



Изолированные ангионевротические отеки: современный взгляд на проблему

Л.А.Горячкина, О.С.Дробик, Е.Ю.Борзова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Изолированный ангионевротический отек – это заболевание со сложным механизмом возникновения, с характерными, быстро развивающимися неотложными состояниями, трудно поддающимися терапии. Для больных оно может стать источником постоянной тревоги, причиной инвалидизации. В некоторых случаях приводит к летальному исходу.

Ангионевротический отек развивается в результате местного повышения проницаемости капилляров и венул, расположенных в подслизистом слое и подкожно.

Наследственные ангионевротические отеки

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – это аутосомно-доминантное заболевание, при котором отек может эпизодически возникать в любой области тела. Наследственный комплементзависимый отек встречается редко, составляя не более 2% от всех случаев ангионевротических отеков.

Существует три клинически идентичных типа НАО, идентифицировать которые можно при исследовании компонентов комплемента в крови: НАО I типа (наблюдается в 85% случаев), НАО II типа (встречается с частотой 15%) и эстрогензависимые отеки (НАО III типа). Первые две формы обусловлены генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом C1-ингибитора (ингибитора C1-эстеразы), при третьей форме НАО его концентрация и функция не изменены.

НАО III-го типа, или эстрогензависимый НАО, диагностируется только у женщин. Предполагается X-сцепленный доминантный тип наследования. Отличительной особенностью заболевания является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов, что обуславливает возникновение обострений болезни во время беременности, при применении оральных контра-

Классификация ангионевротических отеков

I. По клинической характеристике:

1. По течению: острый (до 6 нед) и хронический (более 6 нед).
2. По сочетанию с крапивницей: изолированный и сочетанный.

II. По возможному механизму развития:

1. С преимущественным вовлечением системы комплемента: наследственный и приобретенный.
2. С участием других механизмов.
3. Идиопатический.

II.1.1. Наследственный ангионевротический отек:

I тип – абсолютный дефицит C1-ингибитора (изолированный ангионевротический отек).

II тип – относительный дефицит C1-ингибитора (изолированный ангионевротический отек).

III тип – без дефицита C1-ингибитора (изолированный ангионевротический отек).

II.1.2. Приобретенный ангионевротический отек:

Приобретенный дефицит C1-ингибитора:

I тип – абсолютный (изолированный ангионевротический отек).

II тип – относительный с образованием аутоантител к C1-ингибитору (изолированный ангионевротический отек).

II.2.1. Вызываемый ингибиторами АПФ (изолированный ангионевротический отек).

II.2.2. Обусловленный гиперчувствительностью к лекарственным препаратам, пищевым продуктам, укусам и ужалениям насекомыми (в большинстве случаев сочетается с крапивницей).

II.2.3. Возникающий на фоне очаговой инфекции (может быть сочетанным).

II.2.4. Ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (может быть сочетанным).

II.3. Идиопатический (может быть сочетанным).

цептивов или на фоне заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома.

Приобретенные ангионевротические отеки

Приобретенные ангионевротические отеки (ПАО) характеризуются отсутствием у больных отягощенного наследственного анамнеза и поздним началом заболевания (возникают в возрасте 40 лет и старше). Приобретенные комплементзависимые отеки могут диагностироваться у пациентов с ВИЧ-инфекцией, множественными миеломами, лимфопролиферативными заболеваниями, коллагенозами, хроническими гепатитами В и С. В некоторых случаях ПАО манифестируют за несколько лет до развития основного заболевания.

Существует два типа ПАО. ПАО I типа связаны с повышением ката-

болизма C1-ингибитора при лимфопролиферативных заболеваниях. При ПАО II типа происходит продукция IgG и IgM аутоантител к C1-ингибитору, что приводит к его инактивации.

Отеки, вызываемые ингибиторами АПФ

Отеки, вызываемые ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или кининовые отеки (КО), наблюдаются у 1–5% больных, принимающих ингибиторы АПФ, независимо от длительности применения этой группы лекарственных средств. В большинстве случаев отек развивается в течение 1-й недели приема препарата, однако возможно развитие отека и после нескольких лет терапии. Отек разрешается через 24–48 ч после отмены лечения и возобновляется при повторном приеме ингибиторов АПФ.



Основные функции С1-эстеразы

- Предотвращение спонтанной активации классического каскада комплемента
- Регулирование активации каскада свертывания крови, при ингибировании факторов свертывания крови XIa и XIIIa
- Ингибирование превращения плазминогена в плазмин в процессе фибринолиза
- Ингибирование активированного калликреина в реакциях калликреин-брадикининовой цепи

Патогенез ангионевротических отеков

Патогенез заболевания недостаточно изучен, но уточнены особенности механизма его развития, а именно – роль С1-ингибитора (ингибитора С1-эстеразы). Этот ингибитор является высокогликозилированным белком сыворотки, синтезируется в печени и предупреждает активацию С4 и С2 компонентов комплемента. Структура С1-ингибитора детерминирована хромосомой 11.

При дефиците С1-ингибитора (ингибитора С1-эстеразы) возникает неконтролируемая активация ранних компонентов комплемента, повышается продукция вазоактивных пептидов (например, брадикинина), развивается локальный отек.

Причиной отеков, возникающих на фоне приема ингибиторов АПФ, является выраженная вазодилатация под действием брадикинина вследствие нарушения его деактивации (см. рисунок).

Клинические проявления изолированных ангионевротических отеков

Как правило, НАО манифестирует в первые два десятилетия жизни, чаще в пубертатный период. У 40% больных заболевание развивается

до 5 лет, у 50% – до 12 лет, а у 75% – до 15 лет.

Острые приступы НАО возникают спонтанно или под действием травм (в 50% случаев), стрессов (в 30–40%), хирургических вмешательств, ОРВИ, при приеме эстрогенов, ингибиторов АПФ, алкоголя.

У больных появляются плотные безболезненные отеки, не сопровождающиеся зудом, которые могут локализоваться на любых участках тела: верхних и нижних конечностях (руки, стопы, бедра), на лице (веки, губы), туловище, гениталиях, в полости рта (язык, мягкое небо), а также в подслизистом слое верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Отеки медленно нарастают в течение 12–36 ч и разрешаются в течение 2–5 дней. Применение глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов не эффективно. Периодичность возникновения отеков может варьировать: они наблюдаются как еженедельно, так и несколько раз в течение года.

При поражении верхних дыхательных путей отек обычно располагается выше гортани, захватывая губы, язык и глотку, проявляясь опухлостью голоса, афонией, стридорозным дыханием. В тяжелых слу-

чаях отек может приводить к асфиксии и смерти.

Отек в области органов брюшной полости, как правило, сопровождается выраженным болевым синдромом, тошнотой, рвотой и диареей. Клиническая картина часто напоминает «острый живот» или кишечную непроходимость. При физикальном обследовании может выявляться напряжение мышц брюшной стенки. Примерно 30% больных подвергаются оперативному вмешательству в связи с подозрением на острую хирургическую патологию.

Крапивница для НАО не характерна, однако у некоторых пациентов в продромальном периоде отека может возникать кольцевидная эритема.

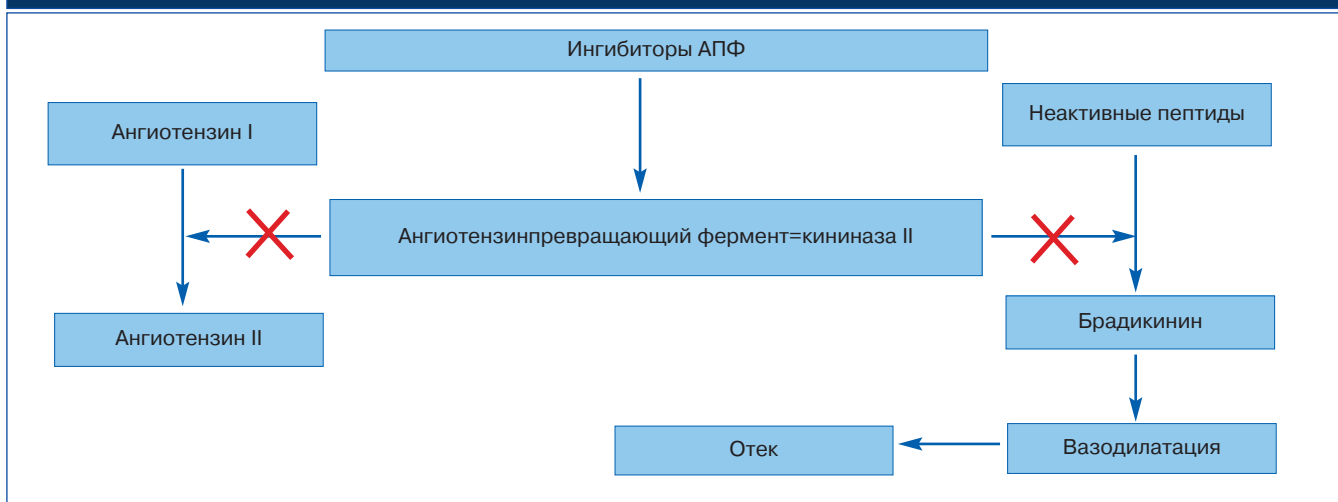
Редкими проявлениями НАО являются плевральный выпот, динамическое нарушение мозгового кровообращения с гемипарезом (при локальном отеке головного мозга), дизурия и задержка мочи (при отеке мочевого пузыря и уретры), отеки мышц (спины, шеи, плеча, предплечья) и суставов (плечевых, тазобедренных).

Клинические симптомы ПАО аналогичны тем, которые наблюдаются при НАО.

Симптомы ПАО развиваются после 4-го десятилетия жизни и нередко на несколько лет опережают появление признаков субклинически протекающего лимфопролиферативного заболевания.

При изолированных отеках, вызванных приемом ингибиторов АПФ, они возникают в области губ, языка, шеи, глотки, гортани. Наблюдается отек кишки, который сопровождается болью в животе, но без внешних проявлений со стороны кожи и видимых слизистых оболочек.

Патогенез отеков, вызванных ингибиторами АПФ





Прогноз при изолированных ангионевротических отеках

Летальный исход при наследственных ангионевротических отеках наступает в 40% случаев, в основном в результате обструкции верхних дыхательных путей, которая может развиваться в период от нескольких минут до 14 ч после начала отека. Причем смерть от асфиксии, вызванной отеком гортани, может быть первым симптомом болезни.

Показания для назначения профилактической терапии

- более 1 тяжелого приступа наследственного ангионевротического отека в месяц или
- более 1 абдоминального приступа в год или
- отеки в области лица и шеи или
- частые периферические отеки или
- отеки в области гениталий

Диагностика изолированных ангионевротических отеков

Все пациенты с изолированными рецидивирующими отеками должны пройти комплексное обследование для исключения ангионевротических отеков.

Необходимо обращать внимание на семейный анамнез, возраст манифестации заболевания, пусковые механизмы (триггеры), динамику развития отеков и эффективность стандартной терапии.

В ходе лабораторной диагностики следует определять уровень и функциональную активность С1-ингибитора, значения С4, С2 и С1q компонентов комплемента.

Высокую диагностическую ценность представляет скрининговое определение С4 компонента комплемента. При нормальном уровне этого показателя вероятность отсутствия НАО у пациента составляет 96% и, как правило, нет необходимости в дальнейших диагностических процедурах.

Для НАО I типа характерен низкий уровень С1-ингибитора, при НАО II типа параметры С1-ингибитора могут находиться в пределах нормы или превышать их несмотря на низкие показатели функциональной активности С1-ингибитора.

У детей исследования уровня С4 компонента комплемента, значения

и функциональной активности С1-ингибитора рекомендуется проводить, начиная с одного года.

При подозрении на ПАО проводится диагностика лимфопролиферативных заболеваний, системной красной волчанки, гепатита. Важной характеристикой ПАО является низкий уровень С1q компонента комплемента.

Кроме того, у пациентов с ПАО целесообразно исследование уровня антител к С1-ингибитору для исключения аутоиммунного механизма ПАО.

Большое значение имеет дифференциальная диагностика НАО и аллергического отека (см. таблицу).

Лечение наследственных ангионевротических отеков

Всем пациентам с НАО рекомендуется исключить применение ингибиторов АПФ, пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, а также активаторов плазминогена. Больным НАО необходимо проводить лечение очагов хронических инфекций, обострение которых может вызвать развитие приступа ангионевротических отеков.

Применение аттенуированных андрогенов

К этим препаратам относятся: даназол (200–600 мг/сут), станозол (4–6 мг/сут), метилтестостерон

Дифференциальная диагностика аллергического отека и наследственного ангиоотека

	НАО	Аллергический отек
Начало заболевания	С детских лет	В разном возрасте
Наследственность	Наличие отеков у родственников	Аллергические заболевания в семье
Провоцирующие факторы	Микротравмы, давление, стресс	Контакт с аллергеном
Динамика развития	Постепенное начало (12–36 ч) и регрессия (в течение 1–3 дней)	Быстрое появление и исчезновение
Сочетание с крапивницей	Не характерно	Характерно
Аллергологический анамнез	Не характерен	Характерен
Провоцирующие факторы	Микротравмы, давление, стресс, инфекция, лекарства	Контакт с аллергенами
Абдоминальный синдром	Характерен (70–80%)	Не характерен
Лечение антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами	Малоэффективно	Эффективно
Концентрация С1-ингибитора	Чаще низкая	Нормальная
Концентрации С2 и С4 компонентов комплемента	Снижены	Нормальные
Эозинофилия крови	Нет	Есть
Общий и специфический IgE	В норме	Повышены



Мониторинг безопасности терапии

В связи с возможным развитием побочных эффектов при лечении даназолом каждые 6 мес необходимо исследовать общий анализ крови, мочи, уровень ферментов печени и липидный профиль. Взрослым пациентам, получающим даназол в суточной дозе менее 200 мг, следует проводить ежегодное ультразвуковое исследование печени. При терапии даназолом в дозах 300–600 мг/сут ультразвуковое исследование печени должно проводиться каждые полгода.



неотложная помощь

Лечение острого приступа наследственного ангионевротического отека

При остром приступе наследственного ангионевротического отека необходимо увеличить дозу даназола или ϵ -аминокапроновой кислоты. Применяется свежезамороженная плазма, которая содержит С1-ингибитор, из расчета 10–15 мл/кг/сут. Для купирования приступа можно вводить 5% раствор ϵ -аминокапроновой кислоты (оказывает антифибринолитическое действие) по 100–200 мл внутривенно капельно, а затем по 100 мл в/в капельно каждые 4 ч до купирования отека. Лучшей переносимостью обладает транэксамовая кислота (по 25 мг/кг массы тела каждые 3–4 ч внутривенно капельно или перорально).

При выраженном болевом синдроме у пациентов с абдоминальными отеками необходимо проводить адекватное обезболивание.

При развитии отека гортани наряду с вышеперечисленными препаратами используются адреналин (0,1% 0,3–0,5 мл подкожно в различные участки тела с интервалом 15–20 мин), диуретики (фуросемид 40–80 мг). При неэффективности этих мероприятий показана трахеостомия или коникотомия.

Лечение приобретенных ангионевротических отеков

Целью терапии ПАО является лечение основного заболевания. У этих больных наилучший эффект отмечается при использовании препаратов, обладающих антифибринолитической активностью.

Лечение ангионевротических отеков, вызванных применением ингибиторов АПФ

При изолированных отеках, вызванных применением ингибиторов АПФ, лечение зависит от клинических проявлений. Ангионевротический отек с локализацией в области гортани, языка, кишечника требует обязательной госпитализации в отделение интенсивной терапии для оказания немедленной помощи и наблюдения. Лечение симптоматическое и аналогичное таковому при острой крапивнице. Профилактика ангионевротических отеков, вызываемых ингибиторами АПФ, заключается в отказе от приема всех препаратов этого класса, в том числе комбинированных. Не рекомендован прием препаратов из группы антагонистов АПФ, так как также существует вероятность развития изолированных ангионевротических отеков.

(10–25 мг/сут сублингвально). Основным препаратом для профилактики приступов НАО является даназол. Противопоказан при беременности, в период лактации, при онкологических заболеваниях. Не назначается в детском возрасте. Рекомендуемая начальная доза – 400–600 мг/сут в течение месяца, затем возможно ее снижение по 100 мг каждый месяц. При отсутствии рецидивов и при достижении дозы 200 мг/сут рекомендуется дальнейшее снижение суточной дозы по 50 мг каждые 2 мес. Начиная со 100 мг/сут снижение суточной дозы производится по 50 мг каждые 3 мес. Минимальная доза даназола – 50 мг/сут 5 дней в неделю. При возникновении рецидивов НАО необходимо вновь повысить дозу даназола, достичь клинической ремис-

сии, а затем снижать суточную дозу по приведенной схеме, выбирая более высокую поддерживающую дозу, чем до рецидива. При лечении даназолом эффективность терапии оценивается по клиническим показателям (частота и тяжесть приступов).

При терапии аттенуированными андрогенами возможны побочные (в большинстве случаев дозозависимые) эффекты: депрессия, аменорея, бесплодие, увеличение массы тела, вирилизация; характерна гепатотоксичность.

Применение ингибиторов фибринолиза

Для лечения ангионевротических отеков используются также блокаторы фибринолиза: ϵ -аминокапроновая и транэксамовая кислоты.

Эти препараты значительно уступают аттенуированным андрогенам по эффективности и применяются при длительной терапии ангионевротических отеков преимущественно у детей и подростков. Применяют ϵ -аминокапроновую кислоту в дозах по 1–3 г 3–4 раза в сутки (6–12 г/сут) под контролем свертывающей системы крови каждые 10–14 дней. Побочные эффекты ϵ -аминокапроновой кислоты (миалгии, повышение уровня креатининфосфокиназы в крови, рабдомиолиз, мышечная слабость, гипотензия) обратимы после прекращения терапии.

Более эффективный препарат – транэксамовая кислота назначается в дозе до 3 г/сут (средняя доза 1–2 г/сут) под контролем свертывающей системы крови. Побочные эффекты: активация тромбообразования, нарушение цветового зрения. Рекомендуется контролировать показатели свертывания крови.

Экстренная профилактика приступов ангионевротических отеков

Оперативные вмешательства и стоматологические манипуляции могут послужить причиной приступа ангионевротических отеков. Вследствие этого больные с НАО нуждаются в специальной подготовке перед экстракцией зубов, эндоскопическими исследованиями, полостными операциями.

С целью профилактики рекомендуется назначать даназол из расчета 10 мг/кг/сут (максимальная суточная доза – 600 мг) за 5 дней до и в течение 2 дней после вмешательства или блокаторы фибринолиза за 48 ч до и в течение 48 ч после вмешательства: аминокaproновая кислота (8–12 г/сут в 3–4 приема внутрь) или транэксамовая кислота (1–3 г/сут в 2–3 приема). При срочных операциях за 1 ч до операции или непосредственно перед оперативным вмешательством назначаются инфузии 300–400 мл свежзамороженной плазмы или 200–300 мл 5% раствора ϵ -аминокапроновой кислоты (транэксамовой кислоты 25 – мг/кг/сут внутривенно капельно).

Таким образом, терапия ангионевротических отеков заключается в проведении лечебных мероприятий в острой фазе и в профилактике рецидивов заболевания.

