

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский
государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.
Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Демко Ирина Владимировна

Руководитель ординатуры:

к.м.н., доц. каф. Мосина Валентина Анатольевна

РЕФЕРАТ на тему:

“Наследственный
ангиоотек”

Выполнил:

ординатор 2-го года обучения,
Емельянчик В.С.

Красноярск, 2024

Содержание

1. Введение.....	3
2. Генетические аспекты и патофизиология	3-5
3. Диагностика	5-6
4. Лечение	7-8
5. Выводы	8-9
6. Список литературных источников.....	10-11

Введение

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — редкое генетическое заболевание, характеризующееся периодически возникающими отеками различных тканей. Биохимической основой, приводящей к проявлениям НАО, является количественный или качественный дефицит ингибитора эстеразы C1 в плазме (C1-ИНГ).

В результате повышается проницаемость сосудов, что приводит к возникновению ангионевротического отека. [1] Сообщения о распространенности дефицита C1-ИНГ варьируются в широких пределах: от 1:50 000 до 1:100 000. В связи с низкой частотой встречаемости медицинские работники плохо осведомлены о данном заболевании, принципах его диагностики и терапии и имеют низкую настороженность в отношении его выявления. Это может иметь решающую значимость при ургентных состояниях у пациентов с НАО, поскольку неправильно назначенное лечение может привести к летальному исходу в короткие сроки. Несмотря на относительно редкую встречаемость заболевания, проблемы диагностики и ведения пациентов с НАО сохраняют свою актуальность.

Генетические аспекты и патофизиология

В настоящее время известно несколько наследственных форм брадикинин-опосредованного ангиотека. В ходе молекулярно-генетической диагностики возможна идентификация следующих нарушений: Наиболее распространенные и изученные формы —

1) НАО, обусловленное дефицитом C1-ИНГ (НАО 1-го типа), характеризующееся низким количественным и функциональным уровнем C1-ИНГ; 2) НАО вследствие дисфункции C1-ИНГ (НАО 2-го типа), характеризующееся нормальным (или повышенным) количественным, но низким функциональным уровнем C1-ИНГ. Эти нарушения ассоциированы с мутацией в гене SERPING1, который кодирует C1-ИНГ. В настоящее время известно, что более 700 различных мутантных вариантов SERPING1 связаны с НАО-1 и 2 типов. [9] Примерно у 20–25% пациентов за заболевание ответственна мутация SERPING1 de novo. [10]

C1-ИНГ — полуфункциональный фермент, ингибитор сериновой протеазы (SERPIN) и основной ингибитор нескольких протеаз комплемента (C1r, C1s и маннозсвязывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы 1 и 2), протеаз калликреин-кининовой и фибринолитической систем (путем ингибирования эффектов фактора Хагемана - фактора свертывания 12 и плазмина). Плазменный калликреин активируется из неактивного зимогена прекалликреина с помощью протеазного фактора XII, который автоактивируется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями. Когда активный плазменный калликреин расщепляет высокомолекулярный кининоген (ВМК) образуется брадикинин, который является ключевым медиатором в патогенезе развития ангиотек. Последний быстро метаболизируется эндогенными металлопротеазами, включая ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Недостаток или отсутствие C1-ИНГ приводят к накоплению брадикинина, взаимодействию его с рецепторами брадикинина B2, повышая проницаемость сосудистой стенки с последующей экстравазацией жидкой составляющей крови, обуславливающей развитие отеков различной локализации. [1]

3) НАО с мутацией гена фактора XII (НАО-FXII или тип 3). Известно, что фактор свертывания 12 участвует в образовании брадикинина из высокомолекулярного

кининогена. При снижении его активности развивается болезнь Хагемана, сопровождающаяся нарушением свертывания крови, однако при ряде специфических доминантных мутаций в гене F12, изменяется последовательность полипролинового линкерного домена фактора, что увеличивает его чувствительность к плазмину. Таким образом, даже небольшая концентрация плазмينا в сыворотке приводит к значительному увеличению активности 12 фактора свертывания. Это приводит к избыточному образованию брадикинина с последующим его накоплением и развитием ангиоотека. [2]

4) НАО с мутацией гена ангиопоэтина-1 (НАО-ANGPT1). Функция белка ANGPT1 заключается в снижении сосудистой проницаемости за счет ингибирования эффектов брадикинина и сосудистого эндотелиального фактора роста. Замена участка р.А119S приводит к потере функции белка, кодируемого геном ANGPT1, изменяя его конфигурацию и нарушая возможность образовывать мультимеры. В результате снижается способность связывания белка со специфическим рецептором на эндотелиальных клетках, TIE2-рецептором. Следствием этого нарушения является повышение проницаемости сосудов под воздействием кининов, выбрасываемых тучными клетками. [3]

5) НАО с мутацией гена плазминогена (НАО-PLG). Мутации гена PLG в крингл-домене 3 изменяют структуру и функцию плазминогена. Крингл-домен 3 облегчает связывание плазминогена с множеством рецепторных сайтов эндотелиальных клеток, тем самым опосредуя активацию фибринолиза, сопровождающуюся повышением уровня плазмينا. Мутация в гене PLG обеспечивает более высокое сродство плазминогена к тканевым активаторам на поверхности эндотелиоцитов. Избыточное накопление плазмينا приводит к активации калликриен-кининовой системы и избыточному синтезу брадикинина. [4]

6) НАО с мутацией кининогена 1 ген (НАО-KNG1). Ген кининогена содержит 11 экзонов и путем альтернативного сплайсинга транскрибируется в уникальный транскрипт мРНК как для ВМК, так и для низкомолекулярных кининогенов (НМК). С помощью анализа *in silico* было выявлено, что именно изменения в экзоне 10 гена KNG1 приводят к патогенным процессам, связанным с образованием кининогенов. Было предположено, что в результате данной мутации происходит модификация N-концевого сайта расщепления ВМК и НМК, в результате чего из этих кининогенов образуется aberrантный брадикинин. Этот брадикинин функционально активен, но может стать устойчивым к расщеплению ферментами, такими как АПФ или аминопептидаза-2. В связи с этими свойствами aberrантный брадикинин приобретает увеличенный период полувыведения и более высокую активность. [5]

7) НАО с мутацией в гене миоферлина (НАО-MYOF). Bernatchez PN и др., путем создания моделей с подавлением гена, кодирующего миоферлин, обнаружили, что этот белок предотвращает деградацию рецептора фактора роста эндотелия сосудов-2 (VEGFR2); поэтому было доказано, что снижение функции белка миоферлина уменьшает экспрессию VEGFR2 и даже TIE2-рецептора на плазматических мембранах эндотелиальных клеток. Мутации в гене миоферлина приводят к накоплению VEGFR2 в эндотелиоцитах и активации сигнального пути сосудистого фактора роста, в результате чего повышается проницаемость сосудистой стенки. [6,7]

8) НАО с мутацией в гене гепарансульфат-3-О-сульфотрансферазы 6 (НАО-HS3ST6). В нормальных эндотелиальных клетках гепарансульфат в составе молекулы синдекана-2 специфично взаимодействует с ВМК на клеточной поверхности с

последующим их эндоцитозом. Также это взаимодействие предотвращает избыточное расщепление кининогенов при поступлении в клетку. Измененный в результате мутации HS-глюкозамин-3-OST-6 не может выполнять последнюю стадию О-сульфатирования синдекана-2, что, в свою очередь, влияет либо на связывание ВМК на клеточной поверхности, либо на его интернализацию посредством эндоцитоза. При невозможности взаимодействия с измененным сайт-связывающим участком гепарансульфата кининогены взаимодействуют с альтернативными рецепторами на поверхности эндотелиоцитов. При использовании других биохимических шунтов в ходе эндоцитоза кининогены не защищены от избыточного расщепления, что приводит к усилению синтеза брадикинина. [8]

Кроме того, продолжают поступать сообщения о выявлении пациентов с НАО и неизвестными мутациями. Несмотря на различные патогенетические пути развития ангиоотека, многие формы НАО имеют общие звенья патогенеза, следовательно подходы их терапии базируются на схожих принципах.

Диагностика

НАО следует заподозрить, если в анамнезе пациента прослеживаются:

- рецидивирующие отеки кожи (конечности, лицо, гениталии);
- желудочно-кишечные приступы (болезненные спазмы в животе, госпитализации с клиникой “острого живота”);
- связь отёков с механическим воздействием (травмой, инвазивными манипуляциями и др.), физическим и эмоциональным напряжениями, острыми респираторными заболеваниями;
- наличие семейного анамнеза (хотя он может отсутствовать у 25% пациентов);
- появление симптомов в детстве / подростковом периоде, появление отека верхних дыхательных путей;
- характерно медленное нарастание и исчезновение отеков;
- отсутствие реакции на антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, омализумаб или адреналин;
- наличие продромальных признаков или симптомов перед отеками (колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема);
- отсутствует сопутствующая крапивница.

В качестве лабораторной диагностики используется определение в сыворотке крови уровней С1-ИНГ и С4, а также функциональной активности С1-ИНГ. При комбинированном использовании этих трех тестов диагностическая точность выявления НАО-1/2 значительно выше, чем при использовании любого из них по отдельности. [11] При наиболее частых формах НАО-1/2 как концентрация, так и функция С1-ИНГ снижены (<50% от нормы). При НАО-2 концентрации С1-ИНГ нормальная либо повышена, тогда как функциональная активность 1-ИНГ уменьшена (<50% от нормы). Уровни С4 обычно низкие у пациентов с НАО-1/2, но чувствительность и специфичность С4 как маркера НАО ограничены. По этой причине его изолированное использование для скрининга пациентов не рекомендуется.

Тесты на С1–ИНГ во многих лабораториях проводятся редко, что сопряжено с риском получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, поэтому рекомендуется повторное исследование активности С1-ИНГ, количество С1-ИНГ и С4 при

получении первично положительного результата. Более надежные тесты находятся в стадии разработки. [11]

Секвенирование ДНК является дорогостоящим и высокоспецифичным методом исследования, однако может пропустить те мутации, вклад которых еще не изучен. Генетическое тестирование может быть полезным в особых случаях, таких как мозаицизм или в качестве пренатального метода диагностики в семьях с подтвержденным заболеванием.

Дифференциальный диагноз НАО-1/2 включает НАО с нормальным ингибитором C1, брадикинин-опосредованные типы приобретенного ангионевротического отека, отек Квинке, ассоциированный с использованием иАПФ и базофил-опосредованные типы приобретенного ангионевротического отека, такие как ангионевротический отек у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, а также идиопатического приобретенного ангионевротического отека. Поскольку патофизиология и лечение этих заболеваний отличаются от таковых при НАО-1/2, важно как можно раньше уточнить диагноз.

Приобретенный ангионевротический отек с дефицитом C1-ИНГ встречается реже, чем НАО-1/2. Клинически эти заболевания практически не отличаются, а основной диагностический лабораторный профиль (активность C1-ИНГ, концентрация C1-ИНГ и C4) аналогичен НАО-1. Различия включают начало в более позднем возрасте (дебют ангиоотека в возрасте старше 30 лет), наличие таких заболеваний, как лимфома или доброкачественная моноклональная гаммапатия, случайных конституциональных симптомов (В симптомы) и часто снижение уровня C1q. Уровень C1q снижается менее 75% в случаях приобретенного ангионевротического отека. [12]

Рецидивирующий ангионевротический отек, опосредованный базофилами часто сочетается с сильными зудящими эритематозными высыпаниями у пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК). У некоторых пациентов с ХСК эритема может отсутствовать, а наблюдается исключительно отек тканей. Важно отметить, что ХСК является распространенным заболеванием, которое также может сочетаться с НАО. Таким образом, появление крапивницы не обязательно исключает НАО, а её отсутствие не исключает ангионевротический отек, опосредованный базофилами. Антигистаминные препараты в стандартных дозах или дозах, превышающих стандартные, отдельно или в сочетании с омализумабом или иммуномодуляторами, такими как циклоспорин, могут предотвращать развитие крапивницы и ангионевротического отека у лиц с ХСК. Поэтому терапия по требованию антигистаминными препаратами и, при необходимости, адреналином и кортикостероидами показана, когда диагноз еще не установлен и анамнез не соответствует НАО. [13]

В ситуациях, когда уровень C1-ИНГ в сыворотке находится в пределах нормы необходимо провести молекулярно-генетическое тестирование. В настоящее время оно должно включать исследование на НАО с мутацией в гене фактора XII (НАО-FXII); НАО с мутацией гена ангиопоэтина-1 (НАО-ANGPT1); НАО с мутацией гена плазминогена (НАО-PLG); НАО с мутацией гена кининогена 1 (НАО-KNG1); НАО с мутацией гена миоферлина (НАО-MYOF); и НАО с мутацией в гене гепарансульфат-3-О-сульфотрансферазы 6 (НАО-HS3ST6). Перечень известных мутаций, вероятно, будет расширяться и в будущем дополнит спектр генетических тестов при выявлении НАО.

Терапия

Отеки гортани и ВДП, мезентериальные отеки, сопровождающиеся абдоминалгиями, отеки конечностей, нарушающие трофику периферических тканей, должны быть купированы терапией 'по требованию' с помощью введения антагонистов рецепторов брадикинина В2 – икатибанта или селективного ингибитора калликреина - экаллантита. Рекомендуется внутривенно вводить концентрат С1-ИНГ 1000 МЕ или 15-30 МЕ/кг или СЗП в объеме 250-500 мл; икатибант 30 мг п/к. Раннее лечение связано с более коротким временем разрешения симптомов вне зависимости от тяжести приступа. В случаях, когда отеку предшествует продромальная симптоматика, терапию можно начать заблаговременно и предотвратить развитие отека. Однако, неспецифичность продромальных признаков может привести к неоправданному применению препаратов 'по требованию'. В части стран уже разрешены формы препарата С1-ИНГ для самостоятельного применения. [14]

На сегодняшний день для лечения НАО-1/2 доступны два концентрата аналога С1-ИНГ: Беринерт (CSL Behring) и Синрайз (Takeda). Белок выделяется из криообедненной плазмы человека методом адсорбции, осаждения и пастеризации. Единица препарата соответствует среднему количеству С1-ИНГ в 1 мл человеческой крови. Средний период полувыведения из плазмы превышает 30 часов. Руконест (Фарминг) – единственный доступный рекомбинантный человеческий С1-ИНГ, он показан для лечения всех типов приступов НАО по требованию у взрослых и детей (от 2 лет и старше).

Препарат Экаллантид применяется для терапии НАО-F12 и представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из 60 аминокислот, который вырабатывается путем экспрессии в дрожжах *Pichia Pastoris*, имеет период полувыведения из плазмы 2 часа. Основной проблемой безопасности являются потенциально серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, о которой сообщалось у 3–4% пациентов. Поэтому препарат должен назначаться только медицинским работником при наличии соответствующей медицинской поддержки для купирования шока. [15]

Кратковременное профилактическое лечение НАО

Лечение пациентов с НАО с целью минимизировать последующий риск ангионевротического отека в ситуациях механического воздействия, когда существует повышенный риск приступа, называется краткосрочной или ситуационной профилактикой.

Общеизвестно, что хирургическая травма и любые воздействия на верхние отделы пищеварительного тракта (например, эндотрахеальная интубация, бронхоскопия или эзофагогастродуоденоскопия), могут спровоцировать ангионевротический отек вблизи места вмешательства. Отек Квинке, связанный с этими процедурами, обычно возникает в течение 48 часов. После удаления зуба более чем у трети пациентов без предпроцедурной профилактики может развиваться местный ангионевротический отек, при этом 50% отеков возникают в течение 10 часов, а у 75% появляются в течение 24 часов. Предпроцедурная профилактика снижает риск ангионевротического отека, связанного с этими вмешательствами.

Рекомендуется внутривенное введение С1-ИНГ в качестве первой линии краткосрочной профилактики в дозе 1000 МЕ или СЗП 250 мл в качестве естественного донатора С1-ИНГ. Назначение андрогенов (даназола, метилтестостерона) с целью профилактики необходимо за 2-3 дня до предполагаемой даты вмешательства. Применение транексамовой кислоты на сегодняшний день не рекомендуется. При хорошем эффекте от

поддерживающей терапии, возможно, проведение процедуры после планового введения аналога С1-ИНГ.

Постоянное поддерживающее лечение

Целью долгосрочной профилактической терапии является достижения полного контроля над заболеванием, то есть отсутствие приступов НАО. Необходимо перед инициацией терапии и на фоне ее проведения индивидуально оценивать качество жизни пациента. Основными препаратами являются аналоги С1-ИНГ. Обычно рекомендуется введение 20 МЕ/кг 2 раза в неделю подкожно. Недавние исследования показывают, что введение 60 МЕ/кг два раза в неделю обеспечивает очень хороший и дозозависимый профилактический эффект в отношении возникновения приступов НАО. [16]

Ланаделумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к калликреину плазмы, предназначенное для подкожной инъекции (IgG1/κ-легкая цепь). Это предпочтительный агент для профилактики приступов НАО из-за его эффективности и того факта, что его вводят подкожно (лучше достигается постоянная концентрация препарата в крови). Рекомендуется вводить по 300 мг препарата каждые 2 недели; однако можно рассмотреть интервал дозирования 300 мг каждые 4 недели при хорошем ответе на терапию.

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения ингибитора калликреина – Беротральстата. Его назначают в дозе 150 мг перорально во время еды с уменьшением дозы до 110 мг при наличии печеночной недостаточности или использования ингибиторов Р-гликопротеина.

Применение андрогенов в современной практике весьма ограничено в связи с множеством побочных эффектов на фоне терапии. Традиционно использовалась схема с введением даназола 100-200 мг 3 раза в сутки с возможностью постепенного снижения при решении о замене препарата. Большое количество противопоказаний, межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов обуславливают назначение андрогенов только в качестве 2-й линии терапии (точно так же, как и антифибринолитические средства – транексамовая кислота). [17]

С целью оценки мониторинга течения заболевания используются шкалы AAS. Для оценки контроля над заболеванием применяется AECT тест; опросники по изменению качества жизни - HAE-QoL и AE-QoL. Поскольку активность НАО может часто меняться, ее лучше всего измерять, советуя пациентам постоянно документировать свои приступы, например, с помощью ААС. ААС переведена на более чем 80 языков для использования в более чем 50 странах мира и является надежным инструментом с высокой конвергентной достоверностью и валидностью. [18]

Выводы

Таким образом, пациенты с НАО являются людьми повышенной группы риска в связи с относительно низкой встречаемостью заболевания и недостаточной настороженностью со стороны медицинских работников. Сохраняются трудности первичной диагностики и дифференциации НАО от схожих по клиническому течению состояний. Наличие скрытых и неизвестных мутаций обуславливает повышение доступности молекулярно-генетического метода диагностики. Выявление новых изменений однонуклеотидных последовательностей позволит не только расширить

генетический диагностический спектр, но и даст новые знания в области патофизиологии НАО, что также может послужить для выявления терапевтических мишеней.

Источники литературы

1. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;**73**(8):1575–1596.
2. Dewald G., Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;**343**(4):1286–1289.
3. Bafunno V., Firinu D., D'Apolito M., et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;**141**(3):1009–1017.
4. Bork K., Wulff K., Steinmuller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;**73**(2):442–450.
5. Bork K., Wulff K., Rossmann H., et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;**74**(12):2479–2481.
6. Ariano A., D'Apolito M., Bova M., et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;**75**(11):2989–2992.
7. Bernatchez PN, Acevedo L, Fernandez-Hernando C, Murata T, Chalouni C, Kim J, Erdjument-Bromage H, Shah V, Gratton J-P, McNally EM (2007) Myoferlin regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 stability and function. *J Biol Chem* 282(42):30745–30753
8. Bork K., Wulff K., Mohl B.S., et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;**148**(4):1041–1048.
9. Ponard D., Gaboriaud C., Charignon D., et al. SERPING1 mutation update: mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat*. 2020;**41**(1):38–57.
10. Pappalardo E., Cicardi M., Duponchel C., et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;**106**(6):1147–1154.
11. Lai Y., Zhang G., Inhaber N., et al. A robust multiplexed assay to quantify C1-inhibitor, C1q, and C4 proteins for in vitro diagnosis of hereditary angioedema from dried blood spot. *J Pharm Biomed Anal*. 2021;**195**:113844.
12. Gobert D., Bouillet L., Armengol G., et al. [Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: CREAK recommendations for diagnosis and treatment] *Rev Med Interne*. 2020;**41**(12):838–842.
13. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;**133**(5):1270–1277.
14. Hernandez Fernandez de Rojas D., Ibanez E., Longhurst H., et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;**167**(1):21–28.
15. Craig T.J., Li H.H., Riedl M., et al. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;**3**(2):206–212 e204.
16. Longhurst H., Cicardi M., Craig T., et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;**376**(12):1131–1140.

17. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2022 Apr 7;15(3):100627. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100627.
18. Kulthanan K., Chularojanamontri L., Rujitharanawong C., Weerasubpong P., Weller K., Maurer M. Angioedema activity score (AAS): a valid and reliable tool to use in asian patients. *BioMed Res Int.* 2019;**2019**:9157895.