

**НАСЛЕДСТВЕННЫЙ  
АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЁК:**  
клинические и иммуногенетические особенности

Гурьянова И.Е., Саливончик А.П., Белевцев М.В.

Минск 2021

**Наследственный ангионевротический отек: клинические и иммуногенетические особенности»**

учебно-методическое пособие для использования при реализации образовательных программ в системе дополнительного медицинского образования взрослых.

учебно-методическое пособие рассмотрено и рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» г. Минска «28» декабря 2020 года, протокол №12

учебно-методическое пособие рассмотрено и рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомеля «23» ноября 2020 года, протокол №14

учебно-методическое пособие рассмотрено и рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение», «22» марта 2021 года, протокол № 1

**авторский коллектив:**

Гурьянова Ирина Евгеньевна, старший научный сотрудник научного отдела Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск

Саливончик Андрей Павлович, к.б.н., заведующий отделением иммунопатологии и аллергологии Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель

Селевцев Михаил Владимирович, к.б.н., доцент, заместитель директора по научной работе Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск

**рецензенты:**

Слимович Наталья Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детской онкологии и гематологии Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

Сафранская Марина Михайловна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой иммунологии и экологической эпидемиологии «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова БГУ», г. Минск

Методическое пособие в справочной форме содержит важную информацию о брадикинин-опосредованных отеках.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей повышения квалификации из числа врачей-педиатров, врачей общей практики, врачей-аллергологов-иммунологов, врачей-гематологов, врачей лабораторной диагностики, клинических ординаторов и специалистов, работающих в области исследования наследственного ангионевротического отека (НАО) у детей и взрослых.

Учебный материал пособия резюмирует современные знания о распространенности, клинической характеристике и иммуногенетической диагностике НАО. В нем представлены расширенные элементы классификации, патогенеза и лечения пациентов с НАО.

**ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- Ig – иммуноглобулин (от англ. immunoglobulin)
- НАО – наследственный (врожденный) ангионевротический отёк
- П.О. – пара оснований
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- MLPA – мультиплексная проба-зависимая лигазная реакция (от англ. multiplex ligation-dependent probe amplification)
- EQT – техника подсчёта копий экзона (от англ. exon quantification technique)
- SERPIN1 – ген, кодирующий белок C1-ингибитора
- C1-INH – C1-ингибитор (от англ. C1-inhibitor)
- НАЕ – врождённый (наследственный) ангионевротический отёк (от англ. hereditary angioedema)
- C1-INH-HAE – НАО, вследствие дефицита C1-ингибитора (от англ. hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency)
- nC1-INH-HAE – НАО, не зависящий от C1-ингибитора (от англ. hereditary angioedema with normal C1INH levels and function)
- ПАО – приобретенный ангионевротический отёк
- FXII – ген, кодирующий белок фактора свёртывания крови XII
- PLG – ген, кодирующий белок плазминогена
- ANGPT1 – ген, кодирующий белок ангиопозтина-1
- KNG1 – ген, кодирующий белок кининогена
- U-HAE – НАО неизвестного происхождения (от англ. hereditary angioedema of unknown origin)
- FcεR1 – высокоаффинный рецептор иммуноглобулина E
- FPR – N-формил-пептидный рецепторы (от англ. formyl peptide receptor)
- TLR – толл-подобные рецепторы (от англ. toll-like receptor)
- ИН-ААЕ – идиопатический гистаминергический ПАО (от англ. idiopathic histaminergic acquired angioedema)
- ИнН-ААЕ – идиопатический негистаминергический ПАО (от англ. idiopathic nonhistaminergic acquired angioedema)
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ACEi-AAE – ПАО, вызванный применением иАПФ (от англ. acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors)
- C1-INH-AAE – ПАО со снижением количества C1-ингибитора (от англ. acquired angioedema due to C1INH deficiency)
- C3, C4, C5a, C1q – компоненты системы комплемента (от англ. complement components)
- TIE-2 – тирозин-протеинкиназный рецептор
- B2R – рецептор брадикинина B2 (от англ. bradykinin receptor B2)
- B1R – рецептор брадикинина B1 (от англ. bradykinin receptor B1)
- ВМК – высокомолекулярный кининоген
- FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (от англ. food and drug administration)
- VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (от англ. vascular endothelial growth factor)
- Ex vivo – проведение эксперимента в живой ткани, перенесённой из организма в искусственную внешнюю среду
- Кб – кюлобаза (от греч. chilioi — тысяча и англ. base — основание)
- In vivo – проведение эксперимента на (или внутри) живой ткани при живом организме
- PAI-1, PAI-2 – ингибиторы активатора плазминогена, 1 и 2 (от англ. plasminogen activator inhibitor 1 & 2)
- ЕС – Европейский союз
- США – Соединённые Штаты Америки

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
1 БРАДИКИНИН-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЕ ОТЁКИ .....	7
1.1 Классификация, общая характеристика и диагностика .....	7
2 БРАДИКИНИН-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ВРОЖДЁННЫЕ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЕ ОТЁКИ (НАО) .....	9
2.1 Классификация НАО .....	9
2.2 НАО, вызванный функциональным или количественным дефицитом C1-ингибитора (C1-INH-НАО) .....	10
2.2.1 Эпидемиологические и генетические особенности C1-INH-НАО .....	10
2.2.2 Клиническая картина C1-INH-НАО .....	13
2.2.3 Диагностика C1-INH-НАО .....	15
2.2.4 Терапия C1-INH-НАО .....	16
2.2.5 Патогенез C1-INH-НАО .....	19
2.3 НАО, не зависящий от C1-ингибитора (nC1-INH-НАО) .....	21
2.3.1 Классификация, основные черты, диагностика и терапия nC1-INH-НАО .....	21
2.3.2 Патогенез nC1-INH-НАО .....	22
3 АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ БРАДИКИНИН-ОПОСРЕДОВАННЫХ ОТЁКОВ .....	25
3.1 Критерии для дифференциальной диагностики рецидивирующих брадикинин-опосредованных отёков .....	25
3.2 Иммунологическая и генетическая диагностика НАО .....	26
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	28
ЗАМЕТКИ .....	34

## ВВЕДЕНИЕ

Ангioneвротический отёк — это состояние, при котором происходит выход жидкости из сосудистого русла в мягкие ткани (подслизистые ткани, подкожно-жировую клетчатку) [1] из-за временного повышения проницаемости сосудистой стенки вызванного высвобождением вазоактивных медиаторов и локального накопления воспалительных соединений.

На сегодняшний день известно, как минимум, четыре различных медиатора, которые могут быть причиной ангионевротических отёков: гистамин, брадикинин, субстанция P и лейкотриены. Гистамин и брадикинин являются наиболее описанными в литературе медиаторами ангионевротического отёка.

По своей природе большинство случаев ангионевротических отёков являются ненаследственными [2]. 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 [3].

Уильям Ослер был первым, кто продемонстрировал наследственный случай ангионевротического отёка в 1888 году. В 1963 году Дональдсон и Эванс идентифицировали дефицит C1-ингибитора (C1-INH), лежащий в основе болезни, описанной Ослером [4]. Девять лет спустя, Колдвелл и др. выявили ангионевротический отёк у пациента, у которого дефицит C1-INH был не наследственным, а приобретенным, и сопровождался лимфосаркомой.

Гистамин-опосредованные отёки встречаются у 20% населения мира [5]. Такие отёки обычно быстро развиваются и, как правило, связаны с аллергическими реакциями и крапивницей. Несмотря на то, что при гистамин-опосредованных отёках общей эффекторной клеткой является тучная клетка, агонисты тучной клетки разнообразны и охватывают адаптивный и врожденный иммунитет [6]. Основная передача сигналов происходит через высокоаффинный рецептор FcεR1 путём его сшивания с иммуноглобулином E (IgE). Но, помимо IgE, в формировании отёка могут так же участвовать аутоантитела к FcεR1 или аутоантитела к IgE, или же супераллергены (например, белок Fv или различные микробные пептиды способные к антиген-независимому сшиванию IgE). Также существуют не-FcεR1 механизмы для образования поперечных межмолекулярных связей с тучными клетками, активация которых может привести к формированию ангионевротического отёка или крапивницы. К ним относятся G-белок-связанные рецепторы, протенины C3a и C5a и N-формил-пептидные рецепторы (FPR) [7]. Толл-подобные рецепторы (TLR) также экспрессируются на тучных клетках и могут служить не-FcεR1 механизмами активации тучных клеток.

Если у пациента были исключены гистамин-опосредованные, аутоиммунные и инфекционные причины развития ангионевротического отёка, то ангионевротический отёк можно рассматривать как брадикинин-опосредованный [8].

Брадикинин-опосредованные отёки встречаются гораздо реже гистамин-опосредованных (около 1:50 000 [5]), однако, являются причиной серьёзных состояний у пациентов и смертности вследствие отёка. Брадикинин-опосредованные отёки делятся на врождённые (наследственные, НАО) и приобретённые (ПАО) (таблица 1 и 2) [9].

Таблица 1. Брадикинин-опосредованные приобретённые ангионевротические отёки

Название	Аббревиатура	Причина	Медиатор
Идиопатический гистаминергический ПАО	ИН-ААЕ	Невыясненная	Предположительно брадикинин, возможно комплексное влияние
Идиопатический негистаминергический ПАО	ИнН-ААЕ	Невыясненная	Предположительно брадикинин
ПАО, вызванный применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	АСЕи-ААЕ	Нарушение деградации брадикинина плюс неизвестный фактор	Предположительно брадикинин
ПАО со снижением количества С1-ингибитора	С1-ИНН-ААЕ	Повышенная диссимилиация С1-ингибитора в организме	Брадикинин

Таблица 2. Брадикинин-опосредованные врождённые ангионевротические отёки

Название	Аббревиатура	Подгруппа	Причина	Медиатор
НАО вследствие дефицита С1-ингибитора	С1-ИНН-НАЕ	Тип I	Нарушение секреции С1-ингибитора	Брадикинин
		Тип II	Секреция дисфункционального С1-ингибитора	Брадикинин
НАО, не зависящий от С1-ингибитора	nC1-ИНН-НАЕ	FXII-НАЕ*	Усиленная активация «контактной системы»	Брадикинин
		PLG-НАЕ**	Невыясненная	Предположительно брадикинин
		ANGPT1-НАЕ***	Нарушение способности ограничивать проницаемость сосудов	Предположительно брадикинин, возможно комплексное влияние
		KNG1-НАЕ****	Невыясненная	Предположительно брадикинин
			Невыясненная	Предположительно брадикинин

\*FXII-НАЕ – НАО вследствие мутации в гене кодирующем фактор свёртывания крови XII; \*\*PLG-НАЕ – НАО вследствие мутации в гене, кодирующем плазминоген; \*\*\*ANGPT1-НАЕ – НАО вследствие мутации в гене, кодирующем ангиопозтин-1; \*\*\*\*KNG1-НАЕ – НАО вследствие мутации в гене, кодирующем киниоген-1; \*\*\*\*\*U-НАЕ – НАО неизвестного происхождения

## 1 БРАДИКИНИН-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЕ ОТЁКИ

### 1.1 Классификация, общая характеристика и диагностика

Брадикинин-опосредованные приобретённые ангионевротические отёки (ПАО) включают: ИН-ААЕ – идиопатический гистаминергический ПАО; ИнН-ААЕ – идиопатический негистаминергический ПАО; АСЕи-ААЕ – ПАО, вызванный применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); С1-ИНН-ААЕ – ПАО со снижением количества С1-ингибитора [10].

Идиопатический гистаминергический приобретённый ангионевротический отёк (ИН-ААЕ) является псевдоаллергической формой ангионевротического отёка и диагностируется, когда непрерывное применение антигистаминных препаратов предотвращает появление рецидивов у пациентов [11]. ИН-ААЕ является наиболее распространенной формой брадикинин-опосредованного ангионевротического отёка.

Для ИН-ААЕ 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; в истории болезни пациента нет сведений об отёках желудочно-кишечного тракта и слизистой оболочки гортани; нет характерного возраста манифестации; отёки купируются приемом антигистаминных препаратов в максимальной терапевтической дозе (характерно длительное применение антигистаминных препаратов для профилактики) [10]; пациенты обычно хорошо отвечают на кортикостероиды и адреналин при возникновении отёков; отсутствует отягощенный семейный анамнез; нет ассоциированных заболеваний.

Идиопатический негистаминергический приобретённый ангионевротический отёк (ИнН-ААЕ) по характеристикам и диагностике схож с ИН-ААЕ, но рецидивы сохраняются при продолжительном использовании антигистаминных препаратов в максимальной терапевтической дозе и кортикостероидов [9].

Как правило, отёки при ИнН-ААЕ локализуются на лице; абдоминальные симптомы могут проявляться в <30% случаев, а верхние дыхательные пути вовлечены в около 35% случаев. Средняя продолжительность симптомов составляет менее 48ч с высокой частотой рецидивов. При подозрении на ИнН-ААЕ 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 через 3-4 месяца применения, можно говорить о ИнН-ААЕ [11]. В научных работах [12-16] представлены данные о том, что пациенты с ИнН-ААЕ имеют положительный ответ на применение транексамовой кислоты для профилактики. Помимо этого, в исследованиях [17-19] указывается, что препараты блокирующие брадикинин В2 рецептор облегчали симптомы отёков при ИнН-ААЕ.

### Приобретенный ангионевротический отёк, вызванный применением иАПФ (ACEi-AAE).

Численность пациентов с не гистамин-опосредованными ангионевротическими отёками возросла после того, как в 1980 году был синтезирован эналаприл – иАПФ следующего поколения, характеризующийся пролонгированным действием. При его применении у пациентов начинал развиваться ангионевротический отёк как побочный эффект [20]. ACEi-AAE возникает у ≈0,5% пациентов, принимающих препараты иАПФ, однако, даже прекращение применения иАПФ может быть эффективно приблизительно в половине случаев [21]. Предполагается, что такие пациенты имеют "скрытые" InH-AAE, активировавшиеся под действием иАПФ [11].

Клинические проявления ACEi-AAE чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Возраст начала первых симптомов как правило старше 65 лет. Время от начала терапии до развития ангионевротического отёка может сильно варьироваться от нескольких часов до нескольких лет, но чаще возникает на ранних этапах терапии [22]. Отёки чаще локализуются на лице, губах, веках, языке. Могут вовлекаться шея и верхние дыхательные пути с, возможно, последующим летальным исходом от отёка гортани [21]. Абдоминальные отёки отмечаются гораздо реже. Для предотвращения рецидивов ACEi-AAE, необходимо немедленно прекратить применение препаратов ингибиторов АПФ. Отмечается, что препараты, рекомендованные для лечения НАО в виду дефицита C1-ингибитора, могут быть эффективными для купирования симптомов в ACEi-AAE [23].

### Приобретенный ангионевротический отёк со снижением количества C1-ингибитора (C1-INH-AAE).

Распространенность C1-INH-AAE в общей популяции оценивается около 1:500 000 [11]. Негеномный характер данного типа отёков подтверждается отсутствием мутации в гене SERPING1 и неотягощенным семейным анамнезом.

Исследования плазмы у пациентов с C1-INH-AAE показывают снижение уровня C1-ингибитора и компонента системы комплемента C4 более чем на 50% от нижней границы нормы. Злокачественные и доброкачественные новообразования, лимфопролиферативные заболевания (лейкемия, хронический лимфоцитоз, миелома) [9,24], которые часто встречаются у этих пациентов, могут напрямую способствовать потреблению C1-ингибитора. Помимо этого, C1-INH-AAE может быть вызван аутоантителами, нейтрализующими функцию C1-ингибитора. Большинство (70% и более) пациентов с C1-INH-AAE имеют низкий уровень C1q [9]. Наиболее частым сопутствующим заболеванием является системная красная волчанка. Однако в 20 из 180 случаев, о которых сообщалось в литературе, не было выявлено основного заболевания, которое сопутствовало C1-INH-AAE [11].

Для C1-INH-AAE характерны следующие признаки: возраст манифестации около 40 лет; отсутствие отягощенного семейного анамнеза; отёки преимущественно локализуются на лице, языке, также могут вовлекаться язычок и верхние дыхательные пути, однако, возможны любые локализации; отёки желудочно-кишечного тракта менее распространены у пациентов с C1-INH-AAE по сравнению с пациентами с C1-INH-HAE [25].

Лечение сопутствующего заболевания, при его наличии, может способствовать купированию ангионевротических отёков. Существует несколько сообщений о применении препаратов содержащих C1-ингибитор в качестве профилактической терапии, однако встречаются и пациенты, которые не имеют положительного терапевтического эффекта на фоне данной терапии [26]. Сообщается, что в некоторых случаях эффективным было применение препаратов, блокирующих брадикинин B2 рецептор либо 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 [11].

## 2 БРАДИКИНИН-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ВРОЖДЁННЫЕ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЕ ОТЁКИ (НАО)

### 2.1 Классификация НАО

Брадикинин-опосредованные врождённые ангионевротические отёки по современной классификации [2] включают две группы: НАО, вызванный функциональным или количественным дефицитом C1-ингибитора (C1-INH-HAE) и НАО, не зависящий от C1-ингибитора (nC1-INH-HAE) (рисунок 1 [27]).

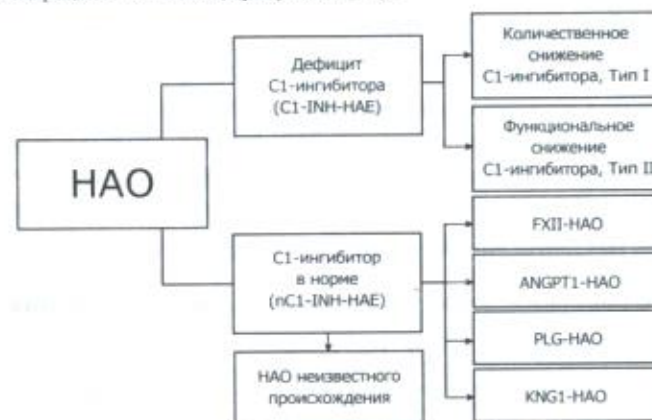


Рисунок 1 – Схема разделения наследственного ангионевротического отёка по типам

C1-ингибитор – это регуляторный белок, функцией которого является ингибирование различных сериновых протеаз систем комплемента, кинин-калликреиновой системы, каскада свертывания и фибринолиза [28]. Белок C1-ингибитор состоит из двух отдельных доменов: C-концевого серпинового домена и высокогликозилированного N-концевого домена, который ответственен за ингибирование протеазы. C1-ингибитор играет ключевую роль в контроле классического и лектинового путей комплемента. Активация комплемента инициируется молекулами распознавания C1q и маннозо-связывающим лектином (MBL), которые обычно распознают комплексы антиген-антитело или чужеродные полисахариды

соответственно. Связанные протеазы (C1r, C1s, MASP-1 и MASP-2) затем активируют систему комплемента. C1-ингибитор блокирует активность всех этих комплексов [29] и является основным регулятором активированного фактора свертывания крови XII и калликрина плазмы, и ограничивает образование вазоактивного пептида брадикинина [30,31].

Снижение функциональной активности C1-ингибитора может привести к неконтролируемой активации контактной системы на поверхности эндотелиальных клеток с высвобождением брадикинина, брадикинин активирует брадикинин B2 рецептор, вызывая расширение сосудов, повышение проницаемости сосудов и утечки плазмы во внеклеточное пространство, приводящие к образованию отека. Произведенный брадикинин активен только в течение короткого времени, потому что в организме присутствуют киназазы, такие как эндопептидаза N, дипептидилпептидаза IV, аминопептидазы P1 и P2, ангиотензин-превращающий фермент, которые расщепляют брадикинин до неактивных пептидов [32]. Однако, взаимодействия брадикинина и брадикинин B2 рецептора могут также вызывать экспрессию рецептора брадикинина B1 [33], который, в отличие от рецептора брадикинина B2, медленно и частично десенсибилизируется после связывания с его агонистом, что в свою очередь может объяснить достаточно длительную продолжительность отеков [34].

## 2.2 НАО, вызванный функциональным или количественным дефицитом C1-ингибитора (C1-INH-НАЕ)

НАО вследствие дефицита C1-ингибитора (C1-INH-НАЕ) – это редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. К C1-INH-НАЕ относятся I и II тип НАО, на долю которых приходится 99% всех НАО. В основе I и II типа лежат мутации в гене, кодирующем C1-ингибитор (SERPING1, OMIM #606860).

Код МКБ 10: D84 Другие иммунодефициты; D84.1 Дефект в системе комплемента [35].

### 2.2.1 Эпидемиологические и генетические особенности C1-INH-НАЕ

**Характеристика гена SERPING1.** Ген SERPING1 расположен на 11 хромосоме (11q12-q13.1) и состоит из восьми экзонов и семи интронов, которые занимают 17 kb в геноме человека [36]. Первый экзон состоит из некодирующих последовательностей, а сигнальный пептид длиной 22 п.о. находится во втором экзоне [37]. Всего кодирующая часть представлена 1503 нуклеотидами, что соответствует 500 аминокислотам и одному стоп-кодону [38]. Интроны между 3-4, 4-5, 6-7, и 7-8 экзонами содержат 17 Alu регионов, что делает ген склонным к большим делециям и дупликациям, на долю которых приходится примерно 15% всех поломок, приводящих к НАО [39].

**Частота встречаемости.** Распространенность I и II типа НАО в мире оценивается между 1:10 000 и 1:50 000, без расовых и половых различий [39-41]. Отслеживается явная обратная корреляция между количеством выявленных пациентов с НАО на 100 000 населения и общим количеством населения страны. Например, максимальный показатель встречаемости НАО был выявлен в Черногории – 8,0 на 100 000 населения (при населении 622 359 человек) [42], а самые

минимальные показатели встречаемости НАО были выявлены в Китае и Индии – 0,03 и 0,0074 на 100 000 соответственно (при населении более 1,3 млрд человек) [43].

На сегодняшний день, если учитывать распространенность 1:50 000, только около 24% пациентов с НАО выявлено во всем мире [44], т.е. как минимум 81 000 пациентов ещё не диагностированы. Осведомленность как врачей, так и общества о НАО распространена во всем мире не равномерно и колеблется от 8% в Японии/Тихоокеанском регионе до 70% в США [45]. Также колеблется и спектр диагностических тестов, применяемых в мире для диагностики НАО, от 5% в Канаде до 73% в США [44]. Андреа Заничелли провёл международное исследование по данным из регистров 11 стран (Австрия, Бразилия, Дания, Франция, Германия, Греция, Израиль, Италия, Испания, Швеция и Великобритания), в результате которого стало известно, что 44,3% пациентов, взятых в исследование, имели более одного неправильного диагноза, до постановки им НАО [46]. На основании этого, по совокупности таких параметров, как осведомленность врачей о НАО, спектру диагностических методов, а также разнообразию терапии и обеспеченности ею пациентов, ведущими странами в мире являются Израиль, Великобритания и США. Количество выявленных пациентов в этих странах закономерно высоко. Частота встречаемости на 100 000 населения в Израиле равняется 2,51 (1:39 900), в Великобритании – 2,25 (1:44 450) и в США – 1,83 (1:54 550) [43,47].

Сосредоточив внимание на европейских странах, более высокая распространенность отмечается в Англии (2,55) [43], Хорватии (2,46) [42], Дании (2,41) [43], Норвегии (2,39) [43], Албании (1,76) [42], Италии (1,66) [48], Швеции (1,66) [49], Швейцарии (1,58) [50] и Чехии (1,52) [47], где распространенность составляет от 1:40 000 до 1:66 000 населения. Более низкий показатель отмечается в Болгарии (1,36) [42], Словении (1,30) [51], Сербии (1,29) [52], Испании (1,10) [19] и Греции (1,08) [53], где распространенность НАО характеризуется в пределах от 1:73 000 до 1:92 000 населения. Среди непосредственных географических соседей Республики Беларусь, наиболее высокий показатель пациентов с НАО выявлен в Польше (1,11 на 100 000 населения, 1:90 500), более низкий показатель – в России (0,22 на 100 000 населения, 1:451 600), а наименьший – в Украине (0,09 на 100 000 населения, 1:1 104 800) [54]. В Беларуси уже выявлено 86 пациентов с НАО, таким образом, минимальная распространенность равняется 1:109 400 населения (0,92 на 100 000 населения).

**Тип наследования C1-INH-НАЕ.** Поскольку C1-INH-НАЕ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, то к формированию заболевания будут приводить дефекты в одном из двух аллелей гена SERPING1. У пациентов с C1-INH-НАЕ экспрессия информационной РНК с дефектного аллеля, как правило, будет отсутствовать, а аллель гена без генетического дефекта будет обеспечивать синтез C1-ингибитора на низком уровне ввиду доминантно-негативного эффекта, свойственного гену C1-ингибитора [55]. Несмотря на то, что C1-INH-НАЕ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, в литературе ещё приводится описание нескольких гомозиготных генетических нарушений, которые были выявлены в большинстве случаев у пациентов, рождённых в семьях, с браками между

кровными родственниками. На сегодняшний день описаны три гомозиготные мутации в промоторной области, а именно с. -687 A>G [56], с. -101 A>G [57] и с. +103 C>T [58]. В 2006 году была описана первая гомозиготная однонуклеотидная замена уже в кодирующем регионе гена SERPING1 р. Ile 462 Ser у 21-летнего мужчины с дебютом заболевания в 9 лет [59], чуть позже в 2010 году была описана ещё одна гомозиготная однонуклеотидная замена, приводящая к изменению аминокислоты р. Arg 378 Cys у 33-летнего пациента с дебютом заболевания в 23 года [60]. Все случаи с гомозиготными заменами имели сходные черты: пациенты с гомозиготными нарушениями имели проявление НАО, в то время, как родственники, гетерозиготные по генетическому изменению, не имели клинических проявлений НАО, даже если у некоторых родственников старше 30 лет было выявлено снижение количества С1-ингибитора; у гомозиготных пациентов не детектировался С1q, как свойственно пациентам с С1-INH-AAE, однако ни у одного пациента не было выявлено сопутствующего лимфопролиферативного заболевания как у С1-INH-AAE [60]. Впервые гомозиготное нарушение у пациента с НАО не из близкородственного брака было выявлено в 2013 году у 21-летней женщины с дебютом заболевания в 16 лет [61]. Помимо этого в исследовании доктора Бафунно примечательным является тот факт, что выявленное нарушение классифицировалось не как точечная мутация, а уже как небольшая вставка/делеция, приводящая к формированию преждевременного стоп-кодона (с. 646-647 ins TCAGTGTCTGTG del A, р. Lys 216 Ser fs Ter 4), но, что самое неожиданное, генетическое нарушение было охарактеризовано как de novo, поскольку ни у матери, ни у отца оно не было выявлено [61]. В 2018 году была опубликована работа о 64-летней женщине с клиническими и лабораторными проявлениями НАО, с манифестацией заболевания в 21 год, у которой было выявлено генетическое нарушение р. Arg 378 Cys, но уже в гетерозиготном состоянии. [62]. Клинически НАО у неё проявлялся абдоминальными отёками, с очень сильными болями, однако, об отёках гортани или кожи сообщений не было [62]. Результаты исследования Сони Качча и соавторов положили начало дискуссиям, которые ведутся и на данный момент, о рассмотрении гетерозиготных родственников гомозиготных пациентов, как потенциальных пациентов с НАО тип II.

**Молекулярные основы I-го и II-го типов НАО.** Структурные anomalies гена SERPING1 у пациентов с С1-INH-НАЕ очень гетерогенны и распределены достаточно равномерно по всему гену. Для них характерны: точечные мутации, приводящие к замене аминокислоты или к формированию стоп-кодона; мутации в сплайс-сайтах; генетические нарушения в регуляторных регионах; мелкие делеции/вставки, приводящим к сдвигу рамки считывания.

На сегодняшний день выявлено более 560 мутаций, вызывающих количественный или функциональный дефицит С1-ингибитора [63]. Для гена SERPING1 характерны спонтанные генетические изменения и в 25% генетические нарушения будут de novo, т.е. ни у одного из родителей пациента не будет мутации в гене, кодирующего С1-ингибитор [64]. Из этого следует, что семейный анамнез при НАО, вследствие дефицита С1-ингибитора, будет отягощен в 75% случаев.

Тип I НАО является количественным дефицитом С1-ингибитора (≈85%), тип II – функциональным дефицитом С1-ингибитора (≈15%). Уровень компонента системы комплемента С4 и функциональная активность С1-ингибитора снижены приблизительно на 50% от нижнего значения нормы для типа I и II, в то время как уровень С3 остаётся, как правило, в норме [65]. Уровень С1-ингибитора в сыворотке крови при НАО тип I будет снижен, в большинстве случаев, более чем на 50% от нижнего значения нормы. При НАО тип II уровень С1-ингибитора будет оставаться в норме или будет завышен, т.к. при НАО тип II С1-ингибитор вырабатывается в достаточном количестве, однако нефункционирующий С1-ингибитор не расходуется и может накапливаться. Таким образом, НАО тип I формируется из-за недостаточной секреции С1-ингибитора ввиду неправильного сворачивание белка, вызванное генетическими нарушениями, а НАО тип II формируется из-за недостаточной функциональной активности С1-ингибитора. У большинства пациентов с НАО тип II мутации находятся в реактивном центре молекулы или рядом с ним (P1 – P1') [66]. Наиболее часто в популяции встречается изменение одного из трёх нуклеотидов в аминокислоте, расположенной в положении 466, что приводит к изменению аминокислоты Arg в Ser, His, Leu или Cys [67]. С1-ингибитор входит в состав суперсемейства серпинов, белки которого действуют как необратимые «ингибиторы-самоубийцы», поскольку они, путем захвата, ингибируют единичную протеазу и могут действовать только один раз [68]. Мутации в реактивном центре молекулы приводят к нарушению этого процесса, тем самым С1-ингибитор не может ингибировать протеазы в кровотоке, т.е. функционировать.

## 2.2.2 Клиническая картина С1-INH-НАЕ

НАО – редкое и опасное для жизни генетическое заболевание, которое проявляется в виде рецидивирующих острых приступов отёков слизистой оболочки, поражающих любые участки тела, которые, как правило, продолжаются в течение нескольких дней. Наиболее опасными являются отёки верхних дыхательных путей, которые могут привести к удушью и смерти, если вовремя не применить адекватную терапию [65]. Предвестниками отёков верхних дыхательных путей часто становятся: затрудненное глотание, осиплость голоса, гнусавость, охриплость, беспокойство, одышка [69].

Впервые НАО может развиваться внезапно и в любом возрасте. Однако, дебют заболевания обычно возникает в детстве в возрасте 4-11 лет, а частота приступов часто увеличивается в период полового созревания. Ко второму десятилетию жизни у большинства пациентов симптомы НАО, как правило, уже проявляются [70,71]. К возникновению отёка могут привести психоэмоциональный стресс, хирургические вмешательства (в том числе стоматологические манипуляции), употребление некоторых продуктов питания (например, лук, чеснок, кабачки [72]), травмы и сдавливание конечностей, сильные физические нагрузки, беременность, менструация, овуляция, прием лекарственных препаратов определенных групп (ингибиторы АПФ; антагонисты рецепторов ангиотензина II; ибупрофен; препараты, содержащие эстрогенные гормоны и др.) [73], но также приступы могут возникать и спонтанно. Отёки желудочно-кишечного тракта часто имитируют острый аппендицит и другие варианты острых состояний брюшной полости, что приводит к

необоснованным и часто повторным оперативным вмешательствам, таким как аппендэктомии, холецистэктомии, нефрэктомии, гинекологическим операциям и др. [74]. При абдоминальных отёках возможно наличие сопутствующих симптомов: вздутие живота, спазмы в животе, тошнота, рвота, диарея, задержка мочи [69]. Младенческие колики также могут быть не распознанным симптомом НАО [75].

При НАО ангионевротический отёк часто имеет ассиметричную форму и различную локализацию, например отекает одна рука, ступня, глаз, помимо этого, для НАО характерно вовлечение сразу же нескольких локализаций [5]. Аллергическая сыпь отсутствует, хотя у 25% пациентов может присутствовать крапивница, но без характерного для аллергических реакций зуда, которую называют мигрирующая эритема (незудящая, серпигинозная сыпь) [46]. Формируются отёки достаточно медленно (в течение 12-36 часов) и исчезают в течение 2-5 суток [11].

Клиническая манифестация симптомов C1-INH-НАЕ характеризуется большой межсемейной и внутрисемейной гетерогенностью, с клиническим диапазоном, варьирующим от бессимптомных случаев до пациентов, страдающих от еженедельных тяжелых и угрожающих жизни приступов [42,43] и не коррелирует с уровнем C1-ингибитора в плазме крови [76], а также с уровнем экспрессии C1-ингибитора [77].

Возраст дебюта заболевания, тяжесть и частота приступов, триггеры и локализация отёков различаются у пациентов с C1-INH-НАЕ не зависимо от генетического нарушения в гене SERPING1 [78-80]. Факторы, влияющие на неоднородность клинического проявления C1-INH-НАЕ, представляют собой одну из самых давно известных, но до сих пор плохо изученных особенностей. Были продемонстрированы убедительные доказательства того, что носительство полиморфизма F12-46C/T (rs1801020) независимо связано с менее тяжелым клиническим фенотипом C1-INH-НАЕ [81].

Кроме вклада полиморфизма F12-46C/T в фенотип заболевания C1-INH-НАЕ в мировой практике также проводятся исследования вклада функционального полиморфизма с. 428G/A (rs3733402) в гене KLKB1, кодирующего белок плазменного калликреина. Уже опубликованы убедительные доказательства того, что полиморфизм KLKB1-428G/A связан с нарушениями в ферментативном каскаде и приводит к уменьшению образования активного ренина [82]. Помимо этого, наличие этого полиморфизма приводит к более крепкой связи с пре-проиндотелином-1 (один из антигенных белков эндотелия сосудов) [83], а также коррелирует с меньшим риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии [82,84]. В 2017 году группе ученых из Греции, Германии, Румынии и Венгрии удалось найти корреляцию между присутствием полиморфизма KLKB1-428G/A и более поздним дебютом заболевания, и меньшей необходимостью в профилактическом лечении среди 249 пациентов с C1-INH-НАЕ [85]. Однако в 2018 году при исследовании 78 пациентов из Юго-Восточной Европы (из Македонии, Словении, Сербии и Хорватии) такой корреляции не было выявлено [86].

Диагноз НАО основывается на тщательном анамнезе, клинических признаках и лабораторных результатах. НАО следует подозревать у пациентов с рецидивирующим ангионевротическим отёком без сопутствующей крапивницы, а также у пациентов с повторяющимися болями в животе, причина которых не установлена, особенно при наличии семейного анамнеза [87]. При диагностике НАО очень важно применять клиничко-генеалогический метод. Для получения сведений о заболеваниях пробанда и его родственников применяют опрос, анкетирование, клиническое обследование, данные истории болезни или амбулаторных карт. Сбор информации включает сведения о 3-4 поколениях одной семьи [80].

При подозрении у пациента НАО тип I и II основным скрининговым тестом является определение количества компонента системы комплемента C4, поскольку у большинства пациентов уровень C4 будет оставаться сниженным даже между приступами и почти у 100% – во время приступов [88]. Если у пациента выявлен низкий уровень C4, рекомендовано выполнить дополнительные тесты, которые помогут отличить тип I от типа II. При НАО тип I будет снижено как количество, так и функциональная активность C1-ингибитора, при НАО тип II количество C1-ингибитора будет оставаться в норме или повышено, но будет снижена функциональная активность C1-ингибитора. Полученные результаты должны быть подтверждены повторными лабораторными исследованиями после первоначального тестирования [89]. Необходимость выполнения повторных лабораторных исследований связана с тем, что уровень C4 может быть снижен не у всех пациентов с НАО тип I и II [90,91], а также чтобы исключить возможные ошибки при заборе, транспортировке и хранении биологического материала. Выполнение генетического тестирования будет самым точным и информативным исследованием, которое можно выполнять сразу при подозрении у пациента НАО и которое не требует подтверждения повторными тестами. Полученные результаты генетического анализа можно будет применить для скрининговой диагностики родственников пациента. На основании выявленной мутации у пациента исследуют других ближайших родственников: его родителей, родных братьев и сестер, детей. При выявлении мутации у одного из родителей исследуют родственную линию этого родителя. При выявлении мутации у родственника проверяют наличие мутации у всех его потомков, даже у детей без признаков клинической манифестации заболевания, что позволяет выявить НАО ещё на доклинической стадии [92,93].

В виду того, что НАО – это редкое заболевание, а клинические симптомы совпадают с симптомами других форм ангионевротического отёка, НАО часто неправильно диагностируется. Следовательно, у пациентов с НАО может наблюдаться значительная задержка между появлением первых симптомов и постановкой диагноза [71]. В недавнем международном исследовании, включающем данные восьми европейских стран, средняя задержка в диагностике пациентов с C1-INH-НАЕ составила 12,8 лет [70].



## 2.2.4 Терапия C1-INH-НАЕ

Патофизиологическая основа НАО – это прежде всего сосудистая реакция на чрезмерный местный синтез брадикинина [87]. Лечение пациентов с C1-INH-НАЕ направлено на то, чтобы снизить количество рецидивов и избежать развития отёков, угрожающих жизни. После постановки диагноза C1-INH-НАЕ, всем пациентам рекомендовано иметь в быстрой доступности препарат, который доказано подходит для купирования их приступа [87,88]. Терапия НАО имеет два направления: первое – собственно лечение самого отёка в случае его возникновения, второе – профилактическая терапия: допроцедурная – с целью предотвращения развития отёка во время проведения медицинских манипуляций (удаление зубов, хирургические вмешательства и т.д.); долгосрочная – для снижения частоты, продолжительности и тяжести приступов, а также для возможного практически полного предотвращения рецидивов.

В случае острого приступа НАО антигистаминные средства, кортикостеронды, аттенуированные андрогены или транексамовая кислота не эффективны или же недостаточно эффективны [87]. На данный момент для купирования острых приступов C1-INH-НАЕ существуют такие препараты как свежемороженая плазма, нативный или рекомбинантный C1-ингибитор, антагонист рецепторов брадикинина Icatibant и ингибитор белка калликреина Ecallantide [88,94]. Клинические руководства рекомендуют применять адекватную терапию в начале каждого приступа, что значительно снижает продолжительность приступов и риск смерти от асфиксии [87,88,95]. В случае отсутствия вышеуказанных препаратов на момент лечения приступа, применяют свежемороженую плазму, которая содержит C1-ингибитор. Для купирования приступа НАО также возможно применение 5% раствора ε-аминокапроновой кислоты, оказывающей антифибринолитическое действие. При выраженном болевом синдроме у пациентов с абдоминальными отёками проводят адекватное обезбоживание. При развитии отёка гортани наряду с перечисленными препаратами используют адреналин, иногда диуретики. При неэффективности этих мероприятий показана трахеостомия или коникотомия [94].

Для долгосрочной профилактики применяют: аттенуированные андрогены, подкожное введение полученного из плазмы C1-ингибитора [96,97] или подкожное введение моноклональных антител к калликреину Lanadelumab [98,99]. Более подробная информация о профилактической терапии и терапии острого состояния указаны в таблице 3 [88].

Несмотря на то, что препараты содержащие C1-ингибитор или антагонисты брадикинин В2 рецептора, которые доказано и эффективно уменьшают продолжительность приступов, а так же снижают риск развития отёка жизнеугрожающей локализации, в Республике Беларусь, на данный момент (февраль 2021 года), эти препараты недоступны к применению даже в республиканских учреждениях здравоохранения.

Таблица 3. Рекомендованная терапия для НАО вследствие дефицита C1-ингибитора

Лекарственный препарат	Механизм действия	Показания к применению	Дозировка и способы введения	Регионы, в которых препарат внесен в клинические рекомендации и разрешённый возраст применения
Нативный C1-ингибитор	Заместительная терапия C1-ингибитора	Терапия острого состояния	20 Ед/кг внутривенно	Австралия, Канада, ЕС, США (взрослым и детям)
		Допроцедурная (краткосрочная) профилактика	Взрослые: 1000 Ед Дети: от 15 до 30 Ед/кг веса	ЕС (взрослым и детям)
	Заместительная терапия C1-ингибитора	Терапия острого состояния	≥ 12 лет: 1000 Ед внутривенно 2-11 лет: 1000 Ед (при весе > 25 кг) 500 Ед (для ребёнка весом <25 кг)	Австралия (≥ 12 лет) ЕС (≥ 2 года)
			Допроцедурная (краткосрочная) профилактика	≥ 12 лет: 1000 Ед внутривенно 2-11 лет: 1000 Ед (при весе > 25 кг) 500 Ед (для ребёнка весом <25 кг)
	Заместительная терапия C1-ингибитора	Долгосрочная профилактика	1000 Ед внутривенно каждые 3-4 дня Для возраста 6-11 лет 500 Ед каждые 3-4 дня	Австралия, Канада (≥ 12 лет) ЕС, США (≥ 6 лет)
			Заместительная терапия C1-ингибитора	Долгосрочная профилактика

Рекombинантный C-ингибитор	Заместительная терапия C1-ингибитора	Терапия острого состояния	50 Ед/кг внутривенно (<84 кг); 4200 Ед внутривенно (≥ 84 кг)	ЕС (взрослые) США (взрослые и подростки)
Ecallantide	Селективный, обратимый ингибитор плазменного калликреина	Терапия острого состояния	30 мг (3×10 мг/1 мл) подкожные инъекции	США (≥ 12 лет)
Icatibant	Синтетический селективный и специфический антагонист брадикинина B2 рецептора	Терапия острого состояния	30 мг подкожной инъекцией; с поправкой на дозировку для подростков весом <65 кг и детей ≥ 2 лет	США (≥ 18 лет) Австралия, Канада, ЕС (≥ 2 года)
Lanadelumab	Полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает калликреин плазмы и подавляет его протеолитическую активность	Долгосрочная профилактика	Подкожная инъекция 300 мг каждые 2 недели, интервал между дозами 300 мг каждые 4 недели. Протокол лечения может быть скорректирован врачом, если у пациента наблюдается хороший ответ (например, более 6 месяцев без атак)	Австралия, Канада, ЕС, США (≥ 12 лет)

Совсем недавно в реестре УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» появилась информация о регистрации нативного C1-ингибитора и моноклональных антител к калликреину Lanadelumab. В связи с этим, есть большая вероятность того, что пациенты с НАО в РФ в скором времени смогут получать эти препараты, что в свою очередь, позволит значительно снизить социально-экономическое бремя и улучшить качество жизни пациентов с НАО в РФ.

## 2.2.5 Патогенез C1-INH-НАО

НАО возникает в результате временного увеличения сосудистой проницаемости, вызванного высвобождением вазоактивного медиатора брадикинина. Брадикинин активирует брадикинин B2 рецептор, который сопряжен с G-белками. Так же брадикинин стимулирует образование оксида азота (NO) и простаглицлина, что приводит к увеличению пространства в межэндотелиальных стыках, таким образом формируется повышение проницаемости эндотелия и в конечном итоге происходит отёк [100]. Интенсивность сосудистой проницаемости определяется размером пор между эндотелиальными клетками и контролируется при помощи динамического открытия и закрытия межэндотелиальных стыков [101]. Увеличение размера пор позволяет интерстициальной жидкости перемещаться свободнее через эндотелиальный барьер, от более высокого давления сосудистого пространства в лимфатическое русло в силу гидростатической разницы давлений [102].

После подробного описания в 1888 году Уильямом Ослером клинической картины НАО, потребовалось около 75 лет, чтобы у группы исследователей во главе с доктором Вирджинией Дональдсон получилось продемонстрировать, что центральную роль в патофизиологии НАО играет C1-ингибитор [103]. Поскольку C1-ингибитор является единственным известным физиологическим ингибитором C1r и C1s, ранее рассматривалось, что отёк, вызванный дефицитом C1-ингибитора, происходит в результате неконтролируемой активации системы комплемента, с высвобождением C2-кинина [31].

В 1994 году Шумейкер и соавторы показали *ex vivo*, что C2-кинин не является медиатором возникновения отёка у пациентов с НАО и предоставили убедительные доказательства того, что брадикинин является основным медиатором повышенной проницаемости сосудов у пациентов с НАО [104]. На рисунке 2 наглядно отражена суть эксперимента Шумейкера [105].



Рисунок 2 – *Ex vivo* генерация активности, повышающей проницаемость сосудов. 1 – плазма с дефицитом C1-ингибитора (плазма пациента с НАО), 2 – плазма донора без дефицита C1-ингибитора и добавленными антителами к C1-ингибитору, 3 – плазма донора с дефицитом C2 и добавленными антителами к C1-ингибитору, 4 – плазма донора с дефицитом высокомолекулярного кининогена и добавленными антителами к C1-ингибитору

Ex vivo инкубация плазмы пациента с НАО приводила к образованию фактора, повышающего проницаемость сосудов, то же самое происходило как в пробирках с плазмой донора без дефицита С1-ингибитора и добавленными антителами к С1-ингибитору, так и в пробирках с плазмой донора с дефицитом С2 и добавленными антителами к С1-ингибитору. Во всех этих случаях повышение проницаемости сосудов успешно купировалось с помощью кининазы или антагонистов брадикинин В2 рецептора (пробирки №1-3 на рисунке 2). Однако, при инкубации плазмы донора с дефицитом высокомолекулярного кининогена (ВМК) и добавленными антителами к С1-ингибитору не наблюдалось образования фактора, повышающего проницаемость сосудов. Данный эксперимент и положил начало предположению, что гены внутреннего пути активации свёртывания крови («контактная система активации») могут участвовать в патогенезе НАО [104].

#### *Клинический случай С1-INH-НАЕ.*

Мужчина 1992 г.р. с 22 лет страдает периодически возникающими отеками стоп, кистей; дважды был отек лица; боли в животе; конец весны - начало лета крапивница. Кожа в отечной области обычного цвета и температуры. Процесс разрешается самостоятельно; как правило в течение суток. Эпизоды отеков возникают 1 раз в 1-2 месяца.

**Анамнез жизни:** в 23 года госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом о. аппендицит. При лапароскопии установлен диагноз гастроэнтерит, удален желчный пузырь по поводу ЖКБ. В дальнейшем боли в животе периодически повторяются. Принимает кеторолак. В 26 лет впервые возник отёк лица. Лечился стационарно с диагнозом отек Квинке тяжелой степени неясной этиологии (аминокaproновая кислота; хлоропирамин; преднизолон; адреналин). Повторно отёк Квинке произошёл в возрасте 27 лет.

**Аллергологический анамнез:** связывает крапивницу с приемом свежих овощей и фруктов в конце весны - начале лета.

**Наследственный анамнез:** у отца периодически боли в животе, неоднократно оперирован, отек рук однократно в возрасте 51 года, у дяди сильные боли в коленях.

**Лабораторные показатели:** IgG, А, М и С3 в норме. Завышен IgE 388 (0-150 IU/ml), снижен С4 0,039 (0,150-0,570 g/l).

Выполнено молекулярно-генетическое обследование: выявлена гетерозиготная патогенная замена в гене SERPING1 с. 1397 G→A (p. Arg 466 His).

**Диагноз:** С1-INH-НАЕ тип II.

### 2.3 НАО, не зависящий от С1-ингибитора (пС1-INH-НАЕ)

На долю НАО, не зависящего от С1-ингибитора (пС1-INH-НАЕ) приходится около 1% от всех НАО и на данный момент пС1-INH-НАЕ подразделяется на НАО вследствие мутации в генах кодирующих фактор свёртывания крови XII (FXII (5q35.3), FXII-НАЕ, 2000 [106]), плазминоген (PLG (6q26), PLG-НАЕ, 2018 [107]), ангиопоттин-1 (ANGPT1 (8q23.1), ANGPT1-НАЕ, 2014 [108]), кининоген-1 (KNG1 (3q27.3), KNG1-НАЕ, 2019 [109]) и на НАО неизвестного происхождения (U-НАЕ) [11]. Среди опубликованных данных на 2019 год описано 112 семей с мутацией в гене FXII [110], 3 семьи с мутациями в гене ANGPT1 [108,110,111], 21 семья с мутацией в гене PLG [112-115] и 1 семья с мутацией в гене KNG1 [109]. 70-75% случаев пС1-INH-НАЕ составляют именно пациенты с НАО неизвестного происхождения, т.е. те пациенты, для которых не было найдено генетического нарушения среди ассоциированных в настоящий момент с НАО, не зависящих от С1 ингибитора [11]. При пС1-INH-НАЕ уровни С1-ингибитора и С4 остаются в норме, однако было отмечено, что у пациентов с мутацией в гене FXII во время приступа отёка отмечалось снижение уровня С1-ингибитора [116].

#### 2.3.1 Классификация, основные черты, диагностика и терапия пС1-INH-НАЕ

Для пС1-INH-НАЕ характерно наличие отягощенного семейного анамнеза, первые симптомы, как правило, возникают в возрасте 20-30 лет [117]. НАО, не зависящий от С1-ингибитора, имеет сходный клинический фенотип с НАО, вследствие дефицита С1-ингибитора: рецидивирующие отёки поверхностных слоёв кожи, приступы болей в животе, опухание языка, отёки верхних дыхательных путей. Обычно отёки длятся 2-5 дней и главным образом затрагивают конечности и лицо, но ни в одном из описанных клинических случаев пС1-INH-НАЕ крапивница не встречалась [118].

В комплексном исследовании [119] было проанализировано 138 пациентов с U-НАЕ и FXII-НАЕ из 43 неродственных семей. Отёки кожи имели место у 92,8% пациентов, отёки языка у 53,6%, абдоминальные атаки у 50,0%, отёк гортани у 25,4%, вовлечение других органов было отмечено у 3,6%. У 21,7% пациентов был выявлен остеоартрит. Для большинства женщин клинические симптомы были вызваны приемом оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапией или беременностью [117,119].

Среди всех случаев пС1-INH-НАЕ, на долю FXII-НАЕ приходится до 25-30% случаев [1]. Первые проявления заболевания для FXII опосредованных отёков возникают в среднем в возрасте 20-26 лет [119,120]. Мутации в гене FXII, описанные на сегодняшний день, расположены в девятом экзоне. Наиболее частые мутации, которые встречается у большинства пациентов это с.983C>A/G, p.Thr 309 Lys//Arg соответственно [1]. Так же в литературе встречается описание дупликации 18 нуклеотидов (с.892\_909dup) и делеции 72 нуклеотидов (с.971\_1018 + 24del172). Эти генетические изменения не приводят к сдвигу рамки считывания и преждевременный

стоп-кодон не формируется, и каталитический домен FXII остается неизменным [121]. FXII-NAE характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, имеет очень низкую пенетрантность, особенно у мужчин (более 90% носителей мужского пола были бессимптомны по сравнению с 40% среди женщин) [1]. Мутации в основном встречаются в гетерозиготном состоянии. Однако была опубликована работа о двух независимых бразильских семьях с гомозиготной мутацией p.Thr 309 Lys [122].

Диагностика pC1-INH-NAE основана как на клинических проявлениях заболевания, так и на молекулярно-генетических исследованиях. 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 C1-ингибитора и количества белка C1-ингибитора в плазме [11].

Исходя из предполагаемой патофизиологии, применяют несколько возможных вариантов лечения pC1-INH-NAE. Это препараты, содержащие нативный или рекомбинантный C1-ингибитор, антагонист рецепторов брадикинина Icatibant и ингибитор белка калликреина Ecallantide, прогестины, андрогены (например, даназол) и антифибринолитики (например, транексамовая кислота) [1]. В терапии острого состояния применяют Icatibant, Ecallantide, нативный или рекомбинантный C1-ингибитор. При долгосрочной терапии в качестве препаратов первой линии применяют: транексамовую кислоту, прогестин (для женщин), нативный C1-ингибитор (для беременных женщин). Атенуированные андрогены могут применяться для долговременной профилактики, при отсутствии доступа пациента к ранее перечисленным препаратам [123].

### 2.3.2 Патогенез pC1-INH-NAE

Механизмы формирования отёка при pC1-INH-NAE в литературе охарактеризованы не так хорошо, как механизмы возникновения отёка ввиду дефицита C1-ингибитора. Механизмы классифицированы на подтипы в соответствии с генетической поломкой. Все выявленные генетические нарушения при pC1-INH-NAE были обнаружены в генах «контактной системы активации» и кинин-калликреиновой системы. Это позволило предположить, что все выявленные генетические нарушения приводят к сходным изменениям в этих генах, которые запускают повышенную активацию «контактной системы» и кинин-калликреиновой системы, вызывая несбалансированное увеличение брадикинина [124].

Поскольку самым первым подтипом pC1-INH-NAE был выделен FXII-NAE, то механизм формирования отёка ввиду мутаций в гене, кодирующем фактор свёртывания крови XII, наиболее изучен. Было доказано на мышиных моделях *in vivo* и *in vitro*, что мутации p.Thr 309 Lys (T309K) и p.Thr 309 Arg (T309R) повышают восприимчивость аутоактивации профермента FXII, что приводит к чрезмерной активации и образованию брадикинина через кинин-калликреиновую систему [125]. Также эти мутации приводят к ускоренной активации фактора свёртывания крови XII плазмином.

Недавно выявленное уникальное генетическое нарушение в гене плазминогена (PLG, p.K330E) у ряда пациентов с pC1-INH-NAE послужило еще более глубокому исследованию механизмов, участвующих в формировании брадикинина [107]. Плазминоген-циркулирующий профермент, из которого образуется белок плазмин [126].

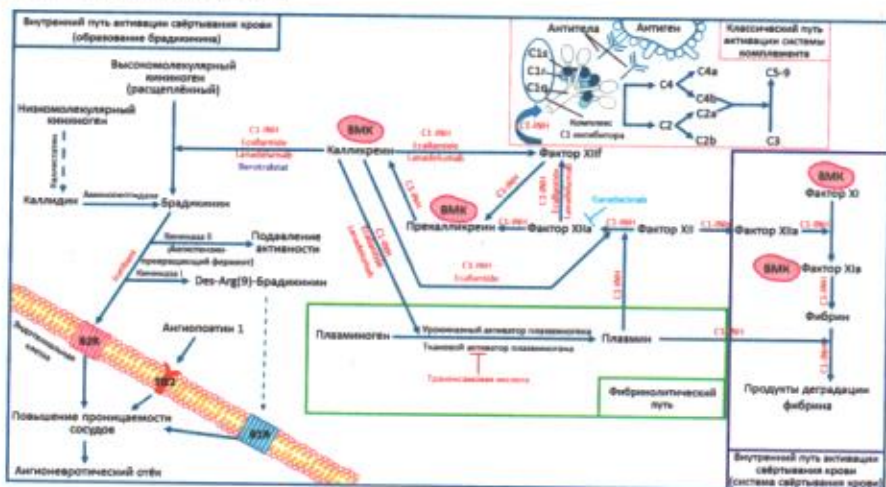
Хотя ещё нет экспериментальных данных, которые могут помочь понять молекулярный механизм PLG-NAE, сконструированная компьютерная модель белка, убедительно свидетельствуют о том, что однонуклеотидная замена приводящая к изменению аминокислоты Lys на аминокислоту Glu в 330 положении по белку (p.K330E) приводит к увеличению функциональной активности гена PLG. [113]. В подтверждение того, что именно повышение функциональной активности плазминогена связано с НАО, являются факты, что у пациентов с дефицитом плазминогена наблюдается утолщение мембран, такой как деревянистый конъюнктивит и гингивит, и ни у одного из пациентов с дефицитом плазминогена не было зафиксировано приступов ангионевротического отёка [127]. А факт, что при применении антифибринолитиков у пациентов с PLG-NAE приводит к уменьшению приступов отёков, усиливает биологическую достоверность участия «контактной системы активации» в патогенезе PLG-NAE [107].

Плазминоген также участвует в фибринолитической системе. Во время тромботического эпизода фибринолиз ускоряется, а количество продукта распада фибрина (D-димера) значительно увеличивается [128]. И, как известно, уровень D-димера значительно повышается во время приступов у пациентов с НАО, и незначительно завышен в бессимптомный период у тех же пациентов, но всё равно выше по сравнению со здоровой контрольной группой [129].

Нефибринолитическая активность плазмина так же проявляется на поверхностях эндотелиальных клеток. В физиологических условиях активация «контактной системы» уравновешивается не только C1-ингибитором, но ингибиторами активации плазминогена PAI-1 и PAI-2. Во время острых приступов НАО повышается регуляция урокиназы, с последующим повышением брадикинина. Это подтверждает, что местная генерация плазмина играет важную роль в развитии проницаемости кровеносных сосудов [130]. Исследование Мааса и соавторов в 2019 году продемонстрировало, что «контактная система активации» и система активации плазминогена строго функционально связаны и что не только FXIIa может действовать как активатор плазминогена, но также плазмин может действовать как активатор FXII [131].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) продуцируется в сосудистой системе гладкомышечными клетками и, так же как и плазмин, индуцирует проницаемость кровеносных сосудов. В моделях на животных сверхэкспрессия VEGF-индуцированной утечки из кровеносных сосудов и антагонизм VEGF уменьшал утечку плазмы из сосудов легких [128]. Кроме того, концентрации VEGF были обнаружены у пациентов с нарушениями, характеризующимися повышенной проницаемостью сосудов, а именно: синдром системной повышенной проницаемости капилляров и сепсис.

Было доказано, что мутация потери функции в гене ANGPT1 p.Ala 119 Ser (p.A119S), ассоциированная с nC1-INH-HAE, приводит к частичному нарушению механизма модуляции стимуляции VEGF на эндотелиальных клетках, что в свою очередь стимулирует развитие проницаемости кровеносных сосудов [132]. Таким образом, ANGPT1-HAE вследствие генетического нарушения p.Ala 119 Ser, препятствует мультимерной агрегации белка, которая необходима для блокировки тирозин-протеинкиназного рецептора (TIE2), который играет роль в ограничении проницаемости сосудов от многочисленных медиаторов воспаления [108]. Схема формирования, взаимодействия и диссимилиации брадикинина при ангионевротическом отёке показана на рисунке 3.



**Рисунок 3 – Схема взаимодействий компонентов систем комплемента, кинин-калликреиновой системы, каскада свертывания и фибринолиза в формировании ангионевротического отёка с указанием мишеней воздействия существующей терапии.**  
 \*TIE-2 – тирозин-протеинкиназный рецептор, B2R – рецептор брадикинина B2, B1R – рецептор брадикинина B1, ВМК – высокомолекулярный кининоген. \*\*Механизмы действия лекарств, которые в настоящее время одобрены для лечения НАО с дефицитом ингибитора C1- ингибитора, показаны красным, фиолетовым – препарат прошедший все стадии клинических испытаний и находящийся на рассмотрении в FDA, голубым – препарат, клинические испытания которого находятся на завершающей стадии

Все эти факты могут ещё больше добавить подтверждений к гипотезе о том, что приступы НАО происходят по причине локальной активацией «контактной системы» и не являются следствием активации системы комплемента [133]. Таким образом, аномальная гиперактивация «контактной системы активации» и кинин-калликреиновой системы с повышенным производством брадикинина, полученным при расщеплении ВМК, при участии прекалликреина, в настоящее время считается главным пусковым механизмом атак НАО.

### Клинический случай nC1-INH-HAE.

У пациентки 1967 г.р. первые приступы ангионевротического отёка начались в возрасте 26 лет, во время ее первой беременности.

**Анамнез жизни:** отёки лица, одной руки и ноги, а также боли в животе.

В настоящее время пациентке 52 года, эпизоды ангионевротического отёка происходят ежемесячно, несмотря на профилактику транексамовой кислотой (500 мг/день). Эпизоды ангионевротического отёка в основном затрагивают желудочно-кишечный тракт. Ранее пациентке был диагностирован панкреатит на основании острой боли в животе, высокого уровня амилазы в сыворотке (391 Ед/л; в норме 25-125 Ед/л) и патологических признаков при УЗИ брюшной полости. Количество лейкоцитов и тромбоцитов, общий билирубин и аспартатаминотрансфераза были в норме.

Выполнено молекулярно-генетическое обследование: выявлена гетерозиготная патогенная замена в гене FXII с.983C→A (p.Thr 309 Lys)

**Диагноз:** nC1-INH-HAE: FXII-HAE.

## 3 АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ БРАДИКИНИН-ОПОСРЕДОВАННЫХ ОТЁКОВ

### 3.1 Критерии для дифференциальной диагностики рецидивирующих брадикинин-опосредованных отёков

Резюмируя все приведенные ранее лабораторные и клинические характеристики, в таблице 4 указаны критерии, с помощью которых можно дифференцировать брадикинин-опосредованные ангионевротические отёки.

Таблица 4. Лабораторные и клинические критерии брадикинин-опосредованных отёков

Тип АО	Кол-во C4	Кол-во C1-INH	Экспрессия C1-INH	Кол-во C1q	Антитела к C1-INH	ВМК	Функциональная активность C1-INH	Начало первых симптомов (лет)	Семейная история
C1-INH-HAE, тип I	Сильно снижен	Сильно снижен	Сильно снижена	В норме*	Нет	Расщеплён	Сильно снижена	4-11	Да в 75% случаев
C1-INH-HAE, тип II	Сильно снижен	В норме или снижен	В норме или повышена	В норме*	Нет	Расщеплён	Сильно снижена	4-11	Да в 75% случаев
nC1-INH-HAE	В норме	В норме	В норме	В норме	Нет	В норме	В норме	20-30	Да
ACEi-AAE	В норме	В норме	В норме	В норме	Нет	В норме****	В норме	от 65	Нет
hH-AAE	В норме	В норме	В норме	В норме	Нет	В норме	В норме	от 12	Нет
lhH-AAE	В норме	В норме	В норме	В норме	Нет	В норме	В норме	36-42**	Нет
C1-INH-AAE	Сильно снижен	Сильно снижен	В норме	Сильно снижен	Есть***	Расщеплён	Сильно снижена	от 40	Нет

АО-ангионевротический отёк; ВМК – высокомолекулярный кининоген; \* иногда может быть немного снижен; \*\*очень редко, но первые симптомы могут появиться раньше; \*\*\* в 20% случаев возможно отсутствие антител; \*\*\*\* в 10% случаев ВМК может быть расщеплён

### 3.2 Иммунологическая и генетическая диагностика НАО

В основу алгоритма диагностики НАО была положена комбинация методов иммунологической и генетической диагностики.

Алгоритм диагностики НАО заключается в следующем:

- Пациенту с рецидивирующими ангионевротическими отёками выполняются тесты по определению уровня компонентов системы комплемента C3, C4 и C1-ингибитора, функциональной активности C1-ингибитора, C1q и определение расщеплённого ВМК (опционально от возможностей лаборатории и клинической картины отёков).

- После того, как природа ангионевротических отёков была признана приближенной к врождённым брадикинин-опосредованным отёкам – это является основанием для поиска поломок ответственных за формирование НАО методом молекулярно-генетической диагностики.

- Если по результатам лабораторных тестов и клинической картины отёков есть основания предполагать наличие у пациента НАО тип II, то первоначально необходимо выполнить прямое капиллярное секвенирование восьмого экзона гена SERPING1, поскольку большинство описанных в литературе мутаций, приводящих к НАО тип II, располагаются именно в восьмом экзоне.

- Если по результатам лабораторных тестов и клинической картины отёков есть основания предполагать наличие у пациента НАО тип I, либо при предположенном НАО тип II секвенирование восьмого экзона не дало результатов, то необходимо исследовать кодирующие регионы и прилегающие к ним сплайс-сайты гена SERPING1 капиллярным секвенированием, либо фрагменты всего гена SERPING1 методом высокопроизводительного секвенирования.

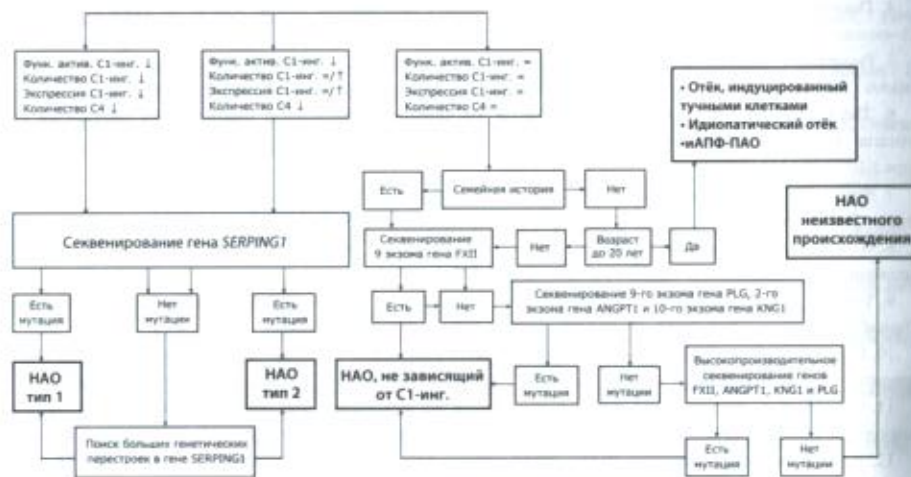
- Если при капиллярном секвенировании не было выявлено точечных мутаций, небольших делеций или вставок, то необходимо выполнить тесты по определению больших генетических перестроек в гене SERPING1 методом подсчёта копий экзона (EQT) или методом мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции (MLPA).

- Если в семье уже ранее была выявлена мутация, приводящая к формированию НАО, то необходимо проверить всех кровных родственников (даже бессимптомных) на наличие данной поломки методом прямого секвенирования интересующего региона.

- Если пациенту на основании лабораторных исследований и клинической картины отёков был предположен диагноз НАО, не зависящий от C1-ингибитора, то первоначально необходимо выполнить прямое капиллярное секвенирование фрагментов генов, которые уже ранее в литературе были ассоциированы с НАО, не зависящим от C1-ингибитора (девятый экзон генов FXII и PLG, второй экзон гена ANGPT1 и десятый экзон гена KNG1 [1, 99-101, 114]).

Если генетических нарушений, ранее ассоциированных с НАО, не зависящего от C1-ингибитора, не было выявлено, то тогда необходимо выполнить высокопроизводительное секвенирование всех фрагментов, включающих экзоны и прилегающие к ним сплайс-сайты, генов FXII, PLG, ANGPT1 и KNG1.

Модифицированный алгоритм иммунологической и генетической диагностики НАО из международной рекомендации [87] схематично продемонстрирован на рисунке 4.



Символом «↓» обозначали снижение показателя, «↑» – повышение показателя, «?» – показатель теста в норме; иАПФ-ПАО – приобретенный ангионевротический отёк, вызванный применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; C1-инг. – C1-ингибитор

Рисунок 4 – Схема иммунологической и генетической диагностики НАО