

Діагностика спадкового ангіонабряку: кроки, які не варто пропускати

Спадковий ангіонабряк (САН) характеризується рецидивувальними епізодами підшкірного та підслизового набряку, індукованого брадикініном. Обізнаність лікарів щодо цієї хвороби дотепер є досить низькою, що обумовлює високу частку гіподіагностики. Раніше вважалося, що поширеність САН становить від 1 випадку на 50 000 осіб до 1 випадку на 10 000 осіб, однак протягом останніх двох декад були виявлені нові ендотипи цієї хвороби, а отже, поширеність САН насправді є більшою (Giavina-Bianchi P. et al., 2022).

Надзвичайна важливість ранньої діагностики та своєчасного лікування САН пояснюється тим, що напади цієї хвороби супроводжуються вираженим больовим синдромом, обмежують можливості людини, чинять несприятливий вплив на якість життя, можуть загрожувати життю людини (у випадку набряку горла / гортані) (Bork K. et al., 2021).

Дослідження демонструють, що ризик смерті від асфіксії є набагато вищим для осіб із недиагностованим САН, ніж для пацієнтів, яким установили цей діагноз (приблизно в 9 разів). Узагалі період відсутності чіткого діагнозу є дуже тяжким для пацієнтів: вони втрачають надію на результативне лікування, витрачають значні кошти на значну кількість різнопланових консультацій та обстежень, не можуть належно надати документальне виправдання відсутності на робочому місці чи в навчальному закладі (Lai R., 2022).

Симптоми САН нерідко сприймають за алергічну реакцію, але напади САН не відповідають на типові протиалергічне лікування, включаючи антигістамінні засоби, кортикостероїди та адреналін (Zugaw B.L., 2008; Agostoni A. et al., 2004). Загалом ангіонабряк, опосередкований гістаміном (набряк алергічної природи чи спонтанний набряк, набряк Квінке), розпочинається швидко та зазвичай минає упродовж 1-2 днів. Натомість брадикініновий набряк, як-от САН, розвивається повільніше й утримується впродовж 3-5 днів. Відрізнити ці два види набряків можна за клінічною картиною і відповіддю на фармакологічні препарати: на відміну від САН, гістаміновий ангіонабряк супроводжується типовою кропив'янкою, свербіжем, припливами жару та полегшенням при застосуванні антигістамінних засобів і кортикостероїдів (Andrasi N. et al., 2018). Оскільки ангіонабряк, опосередкований гістаміном, є набагато поширенішим за САН, популярна практика – застосування пробної подвійної дози антигістамінних препаратів, особливо в пацієнтів, які раніше їх не отримували. Така тактика дозволяє уникнути зайвих обстежень у пацієнтів із гістамінергічним набряком (Jindal A.K. et al., 2021).

Вагому участь у діагностиці САН можуть взяти не лише імунологи/алергологи, а й лікарі інших спеціальностей: дерматологи, ревматологи, гастроентерологи, стоматологи, хірурги, гінекологи та лікарі первинної ланки. Завдання цих лікарів – запідозрити САН в осіб із типовим перебігом нападів набряку, а також призначити необхідні лабораторні обстеження. Аналіз Національної бази даних США продемонстрував, що найчастіше діагноз САН установлюють лікарі первинної ланки (45%), рідше – пульмонологи та лікарі відділень невідкладної допомоги (по 9%), ще рідше педіатри (6%) й імунологи/алергологи (5%) (Bennett G.H. et al., 2012). В Україні нині САН переважно виявляють імунологи/алергологи, до яких пацієнтів за консультаційною допомогою спрямовують лікарі інших спеціальностей.

Для лікарів первинної ланки запропоновано набір із 25 скринінгових ознак САН, який дозволяє сформулювати клінічну підозру на це захворювання, розпочати прицільне обстеження пацієнта щодо САН (рис. 1) (Shams M. et al., 2023).

Насамперед підозру на САН мають зумовлювати типові рецидивувальні напади набряку, які не супроводжуються свербіжем (рис. 2) (Manning M.E. et al., 2021).

У дерматологічній практиці САН слід диференціювати від контактної дерматиту, спричиненого фарбами для волосся (такий дерматит зазвичай асоціюється з болем, відчуттям печіння, свербіжем), сполучнотканинних захворювань (дерматомиозиту, системного червоного вовчак), трихінозу (супроводжується еозинofilією) та гранулематозного хейліту (стійкого інфільтраційного набряку губ з ознаками гранулематозу при гістопатологічному дослідженні). З ангіонабряком асоціюються також гіперезинофільний синдром та уртикарний васкуліт, але цим хворобам зазвичай властива пурпура чи папулярна інфільтрована висипка за типом кропив'янки (Nedelea I., Deleanu D., 2019).

У всіх пацієнтів із підозрою на САН слід визначити сироватковий рівень С4, антигенний рівень С1-інгібітора (за допомогою нефелометрії) та функцію С1-інгібітора (за допомогою імуносорбентного аналізу). Визначення лише рівня С4 є поганим скринінговим тестом, оскільки має чутливість лише в межах 80%. У 20% рівень С4 завжди залишається нормальним навіть за умови визначення під час гострого нападу. Якщо рівень клінічної підозри є високим, а перший результат тесту на С1-інгібітор – нормальним, рекомендовано повторити обстеження (Proper S. et al., 2020). Алгоритм діагностики САН представлено на рисунку 3.

Симптоми	<ul style="list-style-type: none"> рецидивувальний набряк будь-якої ділянки обличчя, губ, язика, гортані, горла, нічцівок або геніталій, що не супроводжується свербіжем ≥ 1 епізоду набряку обличчя, губ, язика, гортані чи горла гострий епізод набряку, який триває ≥ 2 дні епізод набряку обличчя, губ, язика, гортані чи горла, що не відповідає на антигістамінні препарати, кортикостероїди чи адреналін епізоди набряку та рецидивувальний гострий біль у животі без гарячки, який триває > 24 год набряк після хірургічного чи стоматологічного втручання набряк обличчя, горла, губ або абдомінальний набряк після початку прийому оральних контрацептивів чи естрогеномімічної замісної терапії, під час вагітності ≥ 1 звернення по невідкладну допомогу щодо апендициту
Спадковий анамнез	<ul style="list-style-type: none"> сімейний анамнез САН сімейний анамнез набряку обличчя, губ, шкіри чи язика дані про члена сім'ї, який помер унаслідок набряку горла
Зазвичай відсутні	<ul style="list-style-type: none"> кропив'янка діагноз бульозного системного червоного вовчак діагноз хвороби нірок або серцево-судинного захворювання діагноз целюліту
Альтернативний діагноз	<ul style="list-style-type: none"> ангіонабряк, спричинений ІАПФ
Відповідь на лікування	<ul style="list-style-type: none"> тривале малоефективне застосування кортикостероїдів ефективність свіжозамороженої плазми

Рис. 1. Ознаки, які мають викликати в лікаря підозру на САН

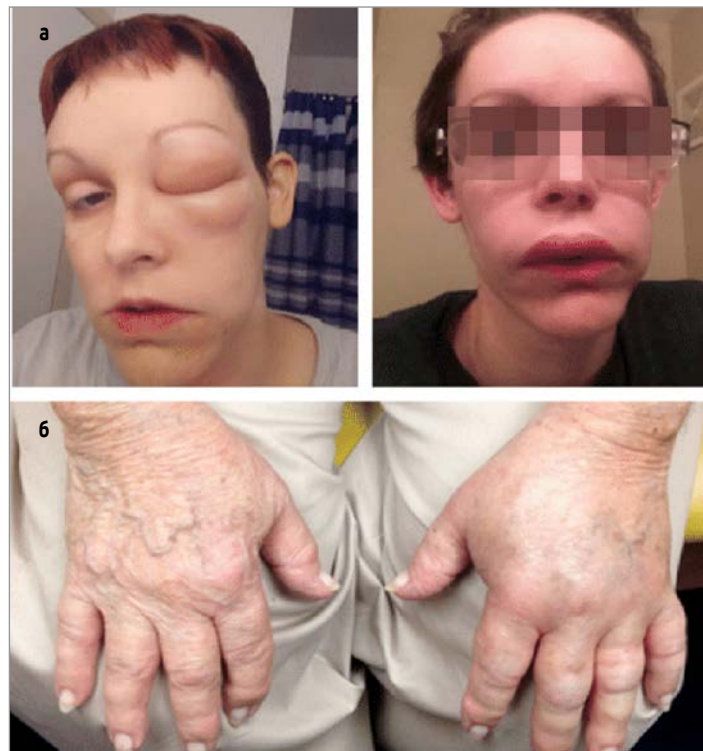


Рис. 2. а) Обличчя пацієнтки із САН під час нападу; б) руки пацієнтки із САН під час нападу

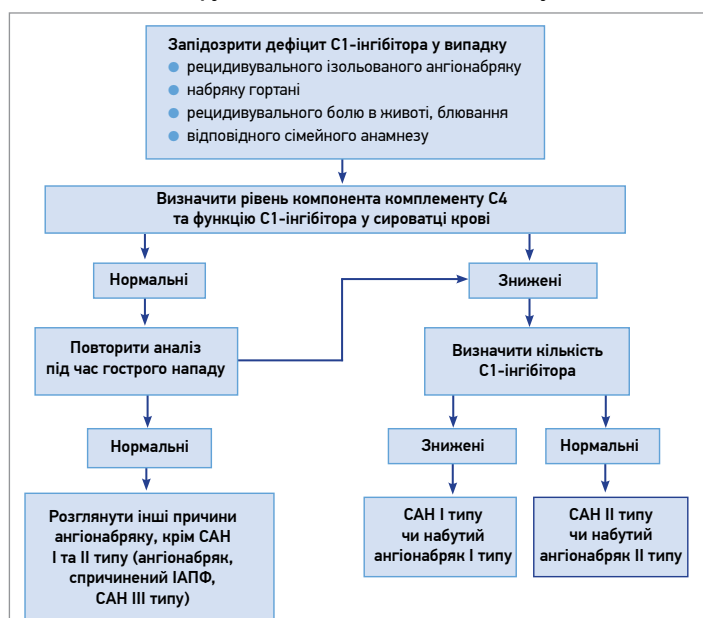


Рис. 3. Алгоритм діагностики САН (Ebo D. et al., 2010)

Примітка: ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

- ➔ Наразі виокремлюють 3 основні типи САН:
- за першого типу спостерігається брак С1-інгібітора;
 - в разі другого типу С1-інгібітор є дефективним і не виконує своїх функцій у повному обсязі;
 - при третьому типі кількість та функціональна активність С1-інгібітора є нормальними (Lesser H., Cohn J.E., 2021).

У пацієнтів з ангіоневротичним набряком унаслідок набутого дефіциту С1-інгібітора (під впливом антитіла до нього) рівень С4 буде нормальним, рівень С1-інгібітора – низьким або нормальним, а функція С1-інгібітора та рівень С1q – зниженими. В осіб з ІАПФ-індукованим ангіонабряком усі ці показники будуть нормальними. Варто зауважити, що ІАПФ є тригером нападу САН, тому пацієнтів із такими проявами необхідно обстежувати на САН. Пацієнтам із САН із нормальним рівнем С1-інгібітора притаманні нормальні рівні компонента комплементу С4, а також нормальна кількість і функціональна активність С1-інгібітора (табл.). На сьогодні цей ендотип хвороби можна діагностувати лише за допомогою генетичного секвенування.

Таблиця. Рівні комплементу при САН, набутому ангіонабряку та ангіонабряку, обумовленому ІАПФ (Siles R. et al., 2017)

	Фактор системи комплементу С4	Вміст С1-інгібітора	Функціональна активність С1-інгібітора	С1q
САН, тип I (85%)	Низький	Низький	Низька	Нормальний
САН, тип II (15%)	Низький	Нормальний/високий	Низька	Нормальний
САН із нормальним рівнем С1-інгібітора (дуже рідко)	Нормальний	Нормальний	Нормальна	Нормальний
Набутий ангіонабряк (дуже рідко)	Низький	Низький/нормальний	Низька/нормальна	Низький
Ангіонабряк, індукований ІАПФ (дуже рідко)	Нормальний	Нормальний	Нормальна	Нормальний

Допоміжним обстеженням під час гострого нападу САН або у продромальному періоді з появою крайової еритеми може бути визначення рівня D-димеру. Причиною того, що лікарі призначають таким пацієнтам зазначене дослідження, є клінічна симптоматика з підозрою на венозний тромбоз, наприклад у разі асиметричного набряку кінцівки. За наявності клінічної підозри на САН і непереконливих результатів основних лабораторних обстежень визначення D-димеру може сприяти встановленню правильного діагнозу (Kohalmi K.V. et al., 2020).

Під час установлення діагнозу САН експерти рекомендують одразу провести належні обстеження щодо цієї хвороби найближчим членам сім'ї (батькам, братам/сестрам і дітям). Упродовж першого року життя бажано проводити генетичне дослідження наявності захворювання або зачекати того моменту, коли дитині виповниться 1 рік. Це обумовлено високою варіабельністю рівнів С1 та С4 протягом 1-го року життя (Busse P.J. et al., 2020).

Висновки

- Через недостатню обізнаність лікарів і пацієнтів щодо цієї хвороби САН часто залишається недиагностованим або діагностується зі значним відтермінуванням.
- У діагностиці САН можуть брати участь не лише імунологи/алергологи, а й будь-які інші спеціалісти, до яких звертається пацієнт із типовими рецидивувальними набряками (дерматологи, ревматологи, гінекологи, гастроентерологи, хірурги, лікарі первинної ланки тощо).
- Основні лабораторні обстеження при САН – визначення кількості та функціональної активності С1-інгібітора, а також компонента системи комплементу С4.

Підготувала Лариса Стрільчук

Додаткову інформацію про САН можна знайти на сайті careforyou.com.ua компанії «Танеда» (доступ за QR-кодом)



Пацієнтів із САН та їхніх родичів об'єднує ГО «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк» (<https://ua.haei.org>).

У разі підозри на САН проконсультуйте пацієнта в імунолога або алерголога.

За підтримки ТОВ «Танеда Україна»

На правах реклами
VV-MEDMAT-95659