

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

Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО

**Рецензия д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Собко Елены
Альбертовны на реферат ординатора первого года обучения по специальности «Терапия»,
Адамян Ринсиме Ашотовны по теме: «Наследственный ангионевротический отек»**

Рецензия на реферат — это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных педагогических требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента: *Вопрос актуален, соответствует современным данным.*

26.04.2019

Дата:

Подпись рецензента:

проф. Собко Е.Н. Собко

Подпись ординатора:

Адамян

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

Кафедра внутренних болезней №2 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»

Выполнила:
Ординатор 1 года
Обучения, Адамян Р. А.

Содержание

1. Введение
2. Определение
3. Эпидемиология
4. Патогенез
5. Классификация
6. Клиническая картина
7. Диагностика
8. Лечение
9. Генетическое обследование семьи
10. Долгосрочная профилактика
11. Список литературы

ВВЕДЕНИЕ

Быстрый отек подкожных или подслизистых тканей был впервые описан в медицинской литературе, как «ангионевротический отек» (АО) Квинке в 1882 году.

Спустя всего несколько лет после Квинке в 1886 году Уильям Ослер изучил истории болезней разных семей, имеющих ангионевротический отек, и впервые описал наследственную форму этого состояния, известную как наследственный ангионевротический отек (НАО).

На современном этапе развития клинической аллергологии изолированные ангиоотеки являются одной из самых сложных проблем. Данная болезнь остается нозологией со сложным механизмом, с характерными быстро развивающимися ургентными состояниями, трудными для курации, а для пациентов – источником постоянной тревоги, причиной инвалидизации, а иногда, к сожалению, и летальных исходов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ангионевротический отек (АО) – локализованный транзиторный остро возникающий, склонный к рецидивированию отек кожи или слизистых оболочек.

Ключевую роль в развитии АО играют вазоактивные вещества: гистамин, триптаза, простагландин, брадикинин, которые приводят к обратимому увеличению проницаемости эндотелия. Обычно проявления сохраняются от 2 часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно без дополнительной терапии.

Наследственный ангиоотек (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, связанное с дефицитом или снижением функции C1-ингибитора (C1-INH), характеризующееся рецидивирующими отеками глубоких слоев дермы различной локализации, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, без дополнительной терапии. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома, в патогенезе данного заболевания основную роль играют нарушения в системе комплемента.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность НАО составляет 1:50000. НАО встречается редко и составляет не более 2 % от всех случаев, в общей популяции НАО выявляют с частотой 1:10 000–1:150 000 человек

Для данного заболевания в большинстве случаев характерен аутосомно-доминантный тип наследования. В 25% случаев семейный анамнез отсутствует (мутации de novo).

ПАТОГЕНЕЗ

Хотя ангионевротический отек был точно описан с конца 19-го века, патофизиологические факторы НАО оставались загадкой до начала 1960-х годов, когда независимые исследования определили дефицит ингибитора C1-эстеразы (C1-INH) в качестве основной причины.

Несколько лет спустя было показано, что вторая форма заболевания характеризовалась дисфункциональным белком C1-INH.

До недавнего времени патогенез отека у пациентов с дефицитом C1-INH широко обсуждался между ролью либо C2-кинаина, генерируемого посредством активации классического пути комплемента, либо брадикинина, генерируемого посредством активации контактной системы.

В настоящее время однозначно понятно, что основным биологическим медиатором отека при НАО из-за дефицита C1-INH (НАО-1/2) является брадикинин.

C1-ингибитор предотвращает переход прекалликрейна в каллекреин, плазминогена в плазмин, активацию XII фактора (Хагемана) свертывающей системы крови. При недостатке C1-ингибитора происходит накопление брадикинина. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистой стенки, вызывает экстравазацию, в результате чего отек.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Понимание биологической основы заболевания привело к классификации НАО из-за дефицита C1-INH на два различных типа: НАО 1-го типа (85 % случаев) и НАО 2-го типа (15 % случаев). При НАО 1-го типа отмечается снижение C1-INH в плазме, обусловленного нефункционирующим геном, при этом уровень C1-INH может варьировать от неопределяемого до менее 50% от нормального. НАО 2-го типа имеет аутосомно-доминантное наследование. При этом варианте вырабатывается нормальное или повышенное количество неправильно функционирующего C1-INH (снижение функциональной активности при нормальной его концентрации).

ДИАГНОСТИКА

Значительные затруднения вызывает первичная диагностика НАО, что связано с низкой распространенностью заболевания и неспецифическими симптомами, особенно если причиной обращения являются боли в животе. В связи с чем, постановка диагноза НАО задерживается в среднем на 8,5 лет от дебюта заболевания.

Длительные задержки в диагностике чреваты ненужными хирургическими вмешательствами, психологическими симптомами, опиатной зависимостью или опасным для жизни ангионевротическим отеком гортани.

Ключевым в диагностике НАО является тщательный сбор анамнеза:

В пользу НАО при сборе анамнеза свидетельствуют:

- ✓ Семейный анамнез отеков различной локализации, особенно случаи гибели родственников от отека гортани;
- ✓ Частые госпитализации с клиникой «острого живота» без выявления в последствии причин, способных обуславливать возникшие симптомы
- ✓ Связь отеков с механическим воздействием (ударом, укусом, травмой). В таких случаях, удар в живот может вызвать клиническую картину «острого живота» без повреждения внутренних органов. Отек гортани часто возникает при стоматологических манипуляциях.

- ✓ Ухудшение течения заболевания во время беременности, на фоне приема эстроген-содержащих препаратов.
- ✓ Связь отеков с приемом следующих препаратов: Ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Важным диагностическим критерием является характер отека, связанный с участием брадикинина в его формировании:

- ✓ Отек бледный и не зудящий, плотный (при надавливании на него не остается ямки), без гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы;
- ✓ Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека;
- ✓ Отеки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток.
- ✓ В ряде случаев, характерно наличие «предвестников» отеков: слабость, разбитость, изменение настроения, раздражительность, маргинальная эритема («рисунчатые», не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания без зуда);
- ✓ Отсутствует эффект от лечения ГКС и антигистаминными средствами.

Лабораторное исследование – следующий этап диагностики пациента. Если врач заподозрит НАО, то лабораторные анализы могут надежно подтвердить или исключить диагноз С1-INH-дефицитного НАО. При этом, НАО с нормальным С1-INH остается более сложным для верификации.

Для подтверждения диагноза НАО необходимо исследовать уровни С4 компонента системы комплемента и определить уровень и функциональную активность С1-INH. У большинства пациентов с НАО из-за дефицита С1-INH постоянно наблюдается низкий уровень антигенного С4 компонента.

Следует отметить, что во время острого приступа ангионевротического отека практически все пациенты с НАО имеют низкие уровни С4 компонента.

Имеются данные, согласно которым измерение уровня С4 компонента у бессимптомных пациентов традиционно считается экономически эффективным скрининговым тестом для исключения НАО, хотя в 10% случаев уровень С4 компонента может быть в пределах нормальных значений.

Таким образом, всем пациентам с подозрением на НАО необходимо проводить определение уровня С4 компонента комплемента. Пациенты с низким уровнем С4 компонента должны проходить дальнейшее обследование для определения концентрации и функциональной активности С1-INH. При этом, нужно учитывать, что нормальный или высокий уровень С4 компонента не рекомендуется использовать, как критерий для исключения диагноза НАО. И такие пациенты нуждаются в дальнейшем наблюдении и дообследовании, возможно, в остром периоде заболевания.

Проведенные ранее исследования продемонстрировали высокую специфичность (98%) для постановки диагноза НАО одновременное снижение уровня С4 компонента с низкой

функцией C1-INH, что позволяет использовать сочетание данных лабораторных методов диагностики для подтверждения диагноза.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И СКРИНИНГ ЧЛЕНОВ СЕМЬИ

Хотя НАО - это генетическое заболевание, вызванное мутацией, обычно затрагивающей ген SERPING1 (НАО-1/2) или фактор XII (НАО-FXII), генетическое тестирование может быть дорогостоящим, длительным и редко необходимым. К тому же результат теста не может быть использован для исключения диагноза, поскольку НАО является высоко гетерогенным генетическим заболеванием, и возможны новые мутации, которые ранее не были идентифицированы.

Аналогичным образом, положительный результат теста может соответствовать диагнозу, но не может предсказать историю развития заболевания, потому что одни и те же генотипы могут иметь различные клинические проявления.

Однако генетическое тестирование может быть полезным для пациентов в возрасте до 1 года, когда уровни C1-INH в плазме могут быть ложно низкими и отличать их от приобретенного дефицита C1-INH в более позднем возрасте.

Не диагностированные пациенты с НАО имеют повышенный риск смерти от удушья по сравнению с диагностированными лицами.

Поэтому, учитывая, что все типы НАО являются аутосомно-доминантными, тестирование всех членов семьи, являющихся кровными родственниками, настоятельно рекомендуется.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение приступов ангионевротического отека крайне важно для снижения заболеваемости и смертности.

Раннее выявление и лечение приступа более эффективны, поскольку они позволяют меньшему количеству жидкости проникать в интерстиций, что обеспечивает более быстрое выздоровление.

Существует несколько лекарственных препаратов для лечения острых эпизодов ангионевротического отека. Полученный из плазмы C1-INH (торговое название Беринерт (Berinert) или Синрайз (Cinryze), Экаллантид (торговое название Калбитор (Kalbitor), Икатибант (торговое название Фиразир (Firazyr)) и рекомбинантный человеческий C1-INH (торговое название Руконест (Ruconest)) - четыре препарата, которые, как было показано, безопасны и эффективны при лечении приступов НАО.

Производный из плазмы C1-INH и рекомбинантный C1-INH функционируют путем замены дефицитного или дисфункционального C1-INH.

Препарат Экаллантид ингибирует калликреин плазмы, а Икатибант является антагонистом V2-рецепторов брадикинина, и способен нивелировать эффекты брадикинина.

В случае отсутствия, указанных выше лекарственных препаратов, при лечении НАО возможно использование свежезамороженной плазмы (СЗП), которая содержит C1-

INH и, как было показано, эффективна при острых приступах НАО, но, в тоже время в ряде работ было показано, что ее использование может привести к обострению приступа.

В настоящее время нет контролируемых исследований, подтверждающих эффективность СЗП; поэтому одобренные препараты, описанные выше, должны быть препаратами выбора при острых эпизодах.

Симптоматическое лечение следует рассматривать в дополнение к терапии основной терапии. Боль в животе от умеренной до тяжелой, как правило, требует применения анальгетиков, часто в форме наркотических анальгетиков. Кроме того, по показаниям используются противорвотные средства, проводится интенсивная инфузионная терапия.

Больные с удушьем требуют госпитализации для наблюдения, в случае возможной потребности в интубации или трахеотомии.

Эксперты, занимающиеся лечением пациентов с НАО во время беременности рекомендуют применять получаемый из плазмы С1-INH, в качестве предпочтительного лечения острых приступов. Андрогены противопоказаны при беременности. В настоящее время экалантин или икатибант не рекомендованы для лечения острых атак во время беременности.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Долгосрочная профилактика должна рассматриваться у пациентов с НАО, которые часто подвергаются рецидивам заболевания, несмотря на оптимальный доступ к терапии по требованию и усилиям по предотвращению триггеров.

В качестве средств, используемых для долговременной профилактики, применяются андрогены (т.е. даназол), антифибринолитики (например, аминокaproновая кислота или транексамовая кислота) и С1-INH. Антифибринолитики продемонстрировали ограниченную эффективность, и некоторые согласованные рекомендации не рекомендуют их для долгосрочной профилактики или терапии по требованию.

В последнее время было замечено улучшение результатов у пациентов, которые прекратили долгосрочную профилактику даназолом или транексамовой кислотой в пользу лечения по требованию концентратом С1-INH или икатибантом.

В своей работе врач любой специальности может столкнуться с данной нозологией, что обязывает всех докторов иметь представление о АО и НАО.

В заключении хотелось бы отметить, что пациенты с диагнозом НАО сегодня не излечимы, несмотря на достижения современной медицины. Однако жизнь таких пациентов напрямую зависит от компетентности докторов, а также полноценности сбора анамнеза, прицельной диагностики и своевременно начатого лечения. В таком случае, возможно достижение положительной динамики в течение заболевания. В связи с этим, целью лечения является не только правильно подобранная терапия, но и высокая комплаентность пациента, понимание тяжести своего состояния и ответственности не только врача, но и самого пациента в поддержании и контроле его состояния здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. М.: Миклош 2009; 432.
2. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АНГИОТЕДМОЙ. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Москва, 2013
3. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник / Р. М. Хаитов. -3-е изд., перераб. и доп. -М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Аллергология и иммунология : нац. рук. / гл. ред. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. -М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. -656 с : ил. -(Национальные руководства).
5. Аллергология и иммунология : нац. рук. / гл. ред. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. -М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. -656 с : ил. -(Национальные руководства).
6. Крапивница и ангиотедем: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. М.: Фармус Принт Медиа 2007; 127.
7. Bygum A. Hereditary angioedema – consequences of a new treatment paradigm in Denmark. Acta Derm Venereol. 2014;94(4):436–441.
8. Craig TJ, Schneider LC, MacGinnitie AJ. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol. 2015;26(6):537–544.
9. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(4):801–808.
10. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363(6):513–522.
11. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363(6):532–541.
12. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(6):1491–1493.
13. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(2):308–320.
14. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010;363(6):532–541.
15. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. Allergy. 2012;67(12):1586–1593.
16. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359(10):1027–1036.

17. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):801–808.
18. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513–522.
19. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532–541.