

**Т.М. Бондаренко**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доцент,

**О.В. Назар**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доцент,

**В.Д. Бабаджан**<sup>2</sup>, д-р мед. наук, професор

<sup>1</sup> кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика,

<sup>2</sup> кафедра внутрішньої медицини 2, клінічної імунології та алергології

Харківського національного медичного університету



Т.М. Бондаренко



О.В. Назар



В.Д. Бабаджан

## Ангіоневротичний набряк. Складний пацієнт

**А**нгіоневротичний набряк (АНН) – це транзиторна судинна реакція глибоких тканин шкіри та підшкірної клітковини або слизових і підслизових тканин із локально підвищеною проникністю кровоносних судин, що призводить до набряку тканин [1]. З клінічної точки зору, АНН часто є хронічним захворюванням з набряками, які виникають декілька разів протягом життя хворого, частіше одного разу на рік. Останні переважно є проявами алергічних реакцій, наприклад, у контексті анафілаксії внаслідок впливу алергену. Тут ми зосередимося на формах АНН, які проявляються рецидивними набряками, оскільки вони є проблемою для пацієнтів і лікарів.

АНН практично завжди охоплює нижні шари шкіри (дерму) і підшкірну тканину з високим вмістом судин або слизові оболонки, триває від кількох годин до кількох днів. У більшості випадків АНН виникає спонтанно, але може бути індукований різними «тригерами» [1, 2]. У пацієнтів із повторними нападами АНН, що тривають більш ніж 6 тиж, епізоди набряку відокремлені один від одного безсимптомними інтервалами різної тривалості. АНН шкіри без ямок, часто асиметричний, здебільшого не свербить і може бути досить болючим. Залежно від локалізації АНН може спричинювати спотворення,

фізичну дисфункцію, біль або обструкцію дихальних шляхів, тим самим погіршуючи якість життя пацієнтів.

Розрізняють АНН, опосередкований медіаторами мастоцитів, зокрема гістаміном (англ. mast cell mediator-induced AE (MCM-AE) або брадикініном (англ. bradykinin (BK)-mediated AE (BK-AE)), і АНН, обумовлений невідомим медіатором (причиною) (див. таблицю) [3, 4].

Хронічна кропив'янка є найпоширенішим захворюванням, яке проявляється АНН, опосередкованим медіаторами мастоцитів [5]. АНН частіше виникає у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК), ніж у пацієнтів із хронічною індукованою кропив'янкою (ХІК). Поширеність ХСК у загальній популяції становить до 1,4% [6].

Хронічна кропив'янка проявляється періодичною появою пухирів, АНН або обох цих проявів одночасно. АНН із пухирями або без них зустрічається приблизно у 70% пацієнтів із ХСК [7, 8], а близько 10% пацієнтів із ХСК мають лише АНН без пухирів [9]. При ХСК АНН пов'язаний із більшою тривалістю захворювання і тяжчим його перебігом [10]. Однак АНН менш поширений у пацієнтів із ХІК (наприклад, при холодовій або холінергічній кропив'янці). У нещодавньому дослідженні 46% пацієнтів із холінергічною кропив'янкою,

Таблиця. Класифікація АНН

АНН, опосередкований брадикініном				АНН, опосередкований медіаторами мастоцитів		АНН, опосередкований невідомим медіатором
C1-INH дефіцит/дисфункція		C1-INH норма		IgE-опосередкований	He-IgE-опосередкований	Медіатор невідомий
САН	НАН	САН	НАН			
САН-1 САН-2	НАН-С1-INH	САН-пС1-INH (САН-FXII, САН-PLG, САН-KNG1, САН- HS3ST6, САН-ANGPT1, САН-MYOF, САН-UNK	іАПФ-АНН, АНН, індукований іншими препаратами*	АНН з анафілаксією, АНН з/без уртикарій (кропив'янка)	АНН з/без уртикарій (кропив'янка)	Ідіопатичний АНН

**Примітки:** НАН – набутий ангіонабряк; САН – спадковий ангіонабряк; САН-пС1-INH – САН із нормальним рівнем пС1-INH. САН-ANGPT1 і САН-MYOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин, і роль брадикініну як медіатора симптомів АНН, очевидно, є непрямую. САН-UNK – САН внаслідок невідомої мутації, іАПФ-АНН – ангіонабряк, зумовлений інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту. \* Інші препарати (блокатори рецепторів ангіотензину II, гліптини, інгібітори неперилізину або активатори тканинного плазміногену) потенційно здатні індукувати брадикінін-опосередкований АНН.

що характеризувалася ознаками та симптомами, спричиненими потовиділенням, мали АНН [11].

У пацієнтів із холінергічною кропив'янкою та АНН спостерігали значно триваліший перебіг захворювання та частіше виникнення позашкірних ознак і симптомів у порівнянні з пацієнтами з холінергічною кропив'янкою без АНН. У разі симптоматичного дермографізму ХІК з ознаками та симптомами, спричиненими розчісуваннями, кожен п'ятий пацієнт повідомляв про виникнення АНН, що переважно локалізувався на повіках, ногах та руках [12]. Крім хронічної кропив'янки АНН, опосередкований медіаторами мастоцитів, також може виникати при анафілаксії.

У випадку хронічної кропив'янки АНН і пухирі спричинені дегрануляцією опасистих клітин і дією медіаторів, які вони виділяють, переважно гістаміну. Гістамін діє на H<sub>1</sub>-рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах судин, спричинюючи екстравазацію (здуття та мікроскопічний АНН), і на сенсорні нерви, що призводить до нейрогенної еритеми та свербіжу. Декілька інших медіаторів опасистих клітин, таких як лейкотрієни або фактор активації тромбоцитів, можуть спричинювати подібні до гістаміну відповіді і посилювати та подовжувати запальний процес. Залучення еозинофілів до шкірних ділянок активації та дегрануляції опасистих клітин у більшості випадків хронічної кропив'янки сприяє появі пухирів та готує шкіру до подальшого розвитку АНН [13].

З точки зору сигналів, які сприяють активації та дегрануляції опасистих клітин шкіри при хронічній кропив'янці, розвитку АНН та пухиря, справжні дегранулятори опасистих клітин слід відрізнити від модуляторів опасистих клітин. Перші призводять до дегрануляції, і тому необхідні для вивільнення прозапальних медіаторів з опасистих клітин і подальшого розвитку АНН. Модулятори опасистих клітин змінюють поріг їх чутливості у шкірі і, таким чином, посилюють реакцію опасистих клітин на дегранулятори [14].

Два класи автоімунних антитіл призводять до дегрануляції опасистих клітин шкіри при ХСК: специфічні антитіла IgE проти автоантигенів [15] і автоантитіла IgG та IgM проти IgE або альфа-субодиниці рецептора IgE [16]. Сигнали, пов'язані з інфекцією, харчові компоненти та нейропептиди сьогодні розглядають як модулятори дегрануляції опасистих клітин. Психічний стрес також вважають релевантним модулятором активності ХСК у багатьох пацієнтів.

Нейропептиди, які вивільняються під час стресових реакцій, виявляють модульований ефект на опасисті клітини.

АНН, зумовлений брадикініном, може бути спадковим або набути внаслідок абсолютного/відносного дефіциту інгібітора C1-естерази (C1-INH) або внаслідок інших механізмів (див. таблицю) [17].

САН – це рідкісне генетично-детерміноване захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування, яке характеризується рецидивними епізодами АНН, що зазвичай виникає у шкірі і підшкірній клітковині або слизових оболонках верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і шлунково-кишкового тракту (ШКТ). САН в усьому світі зустрічається із частотою 1:50 000, але може мати значно більшу поширеність через неправильно встановлений діагноз. В Україні САН діагностовано в 74 пацієнтів.

САН-1/2 пов'язаний із мутацією в гені SERPING1, який кодує C1-INH [18]. Натеper відомо понад 700 видів мутацій гена SERPING1, асоційованих зі САН-1/2 [19]. У близько 20–25% пацієнтів за захворювання відповідає первинна мутація *de novo* SERPING1 [20]. C1-INH є інгібітором серинової протеази (SERPIN) і основним інгібітором декількох протеаз комплексу (C1r, C1s), серинової протеази, асоційованої з лектином, що зв'язує манозу [MASP] 1 та 2, калікреїну плазми і активованого фактора згортання крові XII, а також мінорного інгібітора фібрінолітичної протеази плазміну [21, 22].

Генетичний дефект при цьому захворюванні зазвичай призводить до дефіциту C1-INH або його дисфункції, що зумовлює порушення регуляції активності калікреїну в плазмі та в кінцевому підсумку призводить до переважанню брадикініном. Переважанню брадикініном спричинює симптоми САН.

Нині розпізнані та генетично ідентифікуються такі форми САН: САН 1-го типу (мутований ген, який продукує деформований білок C1-INH, який секретується недостатньо ефективно, що призводить до зниження рівня й активності C1-INH); САН 2-го типу (мутований ген, який кодує синтез патологічного білка C1-INH, що секретується в нормальних або підвищених кількостях, але є дисфункціональним або афункціональним).

Також виділяють мутації *de novo* – мутації, що виникають у людини вперше, без успадкування. Приблизно 20–25% пацієнтів з уперше виявленим САН можуть мати рідше мутації *de novo*, а не спадкові мутації гена C1-INH. Але в деяких пацієнтів із САН спостерігають нормальну активність C1-INH. Ці пацієнти можуть мати мутації

в гені, що кодує фактор згортання крові XII (САН-FXII), в гені ангіопетину-1 (САН-ANGPT1), в гені плазміногену (САН-PLG), в гені кініногену-1 (САН-KNG1), в гені міоферліну (САН-MYOF) або в 6-му гені гепарин-сульфат-3-О-сульфотрансферази (САН-HS3ST6), що призводить до посилення продукування брадикініну. Крім того, деякі хворі мають САН внаслідок невизначених мутацій (САН-UNK) [2].

АНН у хворих із САН-FXII, САН-PLG та САН-KNG1 вважають опосередкованим надлишковим утворенням брадикініну, тоді як АНН у хворих на САН-ANGPT1 та САН-MYOF спричинені модуляцією відповідних рецепторів ендотелію судин, порушеннями передачі сигналу від рецепторів судинного епідермального росткового фактора (англ. vascular endothelial growth factor – VEGF). Жінки значно переважають серед таких пацієнтів. У більшості хворих із САН-FXII і часто у хворих із САН-PLG значно підвищена чутливість до естрогенів [23].

Основним медіатором набряку при САН-1/2 є брадикінін – низькомолекулярний нанопептид, який утворюється, коли активний калікреїн плазми розщеплює високомолекулярний кініноген [21, 23].

Типова клінічна картина САН характеризується періодичними епізодами набряку підшкірної або підслизової клітковини з будь-якою локалізацією (найчастіше кінцівок), а також нападами інтенсивного болю в животі. Визначення концентрації білка С1-INH, функції С1-INH і концентрації С4 у сироватці/плазмі крові використовують для діагностики САН-1/2. При проведенні цих трьох тестів діагностична точність виявлення САН-1/2 є вищою порівняно з використанням одного з них [22–26].

При САН-1, який охоплює близько 85% пацієнтів із САН, концентрація і функція С1-INH є низькими (<50% від норми). При САН-2 концентрація С1-INH є нормальною або підвищеною, тоді як функція С1-INH знижена (<50% норми). Рівень С4 у пацієнтів із САН-1/2 зазвичай низький, але його чутливість і клінічна специфічність як маркера САН є обмеженими [22–28]. Саме тому його визначення з метою лише діагностичного скринінгу САН-1/2 не рекомендовано.

Секвенування гена SERPING1 може бути доцільним при обстеженні деяких пацієнтів із САН-1/2 (у тому числі під час пренатальної діагностики), проте біохімічний аналіз на С1-INH ефективний і менш дорогі варіанти, ніж генетичне тестування [29]. Секвенування ДНК може пропустити мутації, які призводять до утворення прихованих ділянок сплайсингу. Проведення генетичного тестування може бути доцільним у конкретних випадках, наприклад, при мозаїчних формах.

АНН може виникати внаслідок набутого дефіциту С1-INH (НАН-С1-INH). Це відбувається через посилений катаболізм С1-INH, коли деградація С1-INH випереджає синтез нового С1-INH. Пацієнти з НАН-С1-INH часто мають основне лімфопроліферативне захворювання, яке призводить до постійної активації комплементу за класичним шляхом із наступним виснаженням С1-INH. У деяких пацієнтів із НАН-С1-INH можуть вироблятися автоантитіла до С1-INH, що знижує його рівень і активність. Як і САН-С1-INH, АНН у пацієнтів із НАН-С1-INH характеризується підвищеним рівнем брадикініну в плазмі [30].

Набутий дефіцит С1-INH може виникнути при прийомі іАПФ і призвести до АНН (НАН-іАПФ). АПФ є

протеазою, яка розщеплює брадикінін. При інгібуванні АПФ порушується деградація брадикініну, що сприяє розвитку АНН. Повідомлялося, що в пацієнтів, які приймають іАПФ, спостерігали підвищений рівень брадикініну в плазмі крові. Інгібітори дипептидилпептидази-4 або інгібітори неприлізину (нейтральні ендопептидази), які також використовують у лікуванні гіпертензії, можуть значно збільшувати схильність до АНН, спричиненого лікарськими засобами, у поєднанні з іАПФ [31, 32].

Брадикінін є вазоактивним нанопептидом, який сприяє вазодилатації через В2-рецептор брадикініну [1, 2, 3, 22, 25]. Калікреїн-кінінова система являє собою прекалікреїн, калікреїн та високомолекулярний кініноген. Калікреїн плазми утворюється зі свого неактивного проензиму прекалікреїну, який активується протеазою калікреїну плазми і активованим фактором згортання крові XII, які, своєю чергою, можуть активуватися при контакті з негативно зарядженими поверхнями предметів або клітинних структур. Цей каскад розщеплює високомолекулярний кініноген із вивільненням брадикініну [33].

С1-INH інгібує калікреїн плазми і активований фактор згортання XII шляхом зв'язування з їхніми активними центрами, таким чином інактивує їх. Брадикінін розщеплюється АПФ (кініназою-2), карбоксипептидазою N, нейтральною ендопептидазою, дипептидилпептидазою IV і амінопептидазою P, що призводить до надзвичайно короткого періоду його напіввиведення – близько 17 с [3].

Як збільшення виробництва, так і пригнічення розпаду можуть спричинити надлишок брадикініну з розвитком АНН. Вивільнення брадикініну через рецептор брадикініну В2 призводить до підвищення судинної проникності, накопичення рідини в міжклітинному просторі підшкірних, підслизових тканин язика, гортані, ротоглотки, м'яких тканин інших локалізацій та внутрішніх органів, що призводить до брадикінін-залежного АНН [3, 33]. Проте виникає багато питань щодо діагностики, перебігу та лікування цього захворювання у разі типової клінічної картини на тлі негативних результатів специфічних маркерів при лабораторному дослідженні.

### Клінічний випадок

На кафедрі дерматології, алергології, клінічної та лабораторної імунології спостерігається **пацієнт 1980 р. н.** з проявами АНН, зі скаргами на рецидивні набряки обличчя, кінцівок, які інколи супроводжуються свербіжем, при цьому тривалість набряків варіює від 6–12 год до 2–3 діб. Сімейний анамнез не обтяжений. Вперше симптоми з'явилися 3 роки тому.

Пацієнт пройшов обстеження: загальний аналіз крові – без особливостей, імуноферментний аналіз (ІФА) на ВІЛ – не виявлено, реакція Вассермана (RW) – негативна, рентгеноскопія органів грудної клітки (ОГК) – легені та серце без змін.

У зв'язку з тим, що АНН може бути одним із клінічних проявів системного захворювання сполучної тканини, для його виявлення або виключення хворому визначили у сироватці крові ревматоїдний фактор – в межах норми, кількісно імунотурбідиметричним методом визначали С-реактивний протеїн – 4 мг/л та антистрептолізин О (АСЛО) – 100 МОд/л, методом ІФА визначали рівні автоантитіл до дволанцюгової ДНК (англ. anti-ds-DNA) – 17 Од/мл та до одностанцюгової ДНК (англ. anti-ss-DNA) 12 Од/мл.

Для оцінки функції шитоподібної залози в сироватці крові кількісно методом хемілюмінесцентного імуноаналізу визначали концентрацію тиреотропного гормону (ТТГ) – 3,8 мкОд/мл, антитіл до рецепторів тиреотропного гормону стимулювальних (АТ-р-ТТГ стимул.) – 0,32 Од/л, антитіл до мієлопероксидази – 6,0 Од/мл; імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастках визначали концентрації тироксину вільного (Т4 вільн.) – 1,14 нг/дл, трийодтироніну вільного (Т3 вільн.) – 2,8 пг/мл.

Всі вищезазначені показники були в межах норми.

Для визначення сенсibiliзації до харчових, пилоквих, побутових та інших алергенів хворому проводили визначення загального рівня IgE – 50 МО/мл (не підвищений), мультикомпонентний ІФА на основі нанотехнологій на молекулярному рівні (ALEX<sup>2</sup>) – клінічно-значущого підвищення рівня антитіл до алергокомпонентів не визначено.

Методом D-НІТ (деградації гістаміну) визначили рівень активності діаміноксидази (ДАО) – 75 HDU/мл (рівень дещо знижений, в нормі вище 80 HDU (одиниць деградації гістаміну)/мл). Дефіцитом ДАО вважають зниження її активності в сироватці крові до 40 HDU/мл і нижче. Тому визначена у хворого дещо знижена активність ДАО нами була розцінена як ознака, що може сприяти виникненню АНН. Крім того, не завжди кількісне визначення ДАО у крові відображає активність ферменту у тканинах організму і може відповідати вираженості симптомів низької толерантності до гістаміну у хворого. Достовірним методом діагностики низької толерантності до гістаміну є шкірна проба з 0,1% розчином гістаміну. Хворому був проведений прик-тест з 0,2 мл 0,1% розчину гістаміну. Було встановлено збереження папули в місці алергопроби розміром 8 мм протягом 50 хв, що було розцінене як ознака зниження толерантності до гістаміну.

Рівень триптази у сироватці крові визначали методом імунофлюороферментного аналізу (ImmunoCAP) – 8 мкг/л (в межах норми), що разом із негативними результатами ALEX<sup>2</sup>-тесту свідчить про відсутність IgE-залежного алергічного процесу при АНН.

Повторний аналіз калу на яйця глистів був негативний. Хворому визначили рівень IgG до гельмінтів – паразитарна панель (IgG до гельмінтів, аскарид, токсокар, лямблій) виявила імунологічні ознаки інвазії токсокар (індекс 1,4) та аскарид (індекс 1,2); рівень IgG до *Helicobacter pylori* – 0,6 Од/мл (в межах норми). Бакпосів зі слизової носа та мигдаликів не виявив росту патогенної мікрофлори. Фіброгастроудоденоскопія: ознаки хронічного гастродуоденіту. УЗД жовчного міхура: дискінезія за гіпокінетичним типом.

У зв'язку зі схожістю клінічних ознак АНН, що спостерігали у хворого, зі САН пацієнту визначали: С4-компонент комплементу – 18,2 мг/дл (в межах норми), концентрацію С1-INH – 19 нг/мл (у межах норми), активність С1-INH – 1,0 ум. од./мл (в межах норми). Таким

чином, проведене дослідження дало змогу виключити САН як причину захворювання.

АНН, що спостерігали у хворого, має алергічний характер. Його основними патогенетичними механізмами є зниження активності ДАО, що призводить до зниження толерантності до гістаміну. Цей патогенетичний механізм був підтверджений позитивними результатами шкірного прик-тесту з 0,1% розчином гістаміну. Наявність хронічного гастродуоденіту, дискінезії жовчного міхура за гіпокінетичним типом, лабораторних ознак гельмінтозу сприяє підвищеному утворенню гістаміну у ШКТ на тлі зниженої його деградації під впливом ДАО, що призводить до розвитку нападів АНН за неімунним механізмом.

Пацієнту було запропоновано лікування, яке передбачало протипаразитарну терапію (альбендазол по 400 мг двічі на добу протягом 10 днів із повтором курсу через 30 днів), антигістамінні препарати II покоління (біластин по 20 мг 1 раз на добу протягом 3 тиж), антилейкотрієнові препарати (монтелукаст по 10 мг 1 раз на добу протягом 1 міс), холеретики (хофітол по 1 таблетці тричі на добу після їди). Було призначено харчування з виключенням продуктів із високим вмістом гістаміну: алкогольні напої, витримані сири, мариновані та квашені овочі, особливо консервовані, рибні консерви, у тому числі зі скумбрії або тунця, копченості (ковбаса, шинка, бекон, салями), майонез, бобові (нут, соя, сочевиця), оцет, йогурти, шоколад і какао, зелений чай, шитрусіві, ананас, арахіс, томати, банани, баклажани, вишня, перець чилі, кориця, гвоздика.

Проведена терапія призвела до поліпшення стану, але ремісія була нетривалою, що потребувало проведення корекції терапії. Ми запідозрили, що причиною АНН у хворого може бути як накопичення гістаміну у тканинах, так і підвищене накопичення брадикініну. Тому до вищезгаданого лікування була додана харчова добавка гістадо по 1 капсулі двічі на добу за 15 хв до прийому їжі протягом 2 міс із наступним зниженням дози до 1 капсули 1 раз на добу. Одна капсула гістадо містить 4,2 мг діаміноксидази (10 000 HDU) – ферменту, який знижує рівень гістаміну. З метою зниження рівня брадикініну у тканинах організму хворому призначили транексамову кислоту в дозі 250 мг двічі на добу тривалий час, що сприяло гальмуванню утворення кінінів та інших пептидів, які беруть участь у запальних та алергічних реакціях. Додана терапія разом із харчуванням з виключенням продуктів із високим вмістом гістаміну забезпечила тривалу профілактику АНН і призвели до ремісії захворювання упродовж 6 міс.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що АНН може бути комбінованим (причиною може бути поєднання впливу медіаторів гістаміну і брадикініну). При комбінованому АНН пацієнти потребують корекції лікування з призначенням препаратів, що знижують накопичення як гістаміну, так і брадикініну у тканинах організму.

Список літератури – у редакції

## ANGIOEDEMA. DIFFICULT PATIENT

Bondarenko T.M.<sup>1</sup>, Nazar O.V.<sup>1</sup>, Babadzhani V.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, <sup>2</sup> Kharkiv National Medical University

### Abstract

The article discusses various types of angioedema (AE), pathogenetic mechanisms of their development, main clinical symptoms, and modern approaches to the diagnosis and treatment of such conditions. A complex clinical case of AE caused by the influence of not only histamine but also bradykinin is described. With this combined variant of the disease, patients require appropriate therapy targeting the reduction of both of these mediators.

**Key words:** angioedema, chronic urticaria, hereditary angioedema, histamine intolerance