

Рецидивуючий ангіоневротичний набряк: сучасне розуміння та диференційна діагностика

Ангіоневротичний набряк (АНН) – це поліетіологічна патологія, яка характеризується набряком глибоких шарів шкіри, підшкірної або підслизової клітковини внаслідок збільшення проникності кровоносних судин та переходу плазми у міжклітинний простір. Локалізація набряку може бути різною: обличчя (повіки, губи), язик, кінцівки, статеві органи, шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи. В останньому випадку патологія є загрозливою для життя, адже ларингеальні напади, які призводять до асфіксії, є основною причиною смерті таких пацієнтів. Для клініцистів особливий інтерес становить рецидивуючий АНН, коли часті епізоди набряку чергуються із безсимптомними періодами.

Протягом останніх років уявлення про етіопатогенез рецидивуючого АНН суттєво змінилося. Так, нарешті вдалося спростувати тісний зв'язок АНН та алергії. Як результат, ефективність рутинної алергодіагностики, елімінаційної дієти та деяких методів лікування підпадає під сумнів. Розрізняють два види АНН: індукований медіаторами мастоцитів (анафілаксія, кропив'янка) та брадикінін-індукований (набутий та спадковий). В їх основі лежать абсолютно різні механізми, тому їх лікування потребує різних підходів. Проте в обох випадках основним інструментом лікаря є детальний збір анамнезу захворювання та спадкового анамнезу.



За підтримки фармацевтичної компанії «Такеда» відбувся вебінар «Рецидивуючий ангіоневротичний набряк: сучасне розуміння та диференційна діагностика», у рамках якого професор Маркус Магерль (відділення дерматології, венерології та алергології університетської клініки «Шаріте» у Берліні, Німеччина)

на основі власного досвіду та знань про патогенетичні механізми обґрунтував принципи диференційної діагностики рецидивуючого АНН.

Основним клінічним критерієм для встановлення діагнозу рецидивуючий АНН є періодичність виникнення епізодів раптового набряку, між якими є проміжки часу, коли пацієнт не має жодних скарг. Складність своєчасного встановлення діагнозу полягає в тому, що на момент звернення таких пацієнтів до лікаря вони мають здоровий вигляд. Саме тому ретельний збір анамнезу захворювання у хворих на рецидивуючий АНН має дуже велике значення.

АНН характеризується появою локального, асиметричного (рідко – двостороннього) щільного набряку, без зміни кольору над патологічним вогнищем (інколи виникає незначна гіперемія) з/без свербіжів. Деякі пацієнти відзначають поколювання, відчуття оніміння в зоні набряку. Симптоми АНН зникають самостійно протягом 72 годин без будь-яких залишкових явищ.

За патогенетичним механізмом АНН розрізняють індукований медіаторами мастоцитів та брадикінін-індукований.

АНН, індукований медіаторами тучних клітин

До цього типу АНН належать анафілаксія та кропив'янка (гостра/хронічна спонтанна, індукована кропив'янкою). Пацієнтам із уртикарним висипом та набряком, які можуть виникати як одночасно, так і в різні проміжки

часу, а також особам із ізолюваним уртикарним висипом чи АНН встановлюється діагноз кропив'янка. В основі цих станів лежить дегрануляція мастоцитів та вивільнення медіаторів запалення, зокрема гістаміну, котрий і спричиняє появу симптомів.

Якщо у випадку гострої кропив'янки труднощів із діагностикою та лікуванням захворювання не виникає, то хронічна кропив'янка, яка триває понад 6 тижнів, є актуальною медичною проблемою. Раніше вважалося, що причинами хронічної кропив'янки можуть бути стрес, інфекції, непереносимість деяких продуктів чи ліків. Багатьом пацієнтам встановлювали діагноз хронічна ідіопатична кропив'янка через те, що не вдалося ідентифікувати конкретну причину захворювання. Проте за останні роки накопичено багато нових знань, тому ця концепція вже застаріла та неактуальна.

Відомо, що у більшості пацієнтів в основі захворювання лежать аутоімунні або аутоалергічні процеси. У сироватці крові таких пацієнтів присутні анти-IgE-IgG. Зв'язування IgG з IgE на поверхні рецептора або безпосередній вплив IgG на Fcε-рецептори мастоцитів призводить до їх дегрануляції та вивільнення медіаторів запалення. Нещодавно стала відома аутоалергічна природа хронічної кропив'янки, що полягає у продукції аутоалергенспецифічних IgE проти власних клітин. Таким чином, стрес, інфекція, непереносимість продуктів харчування чи ліків є не причинами захворювання, а тригерами, які запускають аутоімунні чи аутоалергічні процеси.

Це відкриття внесло свої корективи в діагностику та лікування патології. Згідно з сучасними настановами, алгоритм діагностики хронічної кропив'янки включає загальний аналіз крові та визначення рівня C-реактивного білка (для виключення інших тяжких захворювань). Не рекомендоване рутинне призначення елімінаційної дієти, алергологічних тестів для пошуку конкретного чинника патології. Важливе значення також має контроль активності захворювання (за допомогою опитувальників у вигляді щоденника).

Брадикінін-індукований АНН

У просвіті судин, крім клітин крові та плазми, міститься група білків, об'єднаних у єдину кінінонову систему. Каскад реакцій, які відбуваються в результаті поступової активації цих протеїнів, призводить до утворення брадикініну – пептиду з дуже короткою тривалістю дії, який за кілька секунд розщеплюється за допомогою 5 ензимів, серед яких – ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ). Брадикінін впливає на судинну стінку шляхом зв'язування з брадикініновими рецепторами. Цей пептид у великій кількості постійно синтезується в людському організмі та бере участь у регуляції артеріального тиску, процесах запалення,

передачі больових сигналів тощо. Синтез брадикініну починається з активації фактору згортання крові XII (ф. XII), а далі відбувається каскад реакцій: активований ф. XII – прекалікреїн – калікреїн (водночас активує ф. XII) – кініноген – брадикінін – інактивовані метаболіти. Порушення функціонування кінінової системи призводить до розвитку патології (рис). Виділяють спадковий та набутий брадикінін-індукований АНН.

Набутий брадикінін-індукований АНН

Сьогодні частою причиною появи набутого брадикінін-індукованого АНН є застосування інгібіторів АПФ (іАПФ), котрі беруть участь в інактивації брадикініну. Це призводить до надлишку пептиду в крові, який підвищує проникність судинної стінки, через що відбувається перехід плазми з судинного русла у міжклітинний простір та розвивається місцевий набряк.

У більшості випадків АНН розвивається через 2 тижня після початку лікування іАПФ, проте існують випадки, коли патологія виникає через кілька років антигіпертензивної терапії, яку пацієнт раніше добре переносив. Типовими локалізаціями набряку, індукованого іАПФ, є обличчя (особливо губи та щоки), язик, м'яке піднебіння, увуля, горло, що робить цей стан небезпечним для життя.

Слід підкреслити, що іАПФ-індукований АНН – це не алергія на конкретний препарат, а побічний ефект усього фармакологічного класу в конкретного пацієнта.

Також виділяють набутий АНН внаслідок дефіциту C1-інгібітора, який зустрічається вкрай рідко і виникає здебільшого в осіб 50-70 років. Хворі мають такі ж клінічні прояви та лабораторні показники, що і пацієнти зі спадковим АНН I типу, проте спадковий анамнез у них не обтяжений.

Спадковий брадикінін-індукований АНН

Виділяють 3 типи спадкового брадикінін-індукованого АНН (табл.):

- I – пов'язаний із дефіцитом C1-інгібітора;
- II – пов'язаний із дефектом C1-інгібітора;
- III – з/без мутації в генах ф. XII, плазміногену, кініногену, ангіопоетину.

За різними даними, поширеність спадкового брадикінін-індукованого АНН становить від 1:10 тис. до 1:100 тис. За власними підрахунками, поширеність патології у Берліні складає 1:57 тис. У 90% хворих перші симптоми захворювання з'являються від народження і до 21-річного віку, маніфестація патології в старшому віці спостерігається рідко.

Спадковий брадикінін-індукований АНН – це аутосомно-домінантне захворювання (у 20% виникає внаслідок спонтанної мутації), пов'язане із понад 500 мутаціями гена C1-інгібітора, розташованого в 11-й хромосомі.

У здорових осіб C1-інгібітор пригнічує активований ф. XII та калікреїн, що забезпечує синтез малої кількості брадикініну. Відповідно при дефіциті чи зниженні функції C1-інгібітора втрачається контроль над калікреїн-кініновим каскадом, що супроводжується надлишковою продукцією брадикініну та появою типових клінічних проявів АНН.

На відміну від гістамін-індукованого АНН (кропив'янки), клінічні прояви спадкового АНН мають ряд особливостей, що ускладнює діагностику захворювання. Зокрема, при спадковому АНН майже в усіх пацієнтів розвивається набряк у черевній порожнині, зокрема кишечнику. Набряк стінки кишечнику може бути настільки сильним, що суттєво перекриває його просвіт аж до повної obturacii. У таких випадках клінічні прояви спадкового АНН нагадують «гострий живіт»: виникає нудота, блювання, порушення дефекації, різкий абдомінальний біль. Ці епізоди можуть тривати 2-5 днів. Нерідко через помилково встановлений діагноз гострий живіт таким пацієнтам проводять безпідставні хірургічні втручання.

При спадковому АНН може уражатися шкіра. На відміну від кропив'янки, яка характеризується появою типового уртикарного висипу (поодинокі або множинні пухирі різного розміру та форми, які трохи виступають над поверхнею шкіри та супроводжуються свербіжем), у хворих на спадковий АНН може виникати кільцевидна еритема, яка не виступає над поверхнею шкіри.

При кропив'янці немає продромального періоду, а АНН з'являється раптово без будь-яких передвісників. У хворих на спадковий АНН часто виявляють продромальні ознаки, такі як зміна настрою (сум, неспокій, дратівливість, загальна слабкість тощо) та висип у вигляді кільцевидної еритеми. Часто шкірні прояви спадкового АНН ідентифікуються лікарями як прояв алергії. Це призводить до призначення необґрунтованого лікування та відтермінованого встановлення правильного діагнозу.

Спадковий АНН може супроводжуватися так званим ларингеальним нападом, який становить небезпеку для життя пацієнта. Асфіксія внаслідок набряку гортані є основною причиною летального наслідку захворювання. Своєчасне встановлення діагнозу та призначення адекватного лікування суттєво знижує ризик смерті від дефіциту/порушення функції C1-інгібітора.

При обстеженні особи з підозрою на наявність спадкового АНН важливе значення має ретельний збір спадкового анамнезу. При виявленні у пацієнта хвороби необхідно обстежити усіх кровних родичів.

Що стосується спадкового АНН III типу з нормальним рівнем C1-інгібітора, сьогодні відома лише незначна частина мутацій генів, які можуть спричинити розвиток захворювання. Велика частина мутацій залишається «за висою» ідіопатичного спадкового АНН. АНН III типу є рідкісним захворюванням і має певні особливості (частіше хворіють жінки, є естроген-чутливим станом, достеменно невідомий вплив спадковості на розвиток хвороби). Найперше була відкрита мутація гена ф. XII, при якій спостерігалася інтенсивніша активація ф. XII, а отже, збільшена продукція брадикініну. Нещодавно була виявлена мутація гена плазміногену, яка супроводжується продукцією гіперреактивного білка та сприяє активації більшої кількості ф. XII. Механізм впливу мутації гена кініногену на розвиток АНН III типу до кінця не відомий. Причиною АНН III типу також може бути мутація гена ангіопоетину – білка, який у нормі пригнічує рецептори брадикініну. В осіб з мутацією цього гена синтезується ангіопоетин зі зниженою інгібуючою активністю до рецепторів.

Пацієнти з АНН III типу та нормальним рівнем C1-інгібітора мають схожі клінічні прояви, що і пацієнти з АНН I/II типів (частіше мають набряк язика, рідше – тканин у черевній порожнині, немає уртикарного висипу), а лікарські засоби не є тригерами захворювання. Діагноз встановлюється на основі клінічних симптомів, наявності мутацій генів або обтяженого сімейного анамнезу та факту резистентності до антигістамінних препаратів.

Професор Маркус Магерль продемонстрував багато власних спостережень та клінічних випадків різних варіантів АНН, а також відповідей на поширені запитання. Повна версія онлайн-вебінару доступна за посиланням http://medical-space.com.ua/immunology/educational-materials/vebinar_retsidivuyuchiy_anginonevrotichniy_nabryak/.

Таким чином, АНН – це патологія, яка потребує особливої настороженості лікарів та проведення ретельної диференційної діагностики. Оскільки на момент звернення пацієнти з рецидивуючим АНН не мають жодних скарг, анамнестичні дані дають змогу проаналізувати тривалість захворювання, періодичність епізодів, наявність схожих симптомів у інших членів сім'ї. Хворі без встановленого діагнозу мають високий ризик смерті, тому необхідно своєчасно розпізнати хворобу та призначити адекватне лікування.

Підготувала Ілона Цюпа

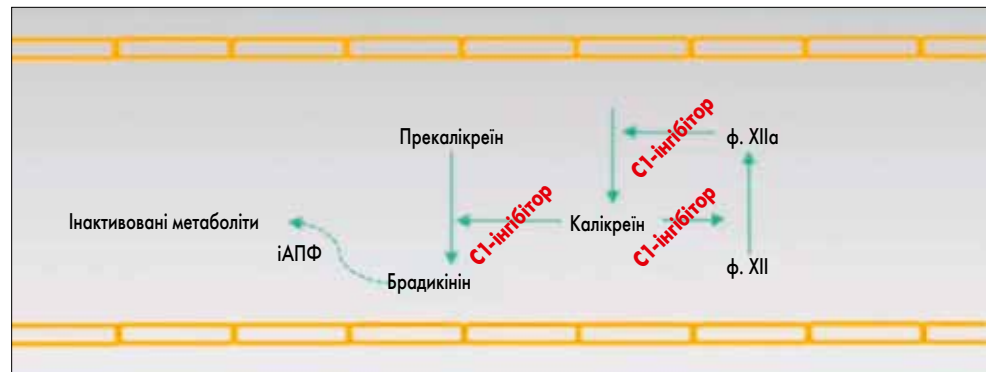


Рис. Патогенез брадикінін-індукованого АНН

Таблиця. Лабораторна діагностика спадкового АНН

	Рівень C1-інгібітора	Активність C1-інгібітора	C4
Спадковий АНН типу I	↓	↓	↓
Спадковий АНН типу II	Норма або ↓	↓	↓
Спадковий АНН типу III	Норма	Норма	Норма

НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД. Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору C1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору C1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора C1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років та старше) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).

Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку

- 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
- Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
- Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.

Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку

- Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.

Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури

- 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.

Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Противопоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органими класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), не часто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі (15°C – 25°C). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайєр Сервісез BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойєр 47, В – 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Посилання: 1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. Allergy. 2018. <https://doi.org/10.1111/all.13384>. Published online January 10, 2018. 2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.