

УДК 616.8-009.863-036.1-053.81-056.7(470.53-25)

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК У ПАЦИЕНТА 18 ЛЕТ

Т.А. Жадова¹, М.В. Заикина^{2}, А.В. Туев²*

¹Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница,

²Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия

HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA IN 18 YEAR-OLD PATIENT

T.A. Zhadova¹, M.V. Zaikina^{2}, A.V. Tuev²*

¹Perm Regional Clinical Hospital of Order "The Title of Honour",

²Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

Изолированные ангиоотеки являются сложной проблемой в клинической аллергологии, их распространенность изучена недостаточно. Наследственный ангиоотек встречается редко и составляет не более 2 % от всех случаев ангиоотечков, в общей популяции его наследственный характер выявляют с частотой 1:10 000–1:150 000 человек. Различают три формы заболевания: наследственный ангиоотек I типа, наследственный ангиоотек II типа и эстрогензависимые отеки (III типа). Первые две формы обусловлены генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом C1-ингибитора, при третьей форме его концентрация и функция не изменены. Наследственные ангиоотеки, к сожалению, сегодня не излечимы, несмотря на достижения современной медицины, однако в случае полноценного сбора анамнеза, прицельной диагностики и своевременно начатого лечения возможно достижение значительной положительной динамики в течении заболевания. В медицинской науке накоплен небольшой опыт по данной нозологии, что побудило нас осуществить публикацию о столь редком клиническом случае.

Ключевые слова. Ангиоотек, наследственный ангиоотек, комплемент, ингибитор C1-эстеразы.

The problem of isolated angioedemas is a difficult problem of clinical allergology, their prevalence needs further studies. Hereditary angioedema occurs rarely and makes not more than 2% of all angioedema cases, in the total population hereditary angioedema is detected with the rate of 1:10000-1:150000 persons. There are three forms of this disease: type I hereditary angioedema, type II hereditary angioedema and estrogen-dependent edemas (type III). The first two forms are conditioned by genetically deterministic absolute or relative deficit of C1-inhibitor, in the third form its concentration and function are not changed. Hereditary angioedemas, unfortunately, are incurable for today in spite of achievements of current medicine. However, in case of full anamnesis available, target diagnosis and timely onset of treatment it is possible to have a significant positive dynamics in the course of disease. In medical science there is a poor experience regarding this nosology that motivated us to publish a report on such a rare clinical case.

Key words. Angioedema, complement, C1-esterase inhibitor.

© Жадова Т.А., Заикина М.В., Туев А.В., 2016

e-mail: www.mariya_zaikina_mz@mail.ru

тел. 8 (342) 239 30 88

[Жадова Т.А. – кандидат медицинских наук, заведующая аллергологическим отделением стационара; Заикина М.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии; Туев А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии].

Изолированные ангиоотеки являются одной из самых сложных проблем в клинической аллергологии. Для врачей болезнь остается нозологией со сложным механизмом, с характерными быстро развивающимися urgentными состояниями, трудными для курации, а для больных – источником постоянной тревоги, причиной инвалидизации, а иногда, к сожалению, и смертности [3].

Ангиоотек (АО) – это результат локального повышения проницаемости подслизистых и подкожных капилляров и венул [3].

Наследственный ангиоотек (НАО) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся эпизодическим ангионевротическим отеком любой области тела [3, 5].

Распространенность АО изучена недостаточно. НАО встречается редко и составляет не более 2 % от всех случаев АО [4], в общей популяции НАО выявляют с частотой 1:10 000–1:150 000 человек [1]. Существуют три клинически идентичные типа НАО, определить которые можно лишь при исследовании компонентов комплемента в крови. Различают три формы заболевания: НАО I типа, НАО II типа и эстрогензависимые отеки (НАО III типа). Первые две формы обусловлены генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом C1-ингибитора, при третьей форме его концентрация и функция не изменены [2, 3, 5].

Обычно НАО дебютирует в первые 2 десятилетия жизни, чаще в пубертатный период. У многих пациентов заболевание остается нераспознанным на протяжении десятков лет; типичными ошибочными диагнозами являются аллергический или идиопатический АО и анафилаксия. Острые приступы НАО возникают спонтанно или под действием триггеров: травма, стресс, хирургические вмешательства, ОРВИ и другие. При этом 50 % случаев НАО провоцируются травмой и хирургическими вмешательствами, а 30–40 % – стрессом [6, 7]. Клиническая картина НАО характеризуется появлением плотных

безболезненных незудящих отеков, локализующихся на любых участках тела: верхних и нижних конечностях (руки, стопы, бедра), на лице (губы, веки), полости рта (язык, мягкое небо), туловище, гениталиях, а также подслизистом слое верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Для изолированных АО характерна медленная динамика симптомов: отеки достаточно медленно нарастают в течение 12–36 часов и исчезают в течение 2–5 дней, абдоминальные симптомы исчезают в течение 12–24 часов. Периодичность возникновения отеков может варьироваться от недель до месяцев и однократно в год. Обращает на себя внимание неэффективность глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов при купировании отеков.

В своей работе врач любой специальности должен владеть знаниями по теме АО и НАО. В медицинской науке накоплен небольшой опыт по данной нозологии, что побудило нас привести пример столь редко-го клинического случая.

Пациент Ш., 18 лет, поступил в аллергологическое отделение Пермской краевой клинической больницы 02.04.2015 г. с жалобами на периодически появляющиеся отеки губ, щек, подбородочной и подчелюстной областей, кистей рук; отеки плотные, бледные, не сопровождаются зудом и уртикариями. Из анамнеза известно, что впервые отеки появились на лице в 2008 г. (в возрасте 11 лет) после травмы, с тех пор неуклонно рецидивируют с частотой в среднем 1–2 раза в месяц. Отеки появляются спонтанно, локализируются на лице и в области кистей рук, проходят бесследно самостоятельно в течение 2–3 дней, не требуют врачебной помощи, эффект от приема антигистаминных препаратов отсутствует. Триггерами являются травмы, холод, острые респираторные заболевания, стрессы, в том числе экзамены и зачеты в школе. Боли в животе с 8 лет, 1–2 раза в год, расценивались как

кишечная колика, симптоматическая терапия – без существенного эффекта. С 2014 г. абдоминальные боли повторяются ежемесячно, не уменьшаются под действием лекарственных препаратов, проходят самостоятельно в течение 2–3 дней. В июле 2014 г. с клиникой острого живота пациент был госпитализирован в хирургический стационар по месту жительства, где ему была выполнена лапаротомия с аппендэктомией, при этом в ходе операции в брюшной полости были обнаружены лимфаденит местно и серозный выпот, удалено 2500–3000 мл жидкости и аппендикс без явных признаков воспаления. Проведено исследование асцитической жидкости и лимфатических узлов – данных о наличии злокачественного новообразования не получено. После операции клиника абдоминальных болей и отеки сохраняются, их характеристика не меняется.

Анамнез жизни: родился в Пермской области, рос и развивался соответственно возрасту. В настоящее время учится в средней общеобразовательной школе. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, лакунарная ангина, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит II степени, хронический гастродуоденит, *Helicobacter pylori* – негативный, аденоиды II степени, аденотомия (2002 г.), нижнесрединная лапаротомия с аппендэктомией (28.07.2014 г.). Не курит, алкоголь не употребляет. Гемотрансфузии не проводились. Аллергологический анамнез: контакт со всеми группами потенциальных экзоаллергенов в норме. Наследственность: АО лица после механических травм и боли в животе у отца. В настоящее время отец жив, контакт с семьей и сыном не поддерживает.

При поступлении в клинику сознание ясное, состояние удовлетворительное. Телосложение правильное, по нормостеническому типу. Рост – 172 см, масса тела – 77 кг. ИМТ – 25,0 кг/м². Питание повышенное. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, высыпаний нет. Отеков

и пастозности нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Мышечная и костная система без особенностей.

Сердечно-сосудистая система: верхушечный толчок в V межреберье. Границы относительной тупости сердца: правая – 0,5 см снаружи от правого края грудины в IV межреберье, левая – 1 см кнутри от левой ЛСКЛ в V межреберье, верхняя – по нижнему краю III ребра по парастернальной линии слева. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, ритм правильный, двучленный, шумов нет. ЧСС – 72 в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст.

Дыхательная система: дыхание через нос не затруднено. Грудная клетка по форме нормостеническая, симметричная. ЧДД – 17 в минуту. Голосовое дрожание проводится симметрично над всей поверхностью легких. При перкуссии ясный легочный звук над всей поверхностью легких. При аускультации дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипов нет.

Пищеварительная система: язык влажный, чистый, слизистая стенка зева физиологической окраски, миндалины неувеличенные, чистые. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, послеоперационный рубец по средней линии живота. Перкуторно над поверхностью брюшной полости определяется тимпанический звук. Пальпаторно живот ненапряженный, безболезненный. Печень – 10×9×9 см по Курлову. При пальпации нижний край печени заострен, гладкий, безболезненный. Верхняя граница селезеночной тупости – 9-е ребро по передней подмышечной линии; нижняя – 11-е ребро по средней подмышечной линии, длинник – 8 см, по Сали не пальпируется. Мочевыделительная, эндокринная и нервная системы без особенностей.

При обследовании в условиях аллергологического отделения: общий анализ крови – все показатели в пределах референтных значений, общий анализ мочи без изменений.

В биохимическом анализе крови выявлено небольшое увеличение трансаминазы АЛТ до 51,2 ЕД/л, другие показатели в пределах нормы. Иммуноглобулин Е общий – 16,1 МЕ/мл (норма 0,0–130,0). Антитела к гельминтам не выявлены, маркеры вирусных гепатитов не выявлены, антител к *Helicobacter pylori* также нет. По данным заключения ультразвукового исследования органов брюшной полости от апреля 2015 г. – увеличение левой доли печени, уплотнение стенок желчного пузыря, диффузные изменения в паренхиме печени (изменения по типу гепатита) и поджелудочной железы. ЭКГ-ритм синусный, правильный, с частотой 65 уд./мин. Рентгенография – патологии легких, средостения не выявлено.

Таким образом, у пациента были выделены ведущие клинические синдромы: синдром локальных отеков, болевой абдоминальный синдром. На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра и результатов лабораторных и инструментальных исследований сформулирован клинический диагноз: наследственный ангионевротический отек с локализацией на лице, кистях рук, стопах, органах брюшной полости.

Далее пациент был направлен в Институт иммунологии в г. Москве для более пристального обследования.

В период с 23.06.2015 по 10.07.2015 г. пациент находился на лечении в Государственном научном центре «Институт иммунологии» ФМБА России, отделение иммунопатологии. Цель – обследование, изучение показателей системы комплемента, верификация диагноза и подбор терапии. Общий и биохимический анализы крови, мочи, копрограмма – без особенностей. Иммунограмма – все показатели в пределах нормы. Вирусные заболевания печени, сифилис, ВИЧ-инфекция, глистные инвазии были исключены. Кожные скарификационные тесты с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами отрицательные, сенсibilизации не выявлено. Ультразвуковое исследование щитовидной железы – патоло-

гии не выявлено. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – диффузные изменения печени и поджелудочной железы. При обследовании в крови зафиксирован абсолютный дефицит ингибитора С1-эстеразы, что подтверждает диагноз. Комплемент, эстеразный ингибитор С1 (функциональный) – 7 % (норма 70–130). Комплемент, эстеразный ингибитор С1 (количественный) – 0,045 г/л (норма – 0,21–0,43). Клинический диагноз: дефект в системе комплемента (D84.1): наследственный ангионевротический отек I типа.

Следует подчеркнуть важность обследования близких родственников больного, так как лица с неустановленным диагнозом НАО в 35 % случаев подвержены риску смерти [3].

Показаниями для длительной профилактической терапии являются: более 1 тяжелого приступа в месяц или более 1 абдоминального приступа в год или отеки лица, шеи, а также частые периферические отеки. Данный вид лечения абсолютно показан нашему пациенту. Лечение аминокaproновой кислотой существенного эффекта не имело, отеки кистей рецидивировали. Для постоянного лечения назначен препарат из группы аттенуированных андрогенов – «Даназол», 200 мг, по 1 капсуле 1 раз в день. Прием начал сразу, с положительным эффектом, за 2 месяца однократно наблюдались незначительные отеки кистей рук, боли в животе ни разу не беспокоили. Пациенту был также рекомендован препарат «Икатибант» («Фиразир») – 30 мг, шприц-ручка – блокатор брадикининовых рецепторов 2-го типа, для купирования острых ситуаций и жизнеугрожающих отеков. Препарат получен, но показаний к его применению не было. Были даны подробные рекомендации по лечению в будущем, а также в случае развития острых ситуаций, при подготовке к оперативным вмешательствам, перед инвазивными методами исследования, экстракцией зубов.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ № 403 от 26.04.2012 г. «О по-

рядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности...» пациент должен быть обеспечен препаратами базисной терапии («Даназол», «Транексам» (или ε-аминокапроновая кислота) и препаратами для купирования острых состояний – «Фиразир» (шприц-ручка) № 2.

НАО, к сожалению, сегодня не излечимы несмотря на достижения современной медицины, однако в случае полноценного сбора анамнеза, прицельной диагностики и своевременно начатого лечения возможно достижение значительной положительной динамики в течении заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭО-ТАР-Медиа 2012; 640.
2. *Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю.* Острая и хроническая крапивница и ангиоотек: учебное пособие. М. 2003; 47.
3. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. М.: Миклош 2009; 432.
4. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. М.: Фармус Принт Медиа 2007; 127.
5. *Латышева Т.В., Латышева Е.А.* Наследственный ангиоотек: клинические рекомендации для врачей. Российский аллергологический журнал 2015; 4: 27–34.
6. *Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J.* Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 2006; 119: 267–274.
7. *Bork K., Barnstedt S.E., Koch P., Traupe H.* Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213–217.

Материал поступил в редакцию 10.10.2015