития данного заболевания, методах его диагностики и

терапии остается очень низким. С другой стороны, болезнь существенно снижает качество жизни больных, нарушает психоэмоциональное состояние, нарушает трудоспособность, в некоторых случаях может стать причиной смерти [1, 2, 3, 7].

При ангиоотеке (АО) происходит локальное повышение проницаемости подслизистых и подкожных капилляров и венул, что может быть спровоцировано любыми патологическими состояниями со стороны внутренних органов. Например, АО ассоциируют с аллергическими заболеваниями, нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, болезнями сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, эндокринной систем, паразитарными заболеваниями и злокачественными новообразованиями [4, 5].

Наследственный ангиоотек (НАО) передается по аутосомно-доминантному типу, характеризуется эпизодическим отеком любой локализации, и как правило не связан с патологией внутренних органов. Это в значительной степени затрудняет диагностику заболевания и у врачей возникает непонимание причин развития АО.

В мировой статистике ВОЗ зарегистрировано около 1:10000-1:150000 человек с НАО, что соответствует критериям орфанных, т. е. редких заболеваний. Точное количество случаев АО в Российской Федерации не установлено. Распространенность более редких форм — наследственных — не превышает 2%.

В настоящее время изучены механизмы развития НАО, которые могут быть связаны с количественными нарушениями в системе комплемента (абсолютным или относительным дефицитом С1-ингибитора) и/или функциональными нарушениями в виде снижения функции этого компонента системы комплемента. Снижение (абсолютное или относительное) количества С1-ингибитора наблюдают при первом и втором типах НАО, в то время как при третьем типе концентрация и функция данного показателя не отклоняются от нормы [4, 6]. В основе таких нарушений системы комплемента лежит генетическая патология, при которой наблюдаются мутации в гене SERPING1. Выявлено уже более 450 вариантов мутаций в данном гене, отвечающем за синтез и функционирование С1-ингибитора.

Клинические проявления болезни, учитывая ее наследственный характер, развиваются достаточно рано — чаще в подростковом возрасте.

Типичные симптомы НАО I или II типа — это появление повторяющихся отеков кожи и подкожной клетчатки — плотных, безболезненных, без зуда. Отеки могут поражать любые участки тела: чаще всего лицо (губы, веки), полость рта (язык, мягкое небо), туловище, конечности (наиболее часто — руки, стопы, бедра).

Жизнеугрожающими являются отеки подслизистого слоя дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [7].

В анамнезе у таких пациентов с НАО регистрируются острые приступы, возникающие спонтанно, или под влиянием таких факторов как травмы или хирургические вмешательства (в 50% случаев). Примерно у трети пациентов (30–40%) отеки провоцируются стрессом. Нередко прослеживается связь с перенесенным ОРВИ или другими инфекционными заболеваниями [7].

В связи с неспецифичностью клинических симптомов большинство больных с НАО наблюдаются с диагнозами аллергического или идиопатического АО и анафилаксии.

Для своевременной диагностики следует помнить о подтверждающих критериях НАО, которые сформулированы в Федеральных клинических рекомендациях 2019 г.: 1) положительный семейный анамнез (хотя у 25% пациентов он может отсутствовать); 2) начало заболевания в детском или подростковом возрасте; 3) рецидивирующие абдоминальные боли; 4) отек верхних дыхательных путей; 5) отсутствие положительного эффекта от введения антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов или адреналина; 6) продромальные признаки или симптомы перед отеками; 7) отсутствие крапивницы [6].

НАО отличает медленное разрешение симптомов: отеки медленно нарастают (обычно в течение 12–36 часов) и медленно исчезают (обычно в течение 2–5 дней), боли в животе проходят, как правило, через 12–24 часов.

Для диагностики НАО I или II типа определяют содержание в крови С1-ингибитора компонента и С4 компонента, а также их функциональную активность. НАО I типа наблюдается у 85% пациентов и характеризуется снижением как содержания, так и функциональной активности данных показателей. НАО развивается у 15% больных II типа и характеризуется нормальным уровнем С1-ингибитора но низким уровнем его функциональной активности. Уровень С4 компонента комплемента снижается при обоих типах НАО [4].

Дифференциальная диагностика НАО I и II типа должна проводиться с другими формами НАО, а также приобретенными АО, ингибитор-АПФ опосредованными АО и отеками, вызываемыми другими медиаторами тучных клеток.

В своей практике врач любой специальности должен знать об АО и НАО, поскольку и терапевты, и хирурги, и гинекологи могут столкнуться с этой проблемой. Пациентов с НАО немного, в этой публикации мы решили поделиться наблюдением редкого клинического случая.

Пациентка Д., 52-х лет, обратилась к врачу аллергологу в городской клинический респираторный центр ГАУЗ «Городская

поликлиника № 2» г. Улан-Удэ с жалобами на заложенность носа, рецидивирующие ангиоотеки различной локализации.

Из анамнеза известно, что АО у нее начались с возраста 25 лет, после вторых родов. До 2007 г. отеки были достаточно редкими, преимущественно периферическими — в основном от кончиков пальцев рук до нижней 1/3 предплечья. Они возникали спонтанно, проходили самостоятельно и не требовали терапии. Ухудшение стала отмечать с 2007 г., когда АО стали более выраженные, хотя достаточно редкие — до 1-2х раз в год. В одно из этих обострений находилась на стационарном лечении по месту жительства. В 2013 г. обращалась к аллергологу, проведены кожные тесты, выявлена сенсibilизация к бытовым, грибковым, пыльцевым аллергенам. В 2017 г. обратилась к терапевту с жалобами на отеки лица и кистей рук, по «03» госпитализирована в РК «Больница Скорой Медицинской Помощи», где пролечена в течение недели с диагнозом: Аллергическая крапивница, в сочетании с ангиоотеком. Аллергический ринит. Выписана с улучшением. В 2018 г. АО начались у старшего сына, при обследовании которого выявлено снижение количественной и функциональной активности C1-ингибитора. Старший сын обратился с АО в Институт иммунологии ФМБА России в г. Москва, где находился в течение 10 дней в марте 2019 г. и выставлен диагноз: дефект в системе комплемента. НАО I тип. В ноябре 2018 г. пациентка Д. также решила провериться и сдала анализы на C1-ингибитор, в которых также обнаружено снижение функциональной и количественной активности. Впервые к иммунологу обратилась в апреле 2019 г., диагноз НАО подтвержден. В июне месяце отмечала абдоминальные симптомы, принимала «транексам» до 4 г в сутки с положительным эффектом. В августе этого года поступила по «03» в РК «Больницу Скорой Медицинской Помощи», где находилась в течение 2-х дней с диагнозом: отек гортани. Проводилось лечение антифибринолитиками, десенсибилизирующими препаратами с положительным эффектом, выписалась с улучшением. Учащение АО связывает со стрессом, физическими нагрузками, однако в большинстве случаев продолжают возникать спонтанно. Также отмечает «предвестники» перед АО, в виде покалывания и жжения в конечностях.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка является уроженкой Забайкальского края. В настоящее время проживает в республике Бурятия и занимается фермерством. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные инфекции. Из перенесенных операций: аппендэктомия в детстве. Гемотрансфузии не проводились. Аллергоанамнез: при контакте с экзоаллергенами симптомы отрицает. Наследственность: у обоих сыновей аналогичные АО, с периодичностью 1–2 раза в год, у старшего сына диагноз подтвержден, младший сын проходит обследование.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, сухие. Питание умеренное. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено, выделений нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. ЧСС 78 в мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный. Отеков нет.

При обследовании: анализы крови общий и биохимический — показатели в пределах референсных значений, маркеры вирусных гепатитов, ВИЧ не выявлены, антитела к гельминтам отрицательные. Общий иммуноглобулин Е — повышенный уровень до 189 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл), в риноцитогамме — эозинофилов до 50%. По данным УЗИ органов брюшной полости — диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. На рентгенограмме органов грудной клетки — патологии легких и средостения не выявлено.

Таким образом, у пациентки были выявлены ведущие клинические синдромы: синдром локальных отеков (рук, лица, гортани), болевой абдоминальный синдром, а также положительный семейный анамнез — наличие подобной патологии у сыновей.

Для оформления в Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, пациентке были проведены верифицирующие обследования: количественный и функциональный контрольный анализ С1 ингибитора, а также генетическое обследование. Для подтверждения наследственного характера АО одновременно проведено аналогичное обследование младшего сына пациентки.

Результаты количественного показателя С1-ингибитора по анализам из клиничко-диагностической лаборатории «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» диагноз НАО подтвержден низким уровнем С1-ингибитора: у пациентки Д. — показатель — 0.0591 г/л (норма 0.21–0.43), у сына — 0.0565 г/л. Молекулярно-генетическое обследование в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова» также верифицировало диагноз "наследственный ангионевротический отек". Исследование ДНК пациентки на наличие мутаций в гене SERPING1 (C1NH), ответственных за развитие наследственного ангионевротического отека типа I и II, в результате прямого секвенирования по Сэнгеру всех экзонов 1–8 и областей экзон-интронных соединений гена SERPING1 обнаружило патогенный вариант с.685+1G>A (IVS4+1G>A) в гетерозиготном состоянии, что подтверждает НАО.

В настоящее время пациентка включена в Федеральный регистр орфанных заболеваний для получения жизненно-необходимых

препаратов. С учетом наличия в анамнезе жизнеугрожающей локализации АО гортани, пациентка нуждается в постоянной длительной базисной терапии лекарственным средством из группы аттенуированных андрогенов «даназолом», который является препаратом выбора при НАО. Применяется в дозе 200 мг в день. Для самостоятельного купирования острых ситуаций и жизнеугрожающих отеков показан препарат икатибант («Фиразир») в дозе 30 мг, являющийся блокатором брадикининовых рецепторов 2 типа. В соответствии с Постановлением Правительства РФ № 403 от 26.04.2012 «О Порядке ведения федерального регистра лиц, страдающими жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности» данные препараты для больной заказаны бесплатно. Пациентке даны подробные рекомендации по купированию отеков, лечению в будущем, подготовке к оперативному лечению, перед инвазивными методами исследования, перед экстракцией зубов.

Несмотря на то, что НАО неизлечимое заболевание, его своевременная диагностика и адекватная комплексная базисная терапия позволяют замедлить прогрессирование болезни, защитить пациента от развития опасных для жизни состояний.

#### *Литература*

1. Дифференциальная диагностика и принципы терапии наследственного ангионевротического отека (анализ клинического наблюдения) / Г. Х. Викулов [и др.] // Лечащий врач. 2004. № 3. С. 28–34.
2. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. Ч. 1 / Н. Г. Астафьева [и др.] // Росс. аллерг. Журнал. № 3. С. 36–42.
3. Клиническая аллергология / под ред. Р. М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ 2002. С. 580–582.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангионевротическим отеком. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). М., 2013.
5. Медуницына Е. Н., Латышева Т. В., Дмитриева А. В. Наследственный ангионевротический отек.
6. Наследственный ангионевротический отек: позиция ЕАССИ. 2017.
7. Жадова Т. А., Заикина М. В., Туев А. В. Наследственный ангионевротический отек у пациента 18 лет.

CLINICAL CASE OF HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA,  
CONDITIONED BY DEFICIENCY IN THE SYSTEM OF C1 COMPLETE

*Dudari S. Bogdanova*

Allergist-immunologist, city clinical respiratory center,  
12 bodies, Karl Marx Boulevard, Ulan-Ude, 670031, Russia  
E-mail: dudari.tsydyпова.88@mail.ru

*Elena V. Grigoreva*

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of  
the Department of Outpatient Therapy and Preventive Medicine  
Medical Institute, Dorzhi Banzarov Buryat State University  
36a, Oktyabrskayast, Ulan-Ude, 670001, Russia  
E-mail: docevg64@gmail.com

Clinical case of a patient with a rare orphan disease — hereditary angioedema is presented. Manifestations of the disease began at a young age after pregnancy, in the form of local edema syndrome and abdominal pain syndrome, and significantly reduced the patient's quality of life. A positive family history was established in the sons. The diagnosis was confirmed by a quantitative blood test for C1 inhibitor, which amounted to 0.0591 g / l. A molecular genetic analysis was also performed that revealed the pathogenic variant c.685 + 1G> A (IVS4 + 1G> A) in a heterozygous state, which confirms the diagnosis of hereditary angioedema. In dynamics, the disease progressed with damage to the larynx, which necessitates the appointment of specific therapy with ikatibant ("Firazir") in a dose of 30 mg in accordance with Decree of the Government of the Russian Federation No. 403 of 04/26/2012 "On the Procedure for Maintaining the Federal Register of Persons with Life-threatening and Chronic Progressing rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability." The hereditary nature of the disease necessitated an additional examination of the patient's sons, who also confirmed a deficiency in the C1 complement system

*Keywords:* hereditary angiootek, complement system, C1-inhibitor, danazol, firazir, tranexam.