Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России

Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Зав. кафедрой: ДМН, проф. Петрова М.М.

Реферат на тему:

«Наследственный ангионевротический отек»

Выполнил: ординатор 1 года,112 группы,

специальности «Общая врачебная практика» Цюпко М.Д.

Красноярск 2022

Оглавление

[Введение 3](#_Toc122037634)

[Клиническая картина заболевания 3](#_Toc122037635)

[Периферические отёки 3](#_Toc122037636)

[Абдоминальные атаки 3](#_Toc122037637)

[Классификация 4](#_Toc122037638)

[НАО с дефицитом С1-ИНГ. 4](#_Toc122037639)

[НАО без дефицита С1-ИНГ (без патологии системы комплемента): 4](#_Toc122037640)

[Диагностика 5](#_Toc122037641)

[Лечение 6](#_Toc122037642)

[Краткосрочная профилактика 7](#_Toc122037643)

[Долгосрочная профилактика 7](#_Toc122037644)

[Список литературы: 8](#_Toc122037645)

# Введение

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — редкое, потенциально жизнеугрожающее, генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающееся примерно у 1 из 50 000 человек. Мутация в гене SERPING1 приводит к дефициту количества ингибитора С1-эстеразы и/или снижению его функциональной активности. При раннем дебюте НАО у многих пациентов он тем не менее остается нераспознанным на протяжении десятков лет. Типичными ошибочными диагнозами являются аллергический или идиопатический ангионевротический отек, а в некоторых случаях — анафилаксия.

# Клиническая картина заболевания

Характерен ранний дебют заболевания в первой или второй декаде жизни, однако возможно более позднее появление первых симптомов вплоть до пожилого возраста. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез, однако у 25% пациентов он отсутствует.

Клиническая картина заболевания проявляется АО различной локализации, нечувствительными к терапии антигистаминными препаратами для системного применения исГКС.

К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся:

### Периферические отёки

– наиболее частое клиническое проявление заболевания, встречающееся практически у 100% пациентов с НАО. Отёки рецидивирующие, не сопровождаются крапивницей. Кожные покровы над отёком не гиперемированы и обычной температуры. Отёки медленно нарастают, их средняя продолжительность 2-4 суток. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отёка. Верхние и нижние конечности – наиболее частая локализация. `

### Абдоминальные атаки

– второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО (более80%). Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей или запором, вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования(ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости) можно выявить отёк участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки часто являются причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику «острого живота ».Не редко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания, что затрудняет постановку диагноза.

Отёки, способные привести к асфиксии

(потенциально фатальные отёки): отёк гортани, отёк языка, отёк связочного аппарата и небной занавески. При отёке языка – отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости.

К более редким клиническим проявлениям заболевания относятся следующие проявления заболевания.

1. Интенсивные головные боли (возникающие при отёке мозговых оболочек),сопровождающиеся ощущением сдавления головы, ощущением давления в глазных яблоках, нечувствительных к действию анальгетиков;
2. Сильные боли при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание, затруднение мочеиспускания вплоть до анурии, возникающие при отёке мочевого пузыря и уретры;
3. Отёки мышц, характеризующиеся ограниченным уплотнением мышцы;
4. Отёки суставов;
5. Боль и/или ощущение сдавления в области грудной клетки, не сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме.
6. Боль в области почек;
7. Боль в области пищевода.

У пациентов могут быть могут иметь место «предвестники» отёков: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др.;

Маргинальная эритема – не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов –двух суток. Могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться «предвестниками».

Триггеры:

1. механическая травма (в том числе, длительное сдавление, укол, ушиб, оперативные вмешательства, инвазивные методы обследования и др.);
2. острые инфекции/декомпенсация любой сопутствующей патологии
3. менструация/беременность/лактация;
4. прием эстрогенов
5. прием ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II;
6. стресс.

# Классификация

## НАО с дефицитом С1-ИНГ.

НАО I-го типа обусловлен снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме (85% всех случаев НАО) [1].

НАО II-го типа обусловлен снижением функциональной активности С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен (15% всех случаев НАО) [1].

## НАО без дефицита С1-ИНГ (без патологии системы комплемента):

НАО с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО - FXII);

НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);

НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);

НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО – KNG1)

НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО), устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом.

# Диагностика

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |

|  |
| --- |
| НАО с дефицитом С1-ингибитора |

 |

|  |
| --- |
| НАО без дефицита С1-Ингибитора |

 |
| Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье | **≥1 критерия:*** Рецидивирующие периферические АО
* Рецидивирующие абдоминальные атаки
* АО верхних дыхательных путей

Дополнительный критерий: Семейный анамнез**И**диагностически значимое снижение С1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне С1-ИНГ)**И ≥ 1 критерия:*** диагностически значимое снижение С1-ИНГили его функциональной активности (принормальном или повышенном уровне С1-ИНГ)при повторном исследовании
* выявление причинно-значимой мутации сдоказанной патогенностью в гене
* SERPING1
 |

|  |
| --- |
| **≥1 критерия:*** Рецидивирующие периферические АО
* Рецидивирующие абдоминальные атаки
* АО верхних дыхательных путей

Дополнительный критерий: Семейный анамнез**И**Уровень С1-ИНГ и его функциональной активности в двух исследованиях не снижены, или их снижение диагностически незначимо.**И ≥ 1 критерия:*** наличие семейного анамнеза
* выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в одном из генов:плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангипоэтина-1.
 |

 |
| Диагностические критерии для пациентов с клиническими проявлениями НАО, у которых есть член семьи с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом

|  |
| --- |
|  |

 | **У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом****≥1 критерия:*** Рецидивирующие АО Рецидивирующие абдоминальные атаки
* АО верхних дыхательных путей

**И ≥ 1 критерия:*** диагностически значимое снижение С1-ИНГ- или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне С1-ИНГ)
* выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене *SERPING1*(как у родственника)
 |

|  |
| --- |
| **У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО без дефицита С1-ингибитора****≥1 критерия:*** Рецидивирующие АО Рецидивирующие абдоминальные атаки
* АО верхних дыхательных путей

**И (только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация)**выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью водном из генов (как у родственника):плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангипоэтина-1. |

|  |
| --- |
|   |

 |
|

|  |
| --- |
| Диагностические критерии для пациентов без клинических проявлений НАО(до клиническая стадия), у которых есть член семьи с подтвержденным диагнозом НАО |

 |

|  |
| --- |
| **У пациента есть родственник (кровный) с подтвержденным диагнозом НАО с дефицитом С1-ингибитора и установленным типом****И ≥ 1 критерия:*** диагностически значимое снижение С1-ИНГили его функциональной активности (принормальном или повышенном уровне С1-ИНГ)
* выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене *SERPING1*(как у родственника)
 |

 |

|  |
| --- |
| Только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация. **У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО без дефицита С1-ингибитора** **И*** выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью водном из генов (как у родственника):плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангипоэтина-1.
 |

 |

Всем пациентам-пробандам с подозрением на НАО рекомендуется проведение двукратного исследования уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови или исследования уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови в сочетании с проведением молекулярно-генетического исследования мутаций в гене

SERPING 1 в крови методами секвенирования и количественной MLPA для подтверждения диагноза НАО I или II типа.

# Лечение

* Терапия НАО состоит из трех основных компонентов (таблица 4):
* купирования отёков;
* краткосрочной профилактики (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями);
* долгосрочной профилактики при тяжелом течении или частых приступах заболевания(профилактика рецидивов).

**Купирование отёков**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Взрослые | Дети |
| Икатибант | 30 мг п/к | С 2-х лет, в зависимости от массытела.12 кг - 25 кг 10 мг 26 кг – 40 кг 15 мг 41 кг - 50 кг 20 мг 51 кг - 65 кг 25 мг> 65 кг 30 мг[74] |
| Ингибитор С1-эстеразы человека | 20 МЕ/кг в/в | 20 МЕ/кг в/в |
| Свежезамороженная плазма (только при отсутствии других опций) | 400 мл в/в | 10 мл/кг массы тела в/в |

## Краткосрочная профилактика

Пациентам с НАО I и II типов рекомендуется проводить краткосрочную профилактику(таблица 6, приложение Б-4) перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного тракта, для предотвращения развития отёка

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Взрослые | Дети |
| Ингибитор С1-эстеразы человека | 1000 МЕ в/в | 15-30 МЕ/кг массы тела в/в |
| Свежезамороженная плазма(только при отсутствииингибитора С1-эстеразы человека) | 400 мл в/в | 10 мл/кг массы тела |
| Даназол | 2,5-10 мг/кг массы тела за 5 днейдо и 2-3 дня после(максимальная доза 600 мг) | #даназол только приотсутствии другихпрепаратов: 2,5-10 мг/кгмассы тела за 5 дней до и2-3 дняпосле(максимальная доза600 мг) |

## Долгосрочная профилактика

Основная задача долгосрочной профилактики – уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность пациента. Терапию рекомендуется индивидуализировать в зависимости от особенностей течения, наличия противопоказаний, технических возможностей для получения той или иной терапии. Четыре группы препаратов рекомендовано использовать для долгосрочной профилактики НАО I, II типа

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препараты | Взрослые | Дети |
| Даназол | 100 мг через 1 день – 600 мг/сутки | только детям, достигшим V стадии половогосозревания по Таннеру#2,5 мг/кг массы тела (максимальнаяоднократная доза 200мг) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| #Транексамовая кислота\*\* | 30-50 мг/кг массы тела, разделенных на 4приема (до 6 г) | Старше 3-х лет: 20-40 мг/кг массы тела,разделенных на 4 приема |
| #Ингибитор С1-эстеразы | 500-3000 МЕ в/в 2 раза в неделю | 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю |
| #Прогестагены | Только для женщин детородного возраста.Согласно инструкции к конкретномупрепарату | Не применяются |

# Список литературы:

1. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасян А.С., Лапченко А.А., Кишиневский А.Е., Горовая Е.В., Алексанян Т.А. Ангионевротический отек. Классификация, диагностика, профилактика, тактика лечения. Вестник оториноларингологии. 2019;84(3):68-73
2. Ангионевротический отек. Клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации». М. 2014. Angionevroticheskii otek. Klinicheskie rekomendatsii dlya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei) Rossiiskoi Federatsii». M. 2014