

И. Е. Гурьянова, Е. А. Полякова, Ю. С. Жаранкова, М. В. Белевцев

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЁННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЁКА

*ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии», г. Минск*

Рецидивирующие ангионевротические отёки представляют собой важную клиническую проблему, актуальность которой обусловлена не только недостаточными сведениями о механизмах развития, но и серьёзным влиянием недуга на все стороны жизни пациентов, сложностями диагностики и лечения. Важно отличать врождённые ангионевротические отёки от приобретённых, т. к. механизмы развития и участвующих компонентов иммунной системы у них различаются, поэтому так же различаются и препараты, которые будут эффективными для купирования отёка. Врождённый ангионевротический отёк (ВАО) представляет собой редкое генетическое заболевание, в основе I и II типа лежат мутации в гене SERPING1, кодирующего C1-ингибитор. Тип I ВАО является количественным дефицитом C1-INH, тип II – функциональным дефицитом C1-INH. Структурные аномалии гена SERPING1 у пациентов с ВАО очень гетерогенны. По мировым данным уже выявлено 565 разнообразных причинно-значимых мутаций в гене SERPING1. Распространенность I и II типа ВАО в мире оценивается между 1:10 000 и 1:50 000 без расовых или половых различий. ВАО тип III встречается еще реже и, в отличие от типов I и II, не связан с уровнями C1-ингибитора. Мы проанализировали литературные источники и подсчитали, что по всему миру описано 112 семей с мутацией в гене FXII, 3 семьи с мутацией в гене ANGPT1, 21 семья с мутацией в гене PLG и предположительно 72 семьи с ВАО-неизвестный. Итого всего 208 семей во всём мире описано с ВАО тип III. На основании литературных данных и собственных наблюдений нами были определены критерии, состоящие из комплекса лабораторных тестов, клинических проявлений и истории отёков, которые помогут дифференцировать известные на данный момент семь типов брадикинин-зависимых отёков. Данная статья поможет врачам своевременно выставить правильный диагноз, определить дальнейшую тактику ведения пациента, подобрать адекватную терапию, предотвратить появление тяжелых ангионевротических отёков и тем самым снизить смертность. Пациентам с ВАО очень важно поставить точный диагноз как можно раньше. Риск смерти вследствие удушья во время отёка в области гортани у недодиагностированных пациентов может составить 30–40%. Улучшение диагностики ангионевротических отёков путём внедрения новых лабораторных тестов и повышения уровня образования врачей и пациентов, а также повышение осведомленности в обществе – наша главная цель при написании данной статьи.

Ключевые слова: ангионевротический отёк, врождённый ангионевротический отёк, брадикинин, хроническая крапивница, синдром системной капиллярной проницаемости.

***I. E. Guryanova, K. A. Paliakova, Y. S. Zharankova,
M. V. Belevtsev***

DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEREDITARY ANGIOEDEMA

Recurrent angioedema is a complex problem, the relevance of which depends not only on access to information. It is very important to distinguish hereditary angioedema from acquired, because they are different in development and immune mechanisms, therefore, the treatment that will be effective for the relief of edema also differ. Hereditary angioedema (HAE) due to C1-inhibitor deficiency (Type I) or dysfunction (Type II) is a rare genetic condition characterized by recurrent episodes of edema with an estimated frequency of Fbetween 1:10 000 and 1:50 000 in the global population without racial or gender differences. HAE Type III is even less common, and unlike Types I and II, does not appear to be connected with the levels of C1-inhibitor. Structural abnormalities of the SERPING1 in patients with C1-INH-HAE are very heterogeneous. According to the world data, 565 various mutations in the SERPING1 gene were identified. We analyzed publications

and calculated that 112 families with a mutation in the FXII gene, 3 families with a mutation in the ANGPT1 gene, 21 families with a mutation in the PLG gene, and presumably 72 families with HAE-unknown were described worldwide. Altogether 208 families worldwide were described with HAE type III. Based on literature data and our own observations, we identified criteria consisting of laboratory tests, clinical manifestations and a history of edema, which will help differentiate the currently known seven types of bradykinin-mediated edema. This article will help doctors to make the right diagnosis in a timely manner, determine further management tactics, select suitable therapy and treatment, prevent the occurrence of severe attacks, and thereby reduce mortality.

It is very important for patients with HAE to make an accurate diagnosis as soon as possible. The risk of death due to edema in the laryngeal region in non-diagnosed patients may be 30–40%. The aim of the study is improving the diagnosis of angioedema by introducing new laboratory tests and increasing the level of education of doctors and patients, as well as raising public awareness.

Key words: angioedema, hereditary angioedema, bradykinin, epical chronic urticaria, capillary leak syndrome.

Ангионевротический отёк – это состояние, характеризующееся локализованным отёком подкожной жировой клетчатки, слизистых оболочек и кожи, в основе которого лежит временное увеличение проницаемости сосудов, вызванное высвобождением вазоактивных медиаторов, таких как гистамин и брадикинин [40]. Ангионевротический отёк является конечным результатом множества патофизиологических процессов, приводящих к кратковременному, локализованному набуханию подкожного слоя кожи или подслизистого слоя дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта [33]. По своей природе большинство случаев ангионевротических отёков являются наследственными [31]. Согласно историческим данным, отёк Квинке впервые был описан в 1576 году Марселло Донати. Однако термин ангионевротический отёк был введен в 1882 году Генриком Квинке, имя которого данное состояние носит до сих пор [38].

В настоящее время принято считать, что ангионевротические отёки опосредуются либо гистамином, либо брадикинином [25]. Если у пациента были исключены гистамин-зависимые, аутоиммунные и инфекционные причины развития ангионевротического отёка, то ангионевротический отёк можно рассматривать как брадикинин-зависимый.

Уильям Ослер был первым, кто продемонстрировал наследственный случай ангионевротического отёка в 1888 году. В 1963 году Дональдсон и Эванс идентифицировали дефицит C1-INH, лежащий в основе болезни, описанной Ослером [18]. Девять лет спустя, Колдвелл и др. выявили ангионевротический отёк у пациента, у которого дефицит C1-INH был не наследственным, а приобретенным, и сопровождался лимфосаркомой. Численность пациентов с ангионевротическими отёками возросла после того, как в 1980 году появился препарат группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). При его применении у пациентов развивался ангионевротический отёк как побочный эффект [10]. В 2000 году Борк и др. описали тип врождённого ангионевротического отёка (BAO) без генетических дефектов в гене кодирующего C1-ингибитор, BAO тип III.

Ангионевротические отёки с неясной этиологией. В настоящее время различают 7 видов ангионевротических отёков с неясной этиологией: идиопатический гистаминергический приобретенный ангионевротический отёк (IH-AAE); идиопатический негистаминергический приобретенный ангионевротический отёк (InH-AAE); приобретенный ангионевротический отёк вызванный применением иАПФ (ACEi-AAE); приобретенный ангионевротический отёк со снижением количества C1-ингибитора (C1-INH-AAE); врождённый ангионевротический отёк с мутацией в гене SERPING1 (C1-INH-HAE); врождённый ангионевротический отёк с мутацией в гене FXII (FXII-HAE); врождённый ангионевротический отёк с мутацией в одном из генов, участвующих в каскаде взаимодействия брадикинин-зависимых отёков (U-HAE) [13].

Идиопатический гистаминергический приобретенный ангионевротический отёк (IH-AAE). Аллергическая природа отёков подтверждается при наличии причинно-следственной связи между появлением симптомов и воздействием специфического аллергена (пищевые, бытовые аллергены, лекарственные препараты, укусы насекомых, и т. д.), выявлении специфических IgE в сыворотке крови, положительные кожные аллерго-пробы. Если причину аллергии не удается установить, гистаминергический ангионевротический отёк определяется как идиопатический или спонтанный. При идиопатическом гистаминзависимом ангионевротическом отёке, пациенты реагируют на высокие дозы антигистаминных препаратов, которые применяются на ежедневной основе [11].

Для IH-AAE характерны следующие признаки: отёк быстро развивается в течение 6 часов; причинные факторы не определены; в истории болезни отсутствуют предпосылки для развития отёка; в основном отёки локализуются на лице; нет сведений в истории заболевания об отёках желудочно-кишечного тракта и слизистой оболочки гортани; возраст манифестации не характерен; отёки купируются приемом антигистаминных препаратов в максимальной терапевтической дозе (характерно длительное применение антигистаминных препаратов для профилактики);

пациенты обычно хорошо отвечают на кортикостероиды и адреналин при возникновении отёков; отсутствует отягощенный семейный анамнез; нет ассоциированных заболеваний.

Диагностика основана на исключении: причин связанных с аутоиммунным/ инфекционным заболеванием; дефицита C1-INH; мутации в гене F XII (9 экзон). Дополнительные лабораторных тестах: измерение триптазы тучных клеток сыворотки; аллергические кожные пробы или специфические IgE-антитела; ревматоидный фактор, антиядерные антитела, уровни C3/C4 и C1q антитела при подозрении на смешанное заболевание соединительной ткани или уртикарный васкулит.

INH-AAE является наиболее распространенной формой ангионевротического отёка. Некоторые из его клинических и патогенетических признаков сходны с идиопатической хронической крапивницей. Отличить эти заболевания позволяют клинические признаки, методы исключения по результатам лабораторных тестов [13].

Идиопатический негистаминергический приобретенный ангионевротический отёк (InH-AAE). Этот тип ангионевротического отёка по характеристикам и диагностике схож с INH-AAE, но рецидивы сохраняются при использовании в максимально терапевтической дозе антигистаминных препаратов и кортикостероидов. Только в нескольких работах описаны случаи InH-AAE [21, 34, 36, 39]. Пациенты с данным типом ангионевротического отёка продемонстрировали положительный ответ на применение транексамовой кислоты для профилактики. На данный момент механизмы возникновения данного типа отёков исследуются, и т. к. ещё мало доказательств о том, что именно брадикинин участвует в их формировании, принято использовать термин «негистаминзависимые».

Поскольку описано мало случаев с таким типом отёков, нельзя однозначно говорить о возрасте появления первых симптомов и о характерных признаках. В среднем начало отёков приходится на 36–42 года. Почти все пациенты сообщали об отёках на лице; абдоминальные симптомы присутствовали <30%, а верхние дыхательные пути были вовлечены в 26–35% случаев. Средняя продолжительность симптомов была менее 48 ч, а частота рецидивов оставалась высокой.

При подозрении на InH-AAE у пациента в первую очередь необходимо оценить терапевтический эффект от антигистаминных препаратов второго поколения (азеластин, биластин, цетиризин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, мизоластин и рупатадин) в рекомендованных дозах. Затем увеличить до четырех доз в день. Если данная профилактика не оказывает положительного терапевтического эффекта, можно говорить о InH-AAE [13]. Убедительных данных, доказывающих эффективность от лечения транексамовой кислотой и/или кортикостероидами, нет, в некоторых исследованиях указыва-

ется, что препараты блокаторы брадикининовых В₂-рецепторов могут облегчить симптомы отёков [14, 17, 32].

Приобретенный ангионевротический отёк вызванный применением лекарств ингибирующих АПФ (ACEi-AAE). Анализ больших когорт пациентов с гипертонической болезнью показал, что ангионевротический отёк возникает у <0,5% пациентов, принимающих препараты иАПФ. Клинические симптомы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, и в возрасте старше 65 лет. Время от начала терапии до развития ангионевротического отёка может сильно варьировать от нескольких часов до нескольких лет, но чаще возникает на ранних этапах терапии [27]. Отёки чаще локализуются на лице, губах, веках, языке. Могут вовлекаться шея и верхние дыхательные пути. Абдоминальные отёки отмечаются гораздо реже. В литературе описаны случаи смертельного исхода от отёка гортани [16].

Для предотвращения рецидивов ACEi-AAE, необходимо немедленно прекратить применение препаратов иАПФ. Удивительно, но прекращение применения иАПФ эффективно не на 100%. Долгосрочное наблюдение 111 пациентов с ACEi-AAE продемонстрировало, что после прекращения использования иАПФ, у 51 пациента (46%) возникали рецидивы ангионевротических отёков с частотой, которая была реже в 32 случаях и осталась без изменений в 18 случаях [4]. Предполагается, что такие пациенты имеют «скрытые» InH-AAE, активировавшиеся под действием иАПФ.

Препараты, применяемые для лечения ВАО из-за дефицита C1-INH, могут быть эффективными для купирования симптомов в ACEi-AAE [28].

Приобретенный ангионевротический отёк со снижением количества C1 ингибитора (C1-INH-AAE). Негеномный характер данного типа отёков подтверждается отсутствием мутации в гене SERPING1 и неотягощенным семейным анамнезом. Распространенность C1-INH-AAE в общей популяции оценивается около 1: 500 000 [12].

Исследования плазмы у пациентов с C1-INH-AAE показывают снижение уровня C1-INH и C4 более чем на 50% от нижней границы нормы. Лимфопролиферативные заболевания, которые часто встречаются у этих пациентов, могут напрямую способствовать потреблению C1-INH. C1-INH-AAE может быть вызван аутоантителами, нейтрализующими функцию C1-INH. Большинство пациентов с C1-INH-AAE имеет низкий уровень C1q. Также возможно наличие системной красной волчанки при C1-INH-AAE. Однако в 20 из 180 случаев, о которых сообщалось в литературе, не было основного заболевания, которое сопутствовало C1-INH-AAE [13].

Для C1-INH-AAE характерны следующие признаки: возраст манифестации около 40 лет у 94% пациентов; отсутствует отягощенный семейный анамнез; отёки преимущественно локализуются на лице, языке, также

могут вовлекаться язычок и верхние дыхательные пути, в целом возможны любые локализации; отёки ЖКТ менее распространены у пациентов с C1-INH-AAE по сравнению с пациентами с C1-INH-HAE [12].

Лечение сопутствующего заболевания, при его наличии, может способствовать купированию ангионевротических отёков. Профилактику рецидивов ангионевротических отёков проводят препаратами, применяемыми для лечения БАО [13]. Существует несколько сообщений о применении C1-INH в качестве профилактической терапии, но есть пациенты, которые не имеют положительного терапевтического эффекта на фоне данной терапии [7]. Сообщается, что в некоторых случаях было эффективно применение блокаторов брадикининовых V_2 -рецепторов и подкожное введение ингибитора калликреина. Транексамовая кислота, как правило, более эффективна в C1-INH-AAE, чем при наследственных формах, и эксперты рекомендуют её как препарат для профилактики приступов при C1-INH-AAE [13].

Врождённый ангионевротический отёк. Врождённый ангионевротический отёк представляет собой генетическое заболевание, в основе которого чаще всего лежит мутация в гене SERPING1, кодирующего C1-ингибитор. Тип I БАО является количественным дефицитом C1-INH, тип II – функциональным дефицитом C1-INH. С 2000 года была идентифицирована новая форма БАО с нормальным C1-INH, которая имеет сходный клинический фенотип с C1-INH-HAE [31], БАО тип III.

Впервые врождённый ангионевротический отёк может развиваться внезапно и в любом возрасте. У большинства пациентов дебют заболевания возникает в возрасте от 4–11 лет до 20 лет. Индукторами данного состояния могут являться психо-эмоциональный стресс, хирургические вмешательства (в том числе стоматологические манипуляции), некоторые продукты питания, прием лекарственных препаратов определенных групп и др. Отёки ЖКТ часто имитируют острые состояний брюшной полости, что приводит к необоснованным оперативным вмешательствам. При абдоминальных отёках возможно наличие сопутствующих симптомов: вздутие живота, спазмы в животе, тошнота, рвота, диарея.

Распространенность I и II типа наследственного ангионевротического отёка в мире оценивается между 1:10 000 и 1:50 000. Для БАО характерны как асимметричность отёков, так и вовлечение сразу же нескольких локализаций.

Врождённый ангионевротический отёк с мутацией в гене SERPING1 (C1-INH-HAE). C1-INH-HAE обусловлен мутациями в одном из двух аллелей гена SERPING1, только несколько гомозиготных мутаций были описаны в литературе, главным образом у пациентов, рождённых от брака между кровными родственниками [3, 5, 30]. Структурные аномалии

гена SERPING1 у пациентов с C1-INH-HAE очень гетерогенны.

BAO 1-го типа (85%) характеризуется количественным дефицитом C1-ингибитора и C4 компонента системы комплемента более чем на 50% от нижней границы нормы и связан с мутациями в гене SERPING1, кодирующего C1-ингибитор, с аутосомно-доминантным типом наследования (на 2018 год описано уже 565 мутаций). При 2-м типе БАО (~15%) отёки обусловлены функциональной недостаточностью C1-ингибитора, хотя его вырабатывается в достаточном количестве. К данному дефекту также приводят мутации в гене SERPING1. БАО 2-го типа характеризуется снижением количества C4 более чем на 50% от нижней границы нормы при нормальном или повышенном количестве C1-ингибитора. Нефункциональный ингибитор не расходуется и накапливается в сыворотке крови.

Приблизительно 25% всех мутаций в гене SERPING1 являются мутациями *de novo*, поэтому семейный анамнез может быть не отягощен. Когда мутация была выявлена, необходимо определить ее носительство у симптомных родственников и всех сиблингов, даже без клинической манифестации ангионевротических отёков.

Рецидивирующие отёки имеют различную локализацию: лицо, шея, туловище, конечности, слизистые оболочки верхних отделов дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Отёки обычно продолжаются в течение 2–5 дней. Клиническая экспрессия сильно различается среди пациентов, от практически бессимптомного течения заболевания до атак угрожающих жизни [13]. У пациентов с C1-INH-HAE обычно не расходуется C1-ингибитор и редко встречается снижение уровней C1q в плазме, а функциональная активность C1-ингибитора наоборот будет снижена.

Лечение пациентов с C1-INH-HAE направлено на то, чтобы снизить количество рецидивов и избежать отёков угрожающих жизни. После постановки диагноза C1-INH-HAE всем пациентам рекомендовано иметь в быстрой доступности препарат, который доказано подходит для купирования их приступа [29].

Существуют достоверные данные о том, что гомоили гетерозиготное состояние интронной замены в гене FXII может предсказать степень тяжести большинства отёков для пациента, а наличие одной непатогенной замены в гене KLKB1 приводит к отсрочке первых проявлений заболевания для пациентов с БАО первого типа [23].

Врождённый ангионевротический отёк третьего типа (nC1-INH-HAE). БАО 3-го типа характеризуется тем, что концентрация C1-ингибитора и C4 в плазме крови остается в пределах нормы. Для данного типа БАО характерно наличие отягощенного семейного анамнеза. Первые симптомы как правило возникают в возрасте 20–30 лет.

Тип III ВАО имеет сходный клинический фенотип с C1-INH-НАЕ: рецидивирующие отёки поверхностных слоёв кожи, приступы болей в животе, опухание языка, отёки верхних дыхательных путей. Крапивница не встречается ни в одном из случаев атак. Обычно отёки длятся 2–5 дней, они затрагивают главным образом конечности и лицо [13]. В комплексном исследовании было проанализировано 138 пациентов с U-НАЕ и FXII-НАЕ из 43 неродственных семей. Среди них отёки распределились следующим образом: кожа (92,8%), язык (53,6%), абдоминальные атаки (50%), гортань (25,4%), остеоартрит (21,7%), другие органы (3,6%). У многих женщин клинические симптомы были вызваны приемом оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапией или беременностью [6].

Диагностика основана исключительно на клинических проявлениях заболевания. Для постановки диагноза необходимо, чтобы у пациентов были вышеупомянутые клинические симптомы, наличие одного или нескольких членов семьи с такими же симптомами, исключение хронической крапивницы, нормальная активность и количество белка C1-INH в плазме.

Пациенты с U-НАЕ / FXII-НАЕ не имеют положительного терапевтического эффекта на фоне приема кортикостероидов и/или антигистаминных препаратов в максимальной терапевтической дозе. Исходя из предполагаемой патофизиологии, есть несколько возможных вариантов лечения доступных для U-НАЕ/FXII-НАЕ. Это препараты, содержащие C1-INH, прогестерон, даназол и транексамовую кислоту [33].

Врождённый ангионевротический отёк с мутацией в гене FXII (FXII-НАЕ). Данный тип ВАО связан с конкретными мутациями в гене фактора коагуляции FXII. Среди всех случаев ангионевротических отёков с третьим типом ВАО, на FXII-НАЕ приходится до 25–30% случаев. Первые проявления заболевания для FXII опосредованных отёков в среднем возникают в возрасте 20,3 лет.

Наиболее частые мутации, которые встречаются у большинства пациентов, это с.983C> A//G, р.Thr309Lys//Arg соответственно. Также в литературе встречается описание дупликации 18–б.п. (с.892_909dup) и делеции 72–б.п. (с.971_1018 + 24del72). Эти генетические изменения не приводят к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона, и каталитический домен FXII остается неизменным. FXII-НАЕ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, имеет очень низкую пенетрантность, особенно у мужчин. Мутации в основном встречаются в гетерозиготном состоянии. Однако была опубликована работа о двух независимых бразильских семьях с гомозиготной мутацией р.Thr309Lys. Мутации р.Thr309Lys и р.Thr309Arg были изучены на мышинных моделях *in vivo* и *in vitro* и было доказано, что эти мутации повышают восприимчивость аутоактивации профермента FXII, что приводит к чрезмерной активации и образования брадикинина через кинин-

калликреиновую систему и приводят к ускоренной активации FXII плазмином. То, что данные активации не полностью регулируются C1-INH, возможно объясняет, почему врождённые ангионевротические отёки возникают у пациентов с нормальным уровнем и C1-INH и его активностью [24].

Врождённый ангионевротический отёк с мутацией в одном из генов, участвующих в каскаде взаимодействий формирования брадикинин-зависимых отёков (U-НАЕ). Среди всех случаев ангионевротических отёков с третьим типом ВАО, на U-НАЕ приходится до 70–75% случаев. Описание пC1-INH-НАЕ привело к изучению новой области исследования генетической основы ВАО по отношению к рецепторам брадикинина и ферментам, которые действуют на фибринолиз и систему комплемента [33].

Первые проявления заболевания для U-НАЕ возникают в среднем в возрасте 29,6 лет. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 1:6,3. Прием оральных контрацептивов и беременность в меньшей степени оказывают влияние на развитие отёков, чем для FXII-НАЕ [8].

На данный момент все еще ведутся исследования по поиску мутаций в генах-кандидатах. Уже есть публикации о полиморфизмах в генах ANGPT1 и PLG, которые, вероятно, приводят к формированию ангионевротических отёков U-НАЕ. Некоторые страны добавили в свои классификации ВАО типа III ANGPT1 и PLG опосредованные формы как самостоятельные, хотя споры о достоверности, что именно найденные полиморфизмы ведут к возникновению отёков, еще ведутся.

Нами были сформулированы лабораторные критерии для диагностики ангионевротических отёков неясной этиологии на основании литературных данных и собственных наблюдений (таблица).

Протокол оказания первой медицинской помощи и профилактики врождённых ангионевротических отёков в Республике Беларусь. Терапия врожденного ангионевротического отёка имеет два направления: первое – собственно лечение самого отёка в случае его возникновения, второе – профилактическая терапия, с целью предотвращения рецидивов или развития отёка во время проведения медицинских манипуляций. При своевременной заместительной терапии прогноз благоприятный. До появления современных подходов к лечению ВАО, смертность при этом заболевании достигала 30% [15].

При установленном диагнозе ВАО не рекомендуется: применение системных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов; назначение андрогенов беременным женщинам, кормящим, детям, больным раком предстательной железы; назначение антифибринолитических препаратов пациентам с гиперкоагуляцией и склонностью к тромбозам; запрещено использовать препараты, содержащие эстрогены и ингибиторы АПФ.

Таблица. Лабораторные критерии для дифференциальной диагностики

Тест Тип АО	C4	C1	C1q	Антитела-C1-INH	Western Blotting HWMK	C1 функц. тест	Начало первых симптомов (лет)	Семейная история
НАЕ I	↓	↓	=*	Нет	↓	↓	4–11	Да, за исключением de novo
НАЕ II	↓	=, ↑	=*	Не назначается	↓	↓	4–11	Да, за исключением de novo
НАЕ III	=	=	=	=	=	=	20,3–29,6	Да
ACEi-AAE	=	=	=	Не назначается	Не назначается	=	От 65	Нет
IN-AAE	=	=	=	=	=	=	От 12	Нет
InH-AAE	=	=	=	=	=	=	36–42**	Нет
C1-INH-AAE	↓	↓	↓	Есть***	↓	↓	От 40	Нет

* иногда может быть немного снижен;

** первые симптомы могут появляться и раньше;

*** в 20% случаев возможен нормальный C1-INH-антиген.

В терапии ВАО применяются следующие группы препаратов: концентрат ингибитора C1; ингибиторы брадикинина; андрогены; свежезамороженная плазма (СЗП); антифибринолитики (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота). В случае острого приступа ВАО антигистаминные средства, кортикостероиды, даназол или транексамовая кислота не эффективны или же недостаточно эффективны [37].

Первые признаки воздействия концентрата C1-ингибитора проявляются примерно через 30–60 минут после инъекции. В случае отсутствия вышеуказанных препаратов на момент лечения приступа применяют свежезамороженную плазму, которая содержит C1-ингибитор из расчета 10–15 мл/кг/сут. Для купирования приступа ВАО также возможно применение 5% раствора ε-аминокапроновой кислоты, оказывающей антифибринолитическое действие. При выраженном болевом синдроме у пациентов с абдоминальными отеками необходимо проводить адекватное обезболивание. При развитии отека гортани наряду с перечисленными препаратами используют адреналин (0,1% 0,3–0,5 мл подкожно в разные участки тела с интервалом 15–20 мин), иногда диуретики (лазикс 40–80 мг). При неэффективности этих мероприятий показана трахеостомия или коникотомия [15].

Некоторые заболевания, симптомы которых часто путают с брадикинин-зависимыми отеками. Тучные клетки играют решающую роль в развитии крапивницы и во многих случаях ангионевротического отека. Большинство отеков, опосредованных тучными клетками, контролируются использованием антигистаминных препаратов и/или кортикостероидов [1]. Отеки часто протекают как часть крапивницы, которая характеризуется двумя симптомами: волдыри, при отеке поверхностных слоёв кожи, и ангионевротический отек, при отеке глубоких слоёв кожи [40]. Важно помнить, что характерной чертой брадикинин-зависимых отеков является отсутствие крапивницы.

Синдром системной капиллярной проницаемости. Это редкое тяжелое системное заболевание, при котором плазма крови выходит из кровеносных сосудов

в серозные полости тела и мышц. Это может привести к опасному снижению артериального давления (гипотензии), гипоальбуминемии и снижению объема циркулирующей плазмы (гемоконцентрации) [2]. За один-два дня до начала атак часто предшествуют один или несколько неспецифических симптомов, которые могут включать: раздражительность, утомляемость, боль в животе, тошноту, головокружение, боль в мышцах, повышенную жажду, головную боль, неожиданное увеличение массы тела и отеки конечностей [26]. Средний возраст манифестации составляет 45 лет. Во многих случаях причина возникновения неизвестна. Описаны случаи возникновения синдрома после инфекций (верхних дыхательных путей), в перименструальном и послеродовом периодах, реже – после интенсивных физических нагрузок. Некоторые случаи повышения капиллярной проницаемости связаны с различными состояниями сердца, почек или печени [20].

Внезапная и глубокая капиллярная проницаемость вызывает резкое снижение уровня сывороточного альбумина (гипоальбуминемия) и резкое увеличение уровня гемоглобина и гематокрита, в то время как количество эритроцитов увеличиваться не будет; из-за потери жидкости, клетки крови начнут слипаться. Это сгущение является классическим признаком синдрома. В таких случаях, некоторым пациентам ошибочно ставится диагноз полицитемии.

Лечение как правило симптоматическое. Своевременный пероральный прием жидкостей, содержащих электролиты, может снизить остроту приступа [2]. Ежемесячные инфузии внутривенного иммуноглобулина могут помочь предотвратить будущие эпизоды [26].

Хроническая крапивница. Хроническая крапивница (ХК) – крапивница, возникающая каждый день в течение более чем 6 недель. Хроническая идиопатическая крапивница – наиболее частый тип ХК, включающий до 90% всех случаев ХК. Считается, что хроническая идиопатическая крапивница поражает от 0,6 до 1% населения [40]. В общей сложности у 40–50% пациентов с хронической идиопатической крапивницей встречаются эпизоды ангионевротиче-

ского отёка (в основном затрагивает веки, губы, язык) [35]. Зуд является наиболее частым симптомом при хронической крапивнице. Высыпания обычно описываются следующим образом: отечные, эритематозные папулы или бляшки с бледным центром и окружающей эритемой, бледно-красного цвета (в зависимости от цвета кожи), локализованные или генерализованные, круглой, овальной, кольцевидной, дугообразной, серповидной или генерализованной формы.

Для постановки диагноза часто используют лабораторные тесты: общий анализ крови с формулой (количество эозинофилов может повышаться у пациентов с паразитарными инфекциями); скорость оседания эритроцитов (может отмечаться ускоренное у лиц с уртикарным васкулитом); антитела к антиядерным антителам (ANA – используется при подозрении на уртикарный васкулит); гепатиты В/С титры и сывороточный криоглобулин (гепатит В и С могут быть связаны с криоглобулинемией, которая связана с некоторыми формами индуцированной холодом крапивницы и уртикарного васкулита); анализ системы комплемента: С3, С4 и С1-INH; оценка функции щитовидной железы и антитиреоидные микросомальные и пероксидазные титры: у пациентов с крапивницей, не реагирующей на антигистаминные препараты или стероиды, могут иметь повышенные титры [19].

Как и многие аутоиммунные заболевания, хроническая идиопатическая крапивница чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин (от 2:1 до 4:1). Множество аутоиммунных состояний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, целиакия, витилиго, пернициозная анемия, диабет 1 типа и др. могут иметь в своей клинической картине хроническую идиопатическую крапивницу. Хотя специфический механизм между развитием аутоиммунной патологии щитовидной железы и хронической крапивницей еще точно не установлен, принято считать, что обе болезни происходят из-за склонности пациента к развитию аутоиммунных реакций. Выдвинута гипотеза, что аутоиммунная патология щитовидной железы может усугублять течение крапивницы и ангионевротического отёка посредством активации системы комплемента [22].

Таким образом, рецидивирующие ангионевротические отёки представляют собой важную клиническую проблему, актуальность которой обусловлена не только недостаточными сведениями о механизмах развития, но и серьёзным влиянием недуга на все стороны жизни пациентов, сложностями диагностики и лечения.

Изучение патогенеза наследственных форм ангионевротических отёков на молекулярно-генетическом уровне позволит проводить не только дифференциальную диагностику, но и верифицировать ВАО на «досимптомной» стадии. Это поможет врачам своевременно выставить правильный диагноз, определить дальнейшую тактику ведения пациента, подобрать адекватную терапию, предотвратить появление тяжелых ангионевротических отёков и тем самым снизить смертность.

Первоначальная гипотеза о том, что врожденные ангионевротические отёки были исключительно моногенным заболеванием, в современном мире стала неактуальна. Растущее понимание патофизиологии ВАО вызвало поиск генетических изменений в других генах контактной системы и доказательства того, что в формировании отёков, их тяжести и начала первых симптомов вовлечены несколько генов. В случае пС1-INH-НЭЕ обнаружение генетических изменений имеет важное значение для точной диагностики, поскольку для данного типа ВАО нет биологических маркеров или четких клинических и лабораторных диагностических критериев.

Литература

1. Amar, S. M., Dreskin S. C. Urticaria. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2008, 35: 141–157.
2. Amoura, Z., Papo T., Ninet J., Hatron P. Y., Guillaumie J., Piette A. M., Blétry O., Dequiedt P., Talaszka A., Rondeau E., Dutel J. L., Wechsler B., Piette J. C. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment // *Am. J. Med.* 1997, 103: 514–519.
3. Bafunno, V., Divella C., Sessa F., Tiscia G. L., Castellano G., Gesualdo L. et al. De novo homozygous mutation of the C1-inhibitor gene in a patient with hereditary angioedema // *J. Allergy ClinImmunol.* 2013, 132:748–750.
4. Beltrami, L., Zanichelli A., Zingale L., Vacchini R., Carugo S., Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema // *J. Hypertens.* 2011, 29: 2273–2277.
5. Blanch, A., Roche O., Urrutia I., Gamboa P., Fontan G., Lopez-Trascasa M. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency // *J. Allergy ClinImmunol.* 2006, 118: 1330–1335.
6. Bork, K., Gul D., Hardt J., Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course // *Am J. Med.* 2007, 120: 987–992.
7. Bork, K., Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency // *J. Allergy ClinImmunol.* 1989, 83: 677–682.
8. Bork, K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015; 70: 1004–1012.
9. Bowen, T., Cicardi M., Farkas H., Bork K. et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 114: 629–637.
10. Byrd, J. B., Adam A., Brown N. J. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema // *Immunol. Allergy Clin. North Am* 2006, 26: 725–737.
11. Cicardi, M., Bergamaschini L., Zingale L. C., Gioffre D., Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema // *Am J. Med.* 1999, 106: 650–654.
12. Cicardi, M., Zanichelli A. The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema // *CurrMol Med.* 2010, 10: 354–360.
13. Cicardi, M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J. A., Bork K., Caballero T., Farkas H., Grumach A., Kaplan A. P., Riedl M. A., Triggiani M., Zanichelli A., Zuraw B. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014 May, 69(5): 602–16.
14. Colas, C., Montoiro R., Fraj J., Garces M., Cubero J. L., Caballero T. Nonhistaminergic idiopathic angioedema: clinical

response to icatibant // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012, 22: 520–521.

15. Craig, T., Aygören Parsun E., Bork K. [et al.]. WAO guideline for the management of hereditary angioedema // *World Allergy Organ J.* 2012 Dec, 5(12): 182–199.

16. Cupido, C., Rayner B. Life-threatening angio-oedema and death associated with the ACE inhibitor enalapril // *S Afr Med. J.* 2007, 97: 244–245.

17. Del Corso, I., Puxeddu I., Sardano E., Geraci S., Breggia M., Rocchi V. et al. Treatment of idiopathic nonhistaminergic angioedema with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012, 108: 460–461.

18. Donaldson, V. H., Evans R. R. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Sci* 1963, 31: 37–44.

19. Dreyfus, D. H., Schocket A. L., Milgrom H. Steroid-resistant chronic urticaria associated with anti-thyroid microsomal antibodies in a nine-year-old boy // *J. Pediatr.* 1996 Apr, 128(4): 576–8.

20. Druvey, K. M., Parikh S. M. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J AllergyClinImmunol.* December 22, 2016.

21. Farkas, H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert OpinPharmacother* 2013, 14: 571–586.

22. Fraser, K., Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity // *Skin Therapy Lett.* 2013, 18(7): 5–9.

23. Gianni, P. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2017, 174(3-4): 200–204.

24. Joseph, K., Tholanikunnel B. G., Wolf B. et al. Deficiency of plasminogen activator inhibitor 2 in plasma of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels // *J. Allergy ClinImmunol.* 2016, 137: 1822–1829.

25. Kaplan, A. P., Greaves M. W. Angioedema // *J. Am Acad. Dermatol.* 2005, 53(3): 373–388; quiz 389–392.

26. Kapoor, P., Greipp P., Schaefer E. W. [et al.]. Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease): The Mayo Clinic Experience. *MayoClinProc.* 2010 Oct, 85(10): 905–912.

27. Kostis, J. B., Kim H. J., Rusnak J., Casale T., Kaplan A., Corren J. et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril // *Arch Intern Med* 2005, 165: 1637–1642.

28. Lin, R. Y., Cannon A. G., Teitel A. D. Pattern of hospitalizations for angioedema in New York between 1990 and 2003 // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005, 95: 159–166.

29. Longhurst, H. J., Farkas H., Craig T., Aygören-Pursun E., Bethune C., Bjorkander J. et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma ClinImmunol* 2010, 6: 22.

30. Lopez-Lera, A., Favier B., de la Cruz R. M., Garrido S., Drouet C., Lopez-Trascasa M. A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation // *J. Allergy ClinImmunol.* 2010, 126: 1307–1310.

31. Madsen, F., Attermann J., Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema // *Acta Derm. Venereol.* 2012, 92: 449–581.

32. Montinaro, V., Loizzo G., Zito A., Castellano G., Gesualdo L. Successful treatment of a facial attack of angioedema with icatibant in a patient with idiopathic angioedema // *Am J. Emerg. Med.* 2013, 31: 1295.

33. Piñero-Saavedra, M., Teresa González-Quevedo T. J. The genetics of hereditary angioedema: A review. *Rare Dis Res Treat.* 2017, 2(4): 14–19.

34. Rye Rasmussen, E. H., Bindslev-Jensen C., Bygum A. Angioedema-assessment and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012, 132: 2391–2395.

35. Subothini, S. S., Aggarwal N. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a perplexing association. *Oxf Med Case Reports.* 2018 Feb; 2018, 2: 99.

36. Tedeschi, A., Asero R., Lorini M., Marzano A. V., Cugno M. Different rates of autoreactivity in patients with recurrent idiopathic angioedema associated or not with wheals // *J. Investig Allergol. ClinImmunol.* 2012, 22: 87–91.

37. Wahn, V., Aberer W. et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents a consensus on therapeutic strategies // *Eur. J. Pediatr.* 2012.

38. Wilkerson, R. G. [et al.]. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review // *Emergency Medicine Practice.* 2012, 14(11): 1–21.

39. Zingale, L. C., Beltrami L., Zanichelli A., Maggioni L., Pappalardo E., Cicardi B. et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey // *CMAJ* 2006, 175: 1065–1070.

40. Zuberbier, T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M. K., Gimenez-Arnau A. et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009, 64: 1417–1426.