

УДК: 616.8–009.86–056.7+612.017

А. С. Прилуцкий, Д. А. Лесниченко, К. Е. Ткаченко
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Случай наследственного ангионевротического отека II типа на фоне атопически измененной реактивности организма

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, ингибитор C1 компонента комплемента, функциональный дефицит, атопически измененная реактивность.

Наследственный ангионевротический отек (НАО) является редким заболеванием, встречающимся с частотой от 1:10 000 до 1:50 000 в общей популяции [1]. Имеются сведения, что данное аутосомно-доминантное заболевание регистрируется во всех расовых группах и не имеет гендерной зависимости [1]. Биохимической основой НАО является количественный либо функциональный дефицит ингибитора C1 компонента комплемента (C1-INH), на основании чего выделяют I и II типы заболевания. НАО II типа составляет до 15 % общей структуры НАО, характеризуется тяжестью клинических проявлений и достаточно высокой летальностью. Данный тип заболевания развивается вследствие мутаций, вовлекающих активный центр C1NH гена [12]. Вследствие этого синтезируется нормальное или даже повышенное количество функционально неактивного C1-INH.

В связи с достаточно редкой встречаемостью данной патологии и ограниченными возможностями диагностики функционального дефицита C1-INH приводим подробное описание клинико-лабораторных особенностей течения заболевания. Описанный случай НАО II типа несет особый интерес для клиницистов, так как представляет собой сочетание функционального дефицита C1-INH с атопически измененной реактивностью организма.

Материалы и методы исследования

Нами обследована женщина 33-летнего возраста. Собран детальный анамнез, проанализированы данные физикальных и лабораторных исследований за период 1,5 года. Количественное содержание ингибитора C1-эстеразы, а также его функциональную активность исследовали с помощью тест-систем фирмы Technoclone (США). Концентрацию C3, C4, C5 компонентов

комплемента в сыворотке крови устанавливали с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «УкрмедДон» (Донецк, Украина). Содержание в плазме крови иммуноглобулинов (IgG, -А, -М) определяли методом иммунодиффузии, уровни экспрессии дифференцированных антигенов мононуклеаров (CD3, CD4, CD8, CD20) – реакцией иммунофлюоресценции. Исследовали также фагоцитарную активность нейтрофилов латексом. Концентрации общего и специфических IgE определяли с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Укрмед-Дон» (Донецк, Украина). Исследовали уровни сенсибилизации организма к ряду пищевых (яблоко, киви, мандарин, картофель, морковь, томат, соя, курица, кролик, белок яйца, креветки, кальмар), пыльцевых (амброзия, подсолнечник) и бытовых (перо подушки) аллергенов. Уровни кортизола, ТТГ определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирм DBC и Mobind (США). Антитела класса IgG к тиреопероксидазе определяли при помощи тест-систем ООО «Укрмедсервис» (Донецк, Украина). Исследовали уровень СРБ и протромбиновое время. Клинические, биохимические исследования выполняли согласно утвержденным методикам.

Результаты и их обсуждение

Больная В. родилась первым ребенком в семье, росла и развивалась в соответствии с возрастными нормами. Прививки выполнялись согласно установленному графику, поствакцинальных осложнений не наблюдалось. Реакции с внутрикожным введением туберкулина – отрицательные. С 5–6 лет регистрируются аллергические реакции на цитрусовые и редкие, видимо не связанные с пищевой аллергией эпизоды уртикарной сыпи. Семейный анамнез отягощен по отцовской линии.

© А. С. Прилуцкий, Д. А. Лесниченко, К. Е. Ткаченко, 2012

Характеристика отдельных симптомов у больной В*					Таблица 1
Характеристика	Подкожные отеки	Сыпь	Висцеральные отеки	Острый отек ВДП	
Время начала (в годах)	13	21	22	32	
Периодичность	2–3 раза в год	1–2 раза в месяц	6–7 раз в год	1–2 раза в неделю	
Продолжительность эпизода	2–3 дня	2–3 недели, обновление элементов каждые 2–3 дня	3 сутки	До 1 суток	
Сопровождается	Зудом	–	–	–	–
	Болью	–	–	+++	–
	Дискомфортом	+	–	+	+++ в проекции гортани
	↑ t° тела	–	37,0–37,1 °С	–	–
	Депрессией	+	++	++	+++
Купируется	Антигистаминными средствами	–	+	–	–
	Глюкокортикостероидами	+	+	+	+
	Нестероидными противовоспалительными средствами	–	–	+	–
Локализация	Кисти, стопы, локти, колени	Воротниковая зона, туловище, конечности	Абдоминальная область	Гортань и др.	
Кожа	Натянутая, бледная	Уртикарии	–	–	
Возможное сочетание	+ сыпь + висцеральные отеки	+ кожные отеки + висцеральные отеки + отек ВДП	+ сыпь + кожные отеки	+ сыпь	
Примечание: * – приведенные характеристики отражают состояние больной на момент обращения в Центр клинической иммунологии, аллергологии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького.					

У отца на фоне психоэмоциональных стрессов регистрировались подкожные отеки, приступы абдоминальной боли, обморочные состояния. Впервые заболевание проявилось в возрасте 13 лет подкожным отеком правой кисти, с последующим вовлечением других участков тела. С течением времени произошло усугубление процесса с присоединением эпизодов острой абдоминальной боли и приступов обструкции верхних дыхательных путей (ВДП). Подробная характеристика клинических симптомов представлена в таблице 1.

Больная В. поступила в Центр клинической иммунологии, аллергологии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького в состоянии средней тяжести, сознание ясное, эмоциональный фон снижен. Температура тела – 37,0 °С, частота дыхания – 18 в минуту, пульс – 72 удара в минуту, артериальное давление – 100/70 мм рт.ст. (отмечает у себя склонность

к артериальной гипотензии). Женщина правильного телосложения, умеренного питания. Масса тела – 52 кг, рост – 160 см. Кожный покров покрыт уртикарной сыпью, особенно выраженной в воротниковой зоне (рисунок).

Рост волос и ногтей не нарушен. Периферические лимфоузлы не пальпируются. При пальпации щитовидная железа не увеличена, однородной консистенции. В легких аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца чистые, ритмичные. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические опражнения в норме (во время приступов абдоминальной боли отмечает послабление стула).

Лабораторное обследование: С1-ИНН определялся в плазме крови в количестве 22,3 г/дл с функциональной активностью, исследованной кинетически и



Рисунок. Уртикарная сыпь в воротниковой зоне

по конечной точке, равной нулю. Концентрации С3, С4, С5 компонентов комплемента в сыворотке крови находились в пределах допустимых норм и составляли 0,77 г/л, 0,31 г/л и 0,12 мг/л соответственно. Были исследованы уровни: IgA – 2,29 г/л; IgG – 13,76 г/л; IgM – 1,52 г/л. Обнаружено повышение уровня общего IgE – 302,9 нг/мл (норма 0–240 нг/мл). Также была выявлена сенсibilизация к ряду аллергенов: мандарины – 0,39 МЕ/мл, соя – 0,39 МЕ/мл, креветки – 0,42 МЕ/мл, амброзия – 0,44 МЕ/мл, подсолнечник – 0,38 МЕ/мл, перо подушки – 0,39 МЕ/мл (табл. 2).

Аллергены	Больная В.	Норма
Соя	0,39	< 0,35
Мандарины	0,39	< 0,35
Креветки	0,42	< 0,35
Перо подушки	0,39	< 0,35
Подсолнечник	0,38	< 0,35
Амброзия	0,44	< 0,35

Экспрессия ряда дифференцировочных антигенов мононуклеаров составила: CD3+ – $1,88 \times 10^9$ /л (65 %), CD4+ – $1,04 \times 10^9$ /л (36 %), CD8+ – $0,81 \times 10^9$ /л (28 %), CD20+ – $0,32 \times 10^9$ /л (11 %). Фагоцитарная активность нейтрофилов равнялась 50 % (индекс с NST – 1,4). При исследовании кортизола и ТТГ зарегистрированы нормальные концентрации гормонов (502,7 нмоль/л и 1,12 мкМЕ/мл соответственно). Обнаружены антитела к тиреопероксидазе – 6,26 Ед/мл. Протромбиновое время – нижняя граница нормы. СРБ – 0,84 мг/л. При ультразвуковом исследовании щитовидная железа не увеличена, нормальной экзогенности, однородной структуры. На рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений в легких и сердце не выявлено. Лечение проводилось ингибиторами протеолиза (аминокапроновая кислота) с назначением диеты, исключающей выявленные аллергены. Правильный подбор минимальной эффективной дозы и постоянный прием препарата позволили предупредить развитие подкожных отеков, острой абдоминальной боли и обструкцию ВДП. Эпизоды высыпаний приобрели стертый характер течения (2–3 дня с длительными светлыми промежутками) и ограниченную локализацию (воротниковая зона). Эмоциональный фон стабилизировался.

Таким образом, нами выявлена пациентка, симптомокомплекс заболевания которой обусловлен наличием

двух патогенетических механизмов. Функциональный дефицит C1-INH проявлялся сочетанием подкожного ангионевротического отека (неэритематозное, незудящее, безболезненное набухание собственно дермы и подкожно-жировой клетчатки), эпизодов выраженной абдоминальной боли, и острого отека ВДП. По данным литературы для эпизодов НАО не характерно сопровождение их уртикарной сыпью и общей температурной реакцией [5, 8]. Наличие высыпаний, повышение уровня общего IgE, а также отягощенного аллергоанамнеза позволило заподозрить наличие атопически измененной реактивности организма. Была лабораторно подтверждена IgE-зависимая сенсibilизация к ряду аллергенов. Наследственный ангионевротический отек у описанной больной В. имел достаточно типичное течение, с манифестацией заболевания в старшем школьном возрасте и прогрессированием тяжести с течением времени [12]. Характерно появление подкожного отека как первого признака НАО, последующее присоединение острой абдоминальной боли, а также возникновение эпизодов обструкции ВДП как наиболее позднего симптома [4, 6]. Проанализировав характер отеков, можно сказать, что такие особенности, как развитие их в течение 12–24 часов и фиксация до 3 суток, преимущественная локализация на конечностях и безболезненность на фоне выраженного болевого синдрома при абдоминальных отеках являлись классическими проявлениями НАО [5, 8, 11]. Важным диагностически значимым критерием, как указывается в литературе, явилось наличие у данной больной отягощенного семейного анамнеза [4]. Необходимо отметить, что большинство эпизодов инициировались типичными триггерами, такими как физическая нагрузка, гормональные перестройки организма (половое созревание, роды), психоэмоциональные стрессы [3, 9]. Патогенетически обоснованной можно считать склонность к гипотензии, обусловленной потерей жидкости, движением плазмы из просвета сосудов в мягкие ткани, и вазодилатацию [2, 10]. Также весьма характерно присоединение к основной клинике заболевания ряда неспецифических симптомов: перепады настроения, повышение утомляемости, тревожность, подавленность [12]. Диагноз НАО II типа был подтвержден лабораторно: функциональная активность C1-INH, определяемая кинетически и по конечной точке, равнялась нулю. Нельзя не отметить отсутствие закономерности между степенью снижения функциональной активности C1-INH и тяжестью клинических проявлений. Обращает на себя внимание нормальный уровень C4 компонента комплемента в плазме крови, который по данным литературы должен быть снижен в большинстве случаев [3, 13]. Данное обстоятельство объяснимо тем, что у больной В. уровень C4 компонента комплемента определялся вне обострения, в то время как ряд авторов указывает на необходимость его определения в острый период [7].

Выводы

1. НАО II типа был диагностирован лабораторно, подтверждаясь данными генеалогического анамнеза, клинически проявлялся типичными ангионевротическими

отеками, дебютирующими в школьный период периферическими, подкожными отеками с дальнейшей прогрессией патологического процесса, присоединением абдоминальной боли и эпизодов обструкции ВДП, а также ряда неспецифических симптомов: перепадов настроения, повышенной утомляемости, тревожности, страха смерти.

2. Выявленная IgE-зависимая сенсibilизация к ряду аллергенов (мандаринам, сое, креветкам, амброзии, подсолнечнику и перу подушки), повышение уровня общего IgE, рецидивирующая уртикарная сыпь, а также отягощенный аллергологический анамнез подтвердили наличие у пациентки атопически измененной реактивности организма.

3. Сведения по данной работе являются показательными относительно возможности сочетания НАО II типа с атопически измененной реактивностью организма и представляют прикладной интерес как для практики здравоохранения, так и для научно-исследовательской деятельности.

Литература

1. *Agostoni, A.* Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients [Text] / A. Agostoni, M. Cicardi // *Medicine*. – 1992. – Vol. 71. – P. 206–215.
2. *Bork, K.* Hypovolemic shock caused by ascites in hereditary angioedema [Text] / K. Bork // *Med. Klin.* – 1998. – Vol. 93. – P. 554.
3. *C1 Inhibitor* deficiency: consensus document [Text] / M. M. Gompels [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 139. – P. 379–394.
4. *Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema* [Text] / T. Bowen [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 629–637.
5. *Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: proceeding of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond* [Text] / A. Agostoni [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 51–131.
6. *Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema* [Text] / T. Bowen [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 100. – P. 30–40.
7. *Hereditary angioedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses* [Text] / E. W. Nielsen [et al.] // *J. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 239. – P. 119–130.
8. *Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course* [Text] / K. Bork [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 267–274.
9. *Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course* [Text] / K. Bork [et al.] // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. 987–992.
10. *Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock* [Text] / N. Cohen [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 16. – P. 237–239.
11. *Kaplan, A. P.* Angioedema [Text] / A. P. Kaplan, M. W. Greaves // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 373–388.
12. *Tosi, M.* Molecular genetics of C1 inhibitor [Text] / M. Tosi // *Immunobiology.* – 1998. – Vol. 199. – P. 358–365.
13. *Zuraw, B. L.* Clinical Practice: Hereditary angioedema [Text] / B. L. Zuraw // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1027.

**ВИПАДОК СПАДКОВОГО АНГІОНЕВРОТИЧНОГО
НАБРЯКУ II ТИПУ НА ФОНІ АТОПІЧНО ЗМІНЕНОЇ
РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ**

О. С. Прилуцький, Д. О. Лесніченко, К. Є. Ткаченко

Резюме. Наведений клінічний випадок у жінки 33 років є прикладом поєднання спадкового ангіоневротичного набряку II типу з атопічно зміненою реактивністю організму. Типові прояви спадкового ангіоневротичного набряку (підшкірний ангіоневротичний набряк, епізоди вираженого абдомінального болю та гострого набряку верхніх дихальних шляхів) зумовлювалися лабораторно-підтвердженим функціональним дефіцитом інгібітора C1-компонента компліменту. Атопічно змінена реактивність організму клінічно проявлялася уртикарною висипкою, а лабораторно була виявлена сенсibiлізація до ряду алергенів і підвищення рівня загального IgE. Крім того, у пацієнтки мав місце психоемоційний стрес.

Ключові слова: спадковий ангіоневротичний набряк, інгібітор C1 компонента компліменту, функціональний дефіцит, атопічно змінена реактивність.

**CASE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA TYPE II
WITH ATOPICALLY CHANGED ORGANISM REACTIVITY**

A. S. Prilutsky, D. A. Lesnichenko, K. Y. Tkachenko

Summary. The produced clinical case in a woman of 33 years old is an example of hereditary angioedema and atopically changed organism reactivity rare combination. The typical manifestations of the hereditary angioedema (subcutaneous angioedema, severe abdominal pain, or acute airway obstruction) were caused by laboratory-confirmed functional C1-inhibitor deficiency. Atopically changed organism reactivity was clinically revealed by the urticaria. Sensibilization for some allergens and IgE increased levels were laboratory found out. Besides that, the patient had mental stress.

Key words: hereditary angioedema, C1-inhibitor, functional deficiency, atopically changed organism reactivity.