

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«Наследственный ангионевротический отек»

Выполнил:

Ординатор 1 года обучения

Цупинин А.Е.

Содержание

Введение	3
Этиопатогенез.....	3
Диагностика	4
Лечение	6
Заключение	7
Список литературы	8

Введение

Наследственный ангионевротический отек (НАО) относится к редко встречающимся, орфанным (распространенность в популяции составляет 1:50 000), однако потенциально жизнеугрожающим заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежит первичный иммунодефицит с формированием комплементзависимого механизма возникновения отеков. Ангиоотек провоцируется целым спектром причин (травма, физическая нагрузка, стресс и т.д.), причем явления ангиоотека могут затрагивать различные системы органов, в связи с чем врач любой специальности должен быть осведомлен о принципах диагностики НАО и уметь заподозрить орфанное заболевание. Пациенты с НАО нуждаются в проведении краткосрочной и долгосрочной профилактики приступов, в том числе перед различными инвазивными медицинскими вмешательствами. Известно, что до 25% пациентов, страдающих НАО, погибают от отека гортани[3], однако при своевременной постановке диагноза этот процент снижается до 3%[5]. К сожалению, вопрос ранней диагностики НАО в современной медицине стоит достаточно остро, так как от момента возникновения первых симптомов до постановки диагноза проходит около 10 лет[6]. Вовремя выявленное заболевание и адекватное лечение могут значительно улучшить качество жизни пациентов НАО и снизить летальность в этой группе.

Этиопатогенез

Ангиоотек(АО) – это локализованный и самоизолированный отек кожи и слизистых оболочек, транзиторно, остро возникающий, склонный к рецидивированию, вызванный временным повышением проницаемости капилляров вследствие повышения концентрации вазоактивных медиаторов[1,4]. Выделяют три основных механизма возникновения ангиоотека в зависимости от ключевого вазомедиатора[2]:

- АО, основная роль в развитии которых отводится гистамину (крапивница)
- АО, основная роль в развитии которых отводится брадикинину (АО, связанные с нарушением в системе комплемента, врожденный дефект АПФ, идиопатические)
- Смешанные, когда в развитии отека участвуют гистамин и брадикинин (у таких больных патогенез заболевания может быть смешанным и им требуется комбинированная терапия)

НАО относится ко второй группе АО и составляет около 2% от всех случаев ангиоотека[7]. Высвобождение брадикинина происходит в результате активации калликреин-кининовой системы, а также под действием плазмина, образующегося из плазминогена в ответ на активацию XIIa фактора при повреждении сосудистой стенки. Главным эффектом брадикинина является повышение проницаемости сосудов с последующим выходом плазмы в межклеточное пространство, что и обуславливает развитие отека. В норме C1 ингибитор – макроглобулин, являющийся частью системы комплемента, способен предотвращать переход прекалликреина в калликреина, плазминогена в плазмин, а также активацию XII фактора свертывающей системы, таким образом контролируя высвобождение брадикинина. У пациентов с НАО существует врожденный дефицит C1 ингибитора, проявляющийся его абсолютной или функциональной недостаточностью. Следствием данного иммунодефицита является

неконтролируемое высвобождение брадикинина в ответ на различные факторы с формированием АО кожи и слизистых оболочек различной локализации, что объясняет полиморфную клиническую картину этого заболевания.

Диагностика

Как уже было указано выше, НАО относится к группе АО, обусловленных неконтролируемым высвобождением брадикинина. Однако к этой группе заболеваний относятся также идиопатический ангионевротический отек, обусловленный приобретенным дефицитом С1 ингибитора и врожденный дефицит АПФ. Идиопатический АО связан с образованием антител к С1 ингибитору и может выявляться у пациентов со злокачественными новообразованиями, заболеваниями соединительной ткани, заболеваниями печени, а также у лиц без признаков каких-либо заболеваний. Также важно помнить о том, что АО может развиваться у пациентов, получающих терапию иАПФ, даже спустя несколько лет от начала лечения. Клинически все вышеупомянутые заболевания трудноразличимы, что объясняется единым патогенезом. Поэтому одним из важнейших аспектов диагностики НАО является сбор семейного анамнеза.

Выделяют три формы НАО: НАО I типа (абсолютная недостаточность С1 ингибитора, встречается в 85%), НАО II типа (функциональная недостаточность С1 ингибитора, встречается в 15%) и эстрогензависимый НАО (эстрогены снижают активность АПФ, что приводит к накоплению брадикинина, описан недавно, распространенность неизвестна). НАО I и НАО II можно отличить только с помощью лабораторного исследования. Для эстрогензависимого НАО характерно наличие проявлений во время беременности, приеме гормональных контрацептивов или гормон заместительной терапии, болеют преимущественно женщины.

Для постановки диагноза важно знать общие черты НАО. Во-первых, НАО относится к группе брадикинин-зависимых отеков, которые обладают своими особыми клиническими характеристиками:

- Холодные отеки: плотные, бледные, незудящиеся. Могут сопровождаться чувством распирания тканей. У одной трети пациентов АО может сопровождаться гигантской кольцевидной эритемой, обильными бледными высыпаниями мультиформного характера [6]
- Медленное развитие (в течение 12-36 часов). Разрешаются в течение 2-5 суток. Нередко приступам может предшествовать аура: дрожь, покалывание, слабость, разбитость, мраморность кожи. От начала приступа АО до развития отека гортани проходит в среднем 8 часов, начальными симптомами являются осиплость голоса, афония, стридорозное дыхание
- Неэффективность ГКС и антигистаминных средств при купировании отека

Частота возникновения отеков может колебаться от одного раза в год до еженедельных приступов.

Во-вторых, НАО обладает особенностями анамнеза, при обнаружении которых, необходимо заподозрить это заболевание[6,8]:

- Дебют заболевания в пубертатном и молодом возрасте
- У 80% пациентов с верифицированным диагнозом выявляются семейные случаи заболевания: случаи рецидивирующих отеков в семье, рецидивирующий абдоминальный синдром, смерть родственников от отека гортани. Однако следует учитывать, что в 25% случаев мутация возникает *de novo* и невозможно выявить семейный анамнез, что не исключает диагноза НАО
- Частые госпитализации с клиникой острого живота, патология ЖКТ не подтверждается лабораторными и инструментальными методами. До 30 % больных НАО подвергаются неоправданным хирургическим вмешательствам (при объективном осмотре выявляется «географический живот»), при которых выявляются отек участка кишки и асцитический живот. В одном из описанных клинических случаев в пациента 18 лет было обнаружено 3000 мл жидкости в брюшной полости [7]. Следует помнить о том, что у части пациентов абдоминальный синдром является единственным проявлением заболевания

Всё многообразие клинических проявлений НАО можно разделить на четыре основные группы в зависимости от локализации ангиоотека.

1. Периферические отеки кожных покровов являются наиболее частой формой заболевания.
2. Рецидивирующий абдоминальный синдром встречается у 93% больных.
3. Отек дыхательных путей, случившийся хотя бы раз в жизни, встречается в 50% случаев
4. Редкие локализации: мочевыводящие пути (проявляющиеся дизурией, анурией), менингеальные оболочки (менингеальный синдром), внутреннее ухо (синдром Мейнера), плевральный выпот, полиартралгии (плечевые, тазобедренные суставы), отеки мышц

Не менее разнообразны причины, способные спровоцировать развитие АО. К ним относятся[6]:

- Травма (различная по силе воздействия, в том числе инвазивные медицинские вмешательства) 50% случаев
- Стресс 30-40% случаев
- Инфекция: респираторная инфекция, *H. Pylori*
- Прием лекарственных средств: иАПФ, гормоно-заместительная терапия в лечении климактерического синдрома, пероральные контрацептивы, содержащие эстроген
- Алкоголь
- Беременность, менструация

Таким образом, при анализе клинической картины необходимо с одной стороны четко помнить основные признаки заболевания, но, с другой стороны, учитывать всё

многообразие проявлений данной патологии. Для подтверждения диагноза необходимо проведение лабораторного исследования: определение уровня С1 ингибитора ($< 50\%$ от нормы) определение функциональной активности С1 ингибитора ($< 50\%$ от нормы).

Существует возможность проведения молекулярно-генетического исследования в семьях пациентов НАО для активного выявления мутаций, а также в случае планирования семьи.

Лечение

Как уже было отмечено выше, около 25% пациентов с НАО погибают от отека гортани в молодом возрасте, следовательно, необходимо снизить риск фатальных осложнений. Второй основополагающей целью терапии является улучшение качества жизни пациентов, которая достигается путем снижения количества приступов и их влияния на повседневную жизнь. Лечение пациентов с НАО включает в себя три основных направления: купирование приступа АО (в том числе оказание неотложной помощи пациентам с жизнеугрожающим отеком гортани), проведение краткосрочной профилактики перед медицинскими вмешательствами, проведение долгосрочной профилактики (назначение базисной терапии).

Наравне с отеком верхних дыхательных путей необходимо купировать тяжелые отеки органов брюшной полости, так как они могут приводить к острой кишечной непроходимости и некрозу кишечника[6]. Препаратом выбора при купировании острого приступа НАО является икатибант (антагонист брадикиноновых рецепторов 2-го типа). В большинстве случаев достаточно однократного введения препарата[1]. В качестве неотложной помощи также может быть использован ингибитор С1-эстеразы человека (Беринерт). В случае отсутствия икатибанта или ингибитора С1-эстеразы оправдано введение свежезамороженной плазмы. Антифибринолитические препараты (ϵ -аминокапроновая кислота) обладают слабым эффектом, поэтому могут использоваться при купировании периферических АО и невыраженных абдоминальных атак. Учитывая неэффективность традиционной терапии, используемой при отеке гортани (ГКС), стоит отметить, что каждый пациент с НАО должен иметь при себе паспорт, в котором фиксируются диагноз, форма заболевания, эффективные лекарственные средства[9]. Также пациенту с НАО необходимо иметь препараты неотложной помощи «под рукой», пациенты должны быть обучены технике их введения[1].

Для пациентов с НАО жизненно важно проводить краткосрочную профилактику перед медицинскими вмешательствами (такими как экстракция зуба, ФГС, хирургические вмешательства). В качестве премедикации может быть использован ингибитор С1-эстеразы человека (Беринерт). При подготовке к плановому хирургическому лечению и инвазивным исследованиям также используется Беринерт или даназол. Если пациент получает базисную терапию, то в качестве профилактики удваивают дозу препаратов. В случае отсутствия указанных препаратов, возможно введение свежезамороженной плазмы. При проведении оперативного вмешательства обязательно наличие препаратов для купирования острого приступа АО (не менее 2 атак).

В качестве долгосрочной профилактики приступов зарегистрированы 3 категории препаратов: донорский С1 ингибитор, антифибринолитические препараты и аттенуированные андрогены. Терапия подбирается индивидуально в зависимости от выраженности симптомов и степени влияния заболевания на повседневную жизнь пациента, что возможно оценить с помощью опросника AE-QoL (оценка качества жизни пациентов с ангиоотеками). Из группы аттенуированных андрогенов рекомендовано применение даназола. При необходимости возможно удвоение дозы препараты (проведение краткосрочной профилактики, инфекционные заболевания, стрессовые ситуации). Категорически запрещено совместное назначение даназола с симvastатином, а также его применение во время беременности.

Антифибринолитические препараты (ε-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота) менее эффективны, но могут использоваться при наличии противопоказаний к применению аттенуированных андрогенов (нефротический синдром, выраженная почечная патология, рак молочной железы). Донорский С1-ингибитор в качестве базисной терапии применяется у детей и беременных. Обладает наилучшей эффективностью и наилучшим профилем безопасности.

Известно, что во время беременности приступы АО учащаются, что будет требовать коррекции терапии. В акушерской практике описан успешный случай ведения программированных родов через естественные родовые пути при проведении соответствующей профилактики развития АО (транексамовая кислота, свежезамороженная плазма) [10].

Для успешного достижения целей лечения необходимо тесное сотрудничество врача и пациента. Рекомендовано ведение дневника, в котором необходимо отмечать динамику симптомов, время их возникновения, предвестники симптомов [9]. Наравне с медикаментозной терапией важно выявление основных триггеров и формирование индивидуальных рекомендаций для каждого пациента.

Пациентам с НАО запрещено назначать иАПФ, сартанов, следует с осторожностью применять активаторы пламиногена, женщинам противопоказана гормон-заместительная терапия[2].

Заключение

НАО является редко встречаемым заболеванием и составляет только 2% от всех АО, однако постановка диагноза затягивается в среднем на 10 лет. За это время около 30% пациентов подвергаются многочисленным неоправданным хирургическим вмешательствам, около 25% погибают в молодом возрасте от отека гортани, из-за страха нового приступа пациенты сталкиваются с ограничениями в своей повседневной жизни. Однако существуют разработанные схемы краткосрочной и долгосрочной профилактики приступов, применение которых может улучшить качество жизни пациентов, максимально снизить влияние болезни на повседневную деятельность и снизить риск фатальных осложнений. Осведомленность врачей различных специальностей о принципах диагностики и лечения НАО является необходимым условием ранней диагностики заболевания и своевременного назначения адекватной терапии.

Список литературы

1. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 336 с. - (Серия "Клинические рекомендации")
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангиоотеком. РААКИ 2013г.
3. Дидковский Н.А. , Зенохов С.А. Ангионевротический отек: принципы диагностики и терапии «РМЖ» №18 от 27.09.2004
4. Борисова Т.В., С.И. Сокурено Ангиотеки: классификация, диагностика, подходы к терапии. Клиническая практика №3, 2014
5. Е.А. Грищенко Сложности дифференциальной диагностики наследственного ангионевротического отека. Аллергология и иммунология в педиатрии, № 1 (40), март 2015
6. О.С. Дробик Наследственный ангиоотек. Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ 3 / 2012
7. Т.А. Жадова, М.В. Заикина, А.В. Туев Наследственный ангионевротический отек у пациента 18 лет. Пермский медицинский журнал №1, 2016
8. В.В. Осипова, Г.Л. Осипова Наследственный ангионевротический отек: позиция ЕААСI (2017 г.) Астма и аллергия № 2, 2018
9. О.С. Бодня Особенности ведения пациентов с наследственным ангиоотеком в амбулаторной практике: от сотрудничества до делегирования принятия решений. Эффективная фармакотерапия. №7, 2017
10. С.С. Николаева Диагностика и лечение наследственного ангионевротического отека при беременности и родах. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2019, № 1