

Т.С. ЛУТКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, Н.Д. УХТЕРОВА,
Н.В. ЖУРАВЛЁВА, Н.П. АНДРЕЕВА, С.И. КУДРЯШОВ

**ОПИСАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ФОРМЫ
АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА У РЕБЕНКА**

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, компоненты системы комплемента, ингибитор С1-эстеразы.

Врожденный дефицит ингибитора С1-компонента системы комплемента, или наследственный ангионевротический отек, является редким аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутацией в гене ингибитора С1-эстеразы. Вызванное дефицитом С1 нерегулируемое расщепление высокомолекулярного кининогена плазмы приводит к избыточной выработке медиатора с вазодилатирующим действием – брадикинина. Наследственный ангионевротический отек 1-го типа возникает в результате дефицита ингибитора С1, в то время как тип 2 вызван снижением активности ингибитора С1. Заболевание проявляется в детском или подростковом возрасте в виде рецидивирующих эпизодов отека в коже, подкожной клетчатке и слизистых оболочках. Угрозу для жизни представляет локализация отеков в подслизистом слое гортани, что может привести к развитию стеноза гортани и острой дыхательной недостаточности. В статье приведено описание случая наследственного ангионевротического отека у девочки, который проявился в раннем детском возрасте. В диагностике заболевания не возникло больших сложностей, так как больные с этой патологией уже были выявлены ранее в семье. У пациентки было обнаружено значительное снижение содержания С1-ингибитора, что позволило уточнить тип наследственного ангионевротического отека и отнести его к 1-му типу. В лечении и профилактике приступов отеков у больной успешно использовалось синтетическое антифибринолитическое средство, обладающее способностью блокировать кинины и ангионевротические отеки. Анализ рассматриваемого случая показывает, что наследственный ангионевротический отек остается достаточно сложной для практического врача проблемой, требующей тщательного сбора анамнеза, оценки динамики развития болезни и назначения лабораторно-генетического обследования. В большинстве случаев только проведение дифференциальной диагностики может позволить своевременно заподозрить у пациента опасную патологию, требующую немедленной госпитализации и оказания адекватной заболеванию помощи.

В последнее десятилетие в связи с успешным развитием клинической иммунологии значительно улучшилась диагностика первичных иммунодефицитов (ПИД). В структуре ПИД принято выделять патологическое состояние с дефектом генов, отвечающих за синтез ингибитора С1-компонента комплемента, которое получило название наследственного ангионевротического отека (НАО) [1, 6]. Эта патология является редким, но опасным для жизни человека заболеванием [9]. НАО отнесен к орфанным заболеваниям с распространенностью в мире от 1,1 до 1,6 случая на 100 тыс. населения [4]. К сожалению, достоверных данных по его распространённости в России нет по причине низкой информированности врачей об этом заболевании [1, 2].

НАО – заболевание, отличающееся большим разнообразием патогенетических форм, ассоциированных с различными провоцирующими факторами. Впервые этиология НАО была описана в 1963 г. учеными В.Г. Дональдсоном и Р.Р. Эвансом. Стало известно, что при НАО происходит местное повышение проницаемости капилляров вследствие увеличения вазоактивных медиаторов,

приводящее к быстро развивающемуся ангионевротическому отеку с различной локализацией [1,9]. Причиной заболевания является снижение функции и/или количества белка, ингибирующего С1-эстеразу, который регулирует активность системы комплемента, свертывающей, фибринолитической и кинин-генерирующей систем в плазме крови. Нерегулируемое расщепление высокомолекулярного кининогена плазмы приводит к избыточной выработке брадикинина, вызывающего развитие приступов ангионевротического отека [10, 11]. НАО передается по аутосомно-доминантному типу наследования [5, 9]. Клинические проявления болезни могут начинаться в детском или подростковом возрасте в виде рецидивирующих эпизодов отека в коже, слизистых оболочках и подкожной клетчатке лица, верхних и нижних конечностей, туловища, промежности. Очень опасной для жизни является локализация отеков в подслизистом слое гортани, урогенитальном тракте и кишечнике. Приступ НАО нередко начинается с острой боли в животе и жидкого стула, причиной которых могут стать любые заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, инфекционные процессы, а у женщин – гинекологическая патология [16, 17]. Именно поэтому заболевание может напоминать такую острую хирургическую патологию, как кишечная непроходимость или острый аппендицит. НАО не купируется, в отличие от аллергического отека Квинке, адреналином, глюкокортикоидами или антигистаминными препаратами.

Клиническое наблюдение. Девочка П., 6 лет 5 мес., поступила в детское отделение стационара повторно с жалобами на слабость, вялость, многократную рвоту; появление отека в области лица, болей в животе. Начало заболевания – с 3 лет, когда без каких-либо причин впервые возник отек кисти левой руки. Принимала антигистаминные препараты в течение недели без положительной динамики. Улучшение состояния ребенка наступило спонтанно после отмены терапии. В 2017 г. было несколько кратковременных эпизодов появления отеков на конечностях, повторяющихся болей в животе, рвоты, проходящих без лечения в течение 1-2 дней.

Ребенок рожден от третьей беременностью, протекавшей на фоне анемии, хронического гепатита, TORCH-инфекции. Роды срочные, вторые, оперативные, масса плода при рождении 2740 г при длине тела 49 см, по шкале Апгар 8-9 баллов. Закричала сразу, к груди приложена в родильном блоке, вакцинация БЦЖ проведена в роддоме на 3-й день жизни. В периоде новорожденности отмечалась задержка внутриутробного развития (ЗВУР). С трех месяцев переведена на искусственное вскармливание. К 1-му году жизни нервно-психическое развитие (НПР) соответствовало возрасту. В возрасте 1,5 года перенесла ветряную оспу в легкой форме, вакцинация проведена по календарю, отрицательных реакций не отмечено. Эпидемиологический и фармакологический анамнезы без особенностей. Аллергологический анамнез неотягощен. Условия жизни удовлетворительные, животных в квартире нет. Гемотрансфузий не было.

Наследственность отягощена по отцовской линии: бабушка, прабабушка и тетя девочки страдают НАО.

В марте 2018 г. в связи с подозрением на наследственное заболевание системы комплемента девочка была обследована в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Результаты лабораторного исследования компонентов системы комплемента от 13.03.2018: С4-компонент системы комплемента – 0,0551 мг/мл (норма – 0,200–0,550); функциональная активность С1-ингибитора – 3,3% (норма – 70–130%); ингибитор С1-эстеразы общий – 4,4 мг/дл (норма – 15–35). С учетом приведенных лабора-

торных показателей и клинико-anamнестических данных был выставлен клинический диагноз: наследственный ангионевротический отек 1-го типа (шифр по МКБ: D 84.1) и назначена транексамовая кислота в дозе 20 мг/кг/сут и рекомендовано избегать механических травм. Предписано вводить при отеках с локализацией в области головы и шеи концентрат С1-ингибитора (Беринерт) в дозе 20 МЕ/кг внутривенно медленно, при необходимости повторяя инъекцию через 6 ч. Обозначена возможность использования Фиразира (1 шприц-ручка) при приступе НАО. При отсутствии Беринерта и Фиразира показано введение нативной плазмы 100 мл, лазикса 1 мг/кг, 5% раствора ϵ -аминокапроновой кислоты 100 мл.

При поступлении в стационар состояние девочки тяжелое, обусловленное абдоминальным синдромом и отеком в области лица. Ребенок вялый, при попытке приема жидкости отмечается рвота. Сознание ясное. Питание пониженное. Телосложение правильное. Кожа чистая, бледная. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимых деформаций. Носовое дыхание свободное, выделений нет. В зеве – чисто, миндалины не увеличены. Язык сухой, густо обложен белым налетом. Грудная клетка симметрична, межреберные промежутки не расширены. При сравнительной перкуссии ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. Число дыхательных движений – 21 в мин. Область сердца не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений – 92 в мин, верхушечный толчок определяется в пятом межреберье слева, не усилен. Пульс ритмичный, хорошего наполнения. Живот доступен глубокой пальпации, болезненный во всех отделах, слегка вздут, печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание безболезненное. Стул был утром, оформлен.

Проведено лечение: режим стационарный, полупостельный, стол 15. Из-за отсутствия концентрата С1 ингибитора (Беринерта), Фиразира, для оказания неотложной помощи и продолжения терапии была использована ϵ -аминокапроновая кислота (ЭАКК) 5%-100 мг внутривенно капельно, ежедневно. В связи с сохраняющимися отеками в области лица в комплекс лечения была добавлена транексамовая кислота 250 мг/сут.

В процессе лечения наблюдалась положительная динамика показателей общего анализа крови (ОАК): уменьшение исходно увеличенного числа лейкоцитов с $19,7 \times 10^9/\text{л}$ до $13,5 \times 10^9/\text{л}$ на 3-й день и до $6,5 \times 10^9/\text{л}$ на момент выписки (таблица).

Динамика показателей общего анализа крови у пациентки П. в процессе лечения

Показатели ОАК в динамике болезни	1-й день	3-й день	5-й день	Норма у детей от 1 до 7 лет
Лейкоциты (WBC)	$19,7 \times 10^9/\text{л}$	$13,510 \times 9/\text{л}$	$6,5 \times 10^9/\text{л}$	$(4,0-9,0) \times 10^9/\text{л}$
Эритроциты (RBC)	$5,13 \times 10^{12}/\text{л}$	$4,42 \times 10^{12}/\text{л}$	$4,42 \times 10^{12}/\text{л}$	$(3,90-5,00) \times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	146 г/л	125 г/л	129 г/л	115–148 г/л
Средний объем эритроцитов (MCV)	84,8 фл	84,8 фл	82,6 фл	80,0–100 фл
Среднее количество гемоглобина в эритроците (MCH)	28,5 пг	28,4 пг	29,2 пг	28,0–32,0 пг
Гематокрит	43,6%	37,9%	36,5%	36,0–48,0
Тромбоциты	$319 \times 10^9/\text{л}$	$296 \times 10^9/\text{л}$	$201 \times 10^9/\text{л}$	$(150-320) \times 10^9/\text{л}$
Палочкоядерные нейтрофилы	2%	1%	1,8%	1,1–7,0%
Сегментоядерные нейтрофилы	89%	74%	40,3%	(28,0–78,0)%
Лимфоциты	7%	22%	44,4%	(17,0–57,0)%
Моноциты	2%	3%	7,4%	(0,0–10,0)%
СОЭ	18 мм/ч	8 мм/ч	8 мм/ч	2–8 мм/час

В других лабораторных анализах крови и мочи патологических изменений не обнаружено. Ультразвуковое обследование органов малого таза выявило характерные для НАО эхо-признаки наличия свободной жидкости в полости малого таза в незначительном количестве. На четвертый день пребывания в стационаре наметилась положительная динамика: общее состояние больной средней тяжести, девочка активна, аппетит сохранен, жалобы на боли в животе и рвоту отсутствуют. Кожные покровы чистые, отмечается легкая бледность. На лице справа обнаруживается небольшая, холодная на ощупь, отёчность щеки, при пальпации болезненная. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание остается свободным, выделений нет. При осмотре зева отмечается зернистость задней стенки глотки, миндалины рыхлые, увеличены до 2-й степени. Язык чистый, влажный. При сравнительной перкуссии ясный легочный звук над всей поверхностью легких. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Тоны сердца ясные. Пульс ритмичный, хорошего наполнения, 90 ударов в мин. Живот доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах, нижний край печени пальпируется по краю реберной дуги справа, селезенка не увеличена. Мочеиспускание безболезненное. Стул 1 раз в день, оформлен. В ОАК – возрастные показатели (см. таблицу), показатели общего анализа мочи не изменены.

Выписана на пятый день заболевания без жалоб в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек 1-го типа.

Рекомендации при выписке: 1) продолжить прием транексамовой кислоты – таблетки (0,25 г) – по 1/4 части 4 раза в день внутрь до 10 дней; 2) избегать механического воздействия (давление, ушиб) на мягкие ткани и слизистые оболочки; 3) при появлении отеков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести концентрат С1- ингибитора (Беринерт) 20 МЕ/кг внутривенно медленно; 4) по жизненным показаниям использовать Фиразир – 1 шприц-ручка; 5) продолжить лечение под наблюдением врача аллерголога-иммунолога и педиатра.

Несомненно, одной из серьезных медицинских проблем всех редковстречающихся заболеваний, к которым относится и угрожающее жизни патология – НАО, остается их поздняя диагностика [6]. Так, например, в литературе описаны случаи, когда диагноз НАО устанавливался на 5–8-м году заболевания, а в отдельных наблюдениях был впервые выставлен лишь через 30 лет [3]. Причины, по-видимому, в том, что почти каждый пациент, имея многочисленные и разнообразные жалобы, в анамнезе своего заболевания уже обращался к врачам разных специальностей. А это, как правило, способствует формированию у самого больного определенного взгляда на свою болезнь. При встрече с таким пациентом врачу следует самому, независимо от мнения больного и других врачей, объективно оценить жалобы и течение болезни, выяснить, в каком возрасте и в связи с чем впервые возникали отеки. А если это ребенок, необходимо уточнить все обстоятельства болезни у родителей и других ближайших родственников.

Первые проявления НАО могут быть связаны с посещением стоматолога, экстракцией зубов и даже легкими бытовыми травмами. Такие больные нередко наблюдаются по поводу непереносимости анестетиков или других лекарственных препаратов. Родителей детей не всегдастораживают отеки в области ушибов, возникающих во время активных игр. Врач любой специ-

альности при осмотре пациента должен обратить внимание на наличие холодных, умеренно болезненных и медленно нарастающих в течение 12–36 ч отеков, исчезающих лишь к 3–5-му дню, в отличие от быстро регрессирующих гистаминовых отеков.

Больные, особенно с длительным анамнезом заболевания, могут неправильно оценивать положительный эффект от применения глюкокортикостероидных и антигистаминовых препаратов. Необходимо также принять во внимание то, что часть пациентов перед приступом НАО могут отмечать общую слабость, иногда предвестником НАО выступает кольцевидная эритема. Клиническая картина чаще всего характеризуется отеками лица, конечностей, промежности. Обычно НАО встречается в нескольких поколениях семьи, но всегда есть случаи проявления заболевания впервые. К тому же картина течения самой болезни у пациента может меняться.

Периферические отеки наблюдаются примерно у 97%, отеки гортани, приводящие к асфиксии, встречаются реже, но могут заканчиваться без своевременной помощи в 40 % случаев летальным исходом [9]. Большие сложности для диагностики НАО всегда возникают при абдоминальных атаках, тогда очень значимым исследованием является проведение компьютерной томографии с выявлением отека стенки кишечника. В случаях, когда пациент отрицает наследственную отягощенность по НАО, врачу следует уточнить наличие возможных родственников, страдающих в той или иной степени от повторяющихся болей в животе, тошноты, рвоты, многократного жидкого стула. Боль в животе чаще носит распространенный характер и может сопровождаться тахикардией. В таких ситуациях возрастает риск диагностических ошибок, так как течение НАО напоминает острую хирургическую патологию с характерными изменениями в общем анализе крови в виде лейкоцитоза, сдвига лейкоформулы влево и ускорения СОЭ.

Решающее значение в диагностике НАО имеют результаты исследования системы комплемента, в частности определение концентраций компонентов комплемента – C1, C4, ингибитора C1-эстеразы, а также определение функциональной активности C1-ингибитора. В большинстве случаев НАО является результатом мутаций в гене SERPING1, который кодирует C1-ингибитор. НАО 1 типа возникает в результате дефицита ингибитора C1-эстеразы, в то время как тип 2 вызван снижением активности ингибитора C1-эстеразы [14].

В рассматриваемом клиническом случае у пациентки было выявлено значительное снижение содержания C1-ингибитора и более чем в 20 раз была снижена его функциональная активность, что и позволило уточнить тип НАО и отнести его к 1-му типу.

В лечении больной успешно использовался достаточно безопасный препарат из группы антифибринолитических средств – транексамовая кислота, обладающая способностью блокировать кинины и ангионевротические отеки. В исследованиях данный препарат показал эффективность в профилактике эпизодов развития ангионевротических отеков у детей, в то время как у взрослых пациентов положительный результат чаще наблюдался при использовании ослабленных андрогенов [8, 14]. Однако для неотложной терапии приступа НАО, по мнению большинства исследователей, необходимо использовать такие специфические препараты с доказанной эффективностью, как Икатибант и концентрат C1-ингибитора. Но, к сожалению, эти препараты в связи с высокой стоимостью, а также малой востребованностью в клинической практике, не все-

гда имеются в наличии в многопрофильных медицинских учреждениях [12], как это произошло в нашем клиническом примере.

Как известно, приступы НАО в большинстве случаев возникают неожиданно для больного, так как провоцирующие его факторы очень разнообразны. Если взрослые пациенты могут в определенной степени предупреждать развитие приступов НАО, то намного сложнее больным детям, у которых еще не выработаны навыки исключения провоцирующих НАО ситуаций. Совершенно очевидно, что в таких случаях оказание адекватной неотложной помощи имеет важнейшее значение. Действия всех медицинских работников, как опытных врачей, так и среднего медицинского медперсонала школ или детских дошкольных учреждений, должны быть сведены к четкому алгоритму, позволяющему, прежде всего, заподозрить начало приступа НАО и оказать необходимую специализированную помощь больному. Поэтому все практикующие медицинские работники, педиатры должны владеть информацией о наличии и нахождении препаратов, одобренных для терапии НАО [18]. Сами пациенты, родители детей и другие члены семьи обязаны владеть навыками оказания помощи и быть готовыми к очередному приступу болезни.

Наибольшую доказанную эффективность для лечения приступов НАО продемонстрировал очищенный от плазмы ингибитор С1-эстеразы (pC1 INH) для внутривенного введения (Беринерт), который вводится детям из расчета 20 ЕД/кг [7, 15]. Данный препарат одобрен для профилактики приступов у взрослых и подростков, а у детей младшего возраста используется также для лечения острых приступов [13]. Концентрат ингибитора С1-эстеразы блокирует классический путь системы комплемента, инактивируя активные компоненты C1s и C1r, подавляет плазменный калликреин, фактор свертывания и плазмин [8]. В отдельных случаях альтернативой данного препарата может быть переливание свежезамороженной плазмы крови, но при этом существует риск инфицирования трансмиссивными инфекциями.

Селективный антагонист В2-рецепторов брадикинина – Икатибант – также применяется при острых приступах НАО в виде подкожных инъекций с двух лет жизни пациентов. Его недостатком является побочный эффект в виде дискомфорта в месте введения. Широко используемые в клинической практике антифибринолитические препараты, такие как транексамовая кислота (4 г/сут.) и аминокапроновая кислота (16 г/сутки), обладают крайне низкой эффективностью при лечении НАО, поэтому их нельзя использовать в монотерапии [6].

Таким образом, диагностика НАО остается достаточно сложной для практического врача проблемой, требующей тщательного сбора анамнеза, оценки динамики развития болезни и назначения лабораторно-генетического обследования. В большинстве случаев только проведение дифференциальной диагностики может позволить своевременно заподозрить у пациента опасную патологию, требующую немедленной госпитализации и оказания адекватной заболеванию помощи.

Литература

1. Борисова Т.В., Сокуренок С.И. Агиоотёки: классификация, диагностика, подходы к терапии // Клиническая практика. 2014. № 3. С. 71–82.
2. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 40 с.

3. Ali M.A., Borum M.L. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol.*, 2014, vol. 7, pp. 435–445.
4. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.*, 2018, vol. 13(1), p. 73.
5. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 2014, vol. 27(4), pp. 159–163.
6. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.*, 2014, vol. 69(5), pp. 602–616.
7. Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L., et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.*, 2009, vol. 124(4), pp. 801–808.
8. Farkas H., Csuka D., Veszeli N., Zotter Z., Szabó E., Varga L. Home treatment of attacks with conestat alfa in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc.*, 2014, vol. 35(3), pp. 255–259.
9. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525.
10. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol.*, 2014, vol. 121, pp. 41–89.
11. Kaplan A.P. Hereditary angioedema: diagnosis and pathogenic mechanisms. *Future Medicine*, 2012, no. 2, pp. 126–135.
12. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2017, vol. 37(3), pp. 557–570.
13. Lumry W., Soteres D., Gower R., et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2015, vol. 26(7), pp. 674–680.
14. Ohsawa D., Honda S., Nagamachi A., Hisada M., Shimamoto H. Inoshita, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, vol. 114, pp. 492–498.
15. Schneider L., Hurewitz D., Wasserman R. et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2013, vol. 24(1), pp. 54–60.
16. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H., Fabien V., Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.*, 2013, vol. 9(1), p. 29.
17. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V. et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2016, vol. 117(4), pp. 394–398.
18. Wu E.Y., Frank M.M. Management of hereditary angioedema in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 2014, vol. 27(4), pp. 165–167.

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lts21@mail.ru).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru).

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (55dd@mail.ru).

ЖУРАВЛЁВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (zhuravlevanv@mail.ru).

АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, врач-аллерголог-иммунолог, Городская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (gdb3-priem@med.cap.ru).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru).

Tatyana S. LUTKOVA, Louise M. KARZAKOVA, Nadezhda D. UKHTEROVA,
Nadezhda V. ZHURAVLEVA, Nataliya P. Andreeva, Sergey I. Kudryashov

DESCRIPTION OF A HEREDITARY ANGIONEUROTIC EDEMA FORM IN A CHILD

Key words : hereditary angioedema, components of the complement system, inhibitor C1-esterase.

Congenital deficiency of the C1-component inhibitor of the complement cascade, or hereditary angioneurotic edema, is a rare autosomal dominant disease due to a mutation in the human C1-esterase inhibitor. Caused by C1 deficiency unregulated cleavage of high molecular weight plasma kininogen results in excess production of a mediator with vasodilating action – bradykinin. Hereditary type 1 angioedema develops as a result of C1 inhibitor deficiency, while type 2 is caused by decreased C1 inhibitor activity. The disease manifests itself in childhood or adolescence as recurrent episodes of edema in the skin, subcutaneous fiber and mucous membranes. Localization of edemas in the submucous layer of the larynx represents a threat to life, which can lead to the development of laryngostenosis and acute respiratory failure. The article describes a case of hereditary angioneurotic edema in a girl, which manifested in early childhood. There were no great difficulties in diagnosing the disease, as patients with this pathology were already identified earlier in the family. A significant reduction in C1-inhibitor content was found in the patient, which made it possible to clarify the type of hereditary angioneurotic edema and to categorize it to type 1. A synthetic antifibrinolytic agent with the ability to block kinins and angioneurotic edemas was successfully used in the treatment and prevention of swelling attacks in the patient. The analysis of the case shows that hereditary angioneurotic edema remains a problem difficult enough for a practical doctor requiring careful history taking, assessment of disease development dynamics and performing a laboratory – genetic examination. In most cases, only differential diagnostics can give the opportunity to suspect the dangerous pathology in the patient in a timely manner which requires immediate hospitalization and providing aid adequate to the disease.

References

1. Borisova T. V., Sokurenko S. I. Angioedema: classification, diagnosis, approaches to treatment [Agiooteki: klassifikatsiya, diagnostika, podkhody k terapii]. *Klinicheskaya praktika*, 2014, no. 3, pp. 71–82.
2. Khaitov R. M., ilina N. I. Clinical immunology and Allergology. Federal clinical recommendations [Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii]. – Moscow, 2015, 40 p.
3. Ali M.A., Borum M.L. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol.*, 2014, vol. 7, pp. 435–445.
4. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.*, 2018, vol. 13(1), p. 73.
5. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 2014, vol. 27(4), pp. 159–163.
6. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.*, 2014, vol. 69(5), pp. 602–616.
7. Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L., et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.*, 2009, vol. 124(4), pp. 801–808.
8. Farkas H., Csuka D., Veszeli N., Zotter Z., Szabó E., Varga L. Home treatment of attacks with conestat alfa in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc.*, 2014, vol. 35(3), pp. 255–259.
9. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525.
10. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol.*, 2014, vol. 121, pp. 41–89.
11. Kaplan A.P. Hereditary angioedema: diagnosis and pathogenic mechanisms. *Future Medicine*, 2012, no. 2, pp. 126–135.
12. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2017, vol. 37(3), pp. 557–570.
13. Lumry W., Soteres D., Gower R. et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2015, vol. 26(7), pp. 674–680.
14. Ohsawa D., Honda S., Nagamachi A. Hisada M. Shimamoto H. Inoshita, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, vol. 114, pp. 492–498.

15. Schneider L., Hurewitz D., Wasserman R. et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2013, vol. 24(1), pp. 54–60.
16. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H., Fabien V., Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.*, 2013, vol. 9(1), p. 29.
17. Zanichelli A., Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet, L., Aberer, W., Fabien, V. et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2016, vol. 117(4), pp. 394–398.
18. Wu E.Y., Frank M.M. Management of hereditary angioedema in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 2014, vol. 27(4), pp. 165–167.

TATYANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lts21@mail.ru).

LOUISE M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru).

NADEZHDA D. UKHTEROVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (55dd@mail.ru).

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Zhuravlevanv@mail.ru).

NATALIYA P. ANDREEVA – Candidate of Medical Sciences, Allergist-Immunologist, City Children's Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (gdb3-priem@med.cap.ru).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru).
