

Статья поступила в редакцию 4.12.2019 г.

Самоделькин В.С., Паличев В.Н., Гришкевич Е.В., Артымук Н.В., Мозес В.Г.
Кемеровская областная клиническая больница,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИМ ОТЕКОМ

В статье представлен клинический случай родоразрешения больной с орфанным заболеванием – наследственным ангионевротическим отеком. Продемонстрирована сложность ведения пациентки с данной патологией.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек; клинический случай

Samodelkin V.S., Palichev V.N., Grishkevich E.V., Artimuk N.V., Mozes V.G.

Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

A CLINICAL CASE OF DELIVERY OF A PATIENT WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA

The article presents a clinical case of delivery of a patient with orphan disease - hereditary angioedema. The complexity of managing a patient with this pathology is demonstrated.

Key words: hereditary angioedema; clinical case

Наследственный ангионевротический отек (НАО) является крайне редким врожденным заболеванием. Распространенность НАО точно не установлена и достигает по разным данным 1 : 50000 – 1 : 150000, одинаково поражая людей разных этнических групп. Генез НАО обусловлен мутациями гена ингибитора С1 системы комплемента (С1-INH). Для заболевания характерен аутосомно-доминантный тип наследования, однако до 25 % больных не имеют семейного анамнеза НАО, что вероятнее всего свидетельствует о наличии у них спонтанной мутации [1].

Патогенез заболевания обусловлен количественной недостаточностью или сниженной активностью С1-INH, физиологические эффекты которого опосредуются через угнетение протеолитической активности субкомпонентов С1г и С1с и заключаются в предупреждении активации С4 и С2 компонентов комплемента [2]. Таким образом, следствием недостаточности С1-INH является неконтролируемая активация ранних компонентов системы комплемента. Основные звенья патогенеза НАО обусловлены дилатацией и повышением проницаемости сосудов глубоких слоев дермы и подслизистого слоя и спазмом гладкой мускулатуры пищеварительного тракта под действием компонентов комплемента и калликреин-брадикининовой системы [3].

Консенсус экспертов НАО классифицирует заболевание по такому признаку, как наличие или отсутствие дефицита С1-INH [4].

НАО с количественным дефицитом С1-INH (НАО 1-го типа) встречается в 85 % случаев [5]. Дефицит С1-INH обусловлен нефункционирующим геном, мутация чаще всего наследуется как аутосомно-доминантный, менделирующий признак и заключается в разнообразных включениях или делециях одного или нескольких нуклеотидов в области гена, кодирующего С1-INH. Приблизительно 25 % случаев НАО обусловлены спонтанной мутацией.

НАО с дисфункцией С1-INH (НАО 2-го типа) встречается в 15 % случаев [6]. При данной патологии вырабатывается нормальное или повышенное количество неправильно функционирующего вследствие точечной мутации в позиции Аргинин 444 локуса С1-INH. Не функционирующий С1-INH не расходуется, тем самым обуславливая его повышенную концентрацию в плазме крови.

НАО с нормальным С1-INH (НАО 3-го типа) выявлен недавно и поражает преимущественно женщин [7]. Механизм развития заболевания не известен, хотя установлена его ассоциация с повышением уровня эстрогена в плазме крови при беременности либо при экзогенном введении.

Так как НАО относится к категории орфанных заболеваний, многие медицинские работники плохо

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Информация для цитирования:

Самоделькин В.С., Паличев В.Н., Гришкевич Е.В., Артымук Н.В., Мозес В.Г. Клинический случай родоразрешения пациентки с наследственным ангионевротическим отеком // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2020. №1(80). С. 59-63.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10011

о нем осведомлены, что нередко приводит к несвоевременной диагностике и лечению больных.

Основными клиническими проявлениями НАО являются периферические отеки, отек верхних дыхательных путей и абдоминальные атаки, обусловленные отеком стенок кишечника.

Периферические отеки — самый частый синдром, который встречается практически у всех больных. Характерной особенностью периферических отеков при НАО является медленное их нарастание и регрессия, отсутствие крапивницы и каких-либо изменений кожных покровов (покраснение, температура) над отеком.

Отек верхних дыхательных путей является наиболее опасным для пациента, риск смерти от удушья без своевременного лечения оценивается в 25-40 % [8]. Симптомами отека являются нарушение дыхания и глотания, осиплость голоса, дисфония, страх смерти. Важно знать, что время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо, и может составлять от 20 мин до 14 часов [9].

Инкапситурующий ангионевротический отек кишечника — второй по тяжести синдром НАО, часто симулирующий клинику острого живота и приводящий к ошибочным хирургическим вмешательствам на брюшной полости [10].

Развертывание клиники при НАО может быть непредсказуемым, а может быть связано с воздействием на триггерные факторы. Триггеры НАО крайне разнообразны, среди них могут быть эмоциональное напряжение, физические нагрузки, механическое воздействие, инфекционные агенты, пищевые продукты, лекарственные вещества. Медицинским работникам следует помнить, что медицинские процедуры и манипуляции также могут выступать в роли триггеров развития НАО, причем отеки, включая жизнеугрожающие, возникают в течение ближайших 48-72 часов после их выполнения и не купируются введением антигистаминных препаратов, кортикостероидов или адреналина [11]. Поэтому при оказании медицинской помощи пациентам с НАО важно соблюдать принципы краткосрочной профилактики заболевания [12]:

- продолжать прием долгосрочной базисной терапии;

- при проведении манипуляций иметь в отделении препараты для лечения отеков: ингибитор С1-эстеразы человека (в России зарегистрирован единственный препарат этой группы под торговым

названием «Беринерт») или икатибант — антагонист брадикининовых В₂-рецепторов (в России зарегистрирован единственный препарат этой группы под торговым названием «Фиразир») в дозе, необходимой для купирования двух атак, и убедиться в том, что пациент и персонал обучены технике их введения;

- избегать по возможности интубационного наркоза и отдавать предпочтение другим видам анестезии;

- помнить, что отеки при НАО обусловлены действием брадикинина и не чувствительны к использованию глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и адреналина;

- для краткосрочной профилактики при проведении экстренной хирургической помощи больным с НАО в качестве премедикации использовать ингибитор С1-эстеразы человека в дозе 1000 МЕ в/венно для взрослого или 15-30 МЕ/кг для ребенка;

- при подготовке к плановому оперативному вмешательству, перед инвазивными и рентгеноконтрастными методами, экстракцией зубов ввести внутривенно: ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ в/венно для взрослого или 15-30 МЕ/кг для ребенка, или даназол 200 мг/сут за 5 дней до и 2-3 дня после оперативного вмешательства (если пациент находился на базисной терапии даназолом, то дозу увеличивают в 2 раза от исходной) с дальнейшей отменой или переходом на прежнюю дозу базисной терапии. При невозможности приема даназола и ингибитора С1-эстеразы человека ввести 250 мл свежезамороженной плазмы за 1-6 час до процедуры;

- во время проведения оперативного лечения иметь препараты для купирования жизнеугрожающих отеков: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека для купирования не менее двух атак.

В связи с тем, что публикации, касающиеся заявленной в названии данной статьи темы немногочисленны, ниже представлен клинический случай родоразрешения женщины с НАО.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Беременная Х, 34 лет, повторнобеременная, повторнородящая, в 2017 году встала на учет в женскую консультацию в раннем сроке беременности. Настоящая беременность пятая, желанная. В 2003 году преждевременные роды в 35 недель, ребенок инвалид ДЦП; 3 медицинских аборта.

Сведения об авторах:

САМОДЕЛКИН Виталий Сергеевич, врач, отделение анестезиологии и реанимации №1, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: med.pali4ev@yandex.ru

ПАЛИЧЕВ Василий Николаевич, зав. отделением анестезиологии и реанимации №1, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: med.pali4ev@yandex.ru

ГРИШКЕВИЧ Елена Валентиновна, зав. отделением патологии беременных, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

Из анамнеза выяснено, что у пациентки имеется наследственный ангионевротический отек (НАО), тип 1, дефект в системе комплемента. Дебют заболевания произошел в 2003 году во время первой беременности в сроке 19 недель в виде абдоминальной атаки, обусловленной отеком кишечника, по поводу чего пациентке была проведена диагностическая лапаротомия и ошибочно выставлен предполагаемый диагноз — болезнь Крона. Течение беременности неоднократно осложнялось приступами НАО, которые провоцировались механическими травмами и проявлялись периферическими отеками (стоп, кистей, лица) и отеком гортани. После родоразрешения диагноз НАО верифицирован не был, однако в течение четырех лет пациентка отмечала периодические приступы болей в животе и периферические отеки, которые она купировала приемом спазмолитиков.

В 2007 году диагноз НАО был верифицирован у ее родственников первой и второй линии: отца, двух его сестер и двоюродного брата, после чего пациентка обратилась к аллергологу-иммунологу, и у нее был верифицирован НАО, первичный иммунодефицит. В период с 2007 года вплоть до 2017 года, когда у нее наступила пятая беременность, пациентка отказывалась от предложенной ей терапии НАО.

Наступление беременности привело к обострению течения НАО, которое проявлялось приступами периферических отеков и абдоминальных атак. В качестве базисной терапии пациентке была назначена транексамовая кислота, дозировка которой в связи с обострением НАО прогрессивно увеличивалась с 1.0 г/сутки до 4 г/сутки. В 26 недель беременности проведено исследование крови на комплемент, диагноз НАО тип 1, дефект в системе комплемента подтвержден, проведен консилиум в НИИ медицинской генетики г. Томск, перед родами больной по жизненным показаниям для краткосрочной профилактики рекомендовано введение ингибитора С1-эстеразы человека или антагониста брадикининовых В₂-рецепторов.

Беременность протекала на фоне угрозы выкидыша в 16 недель, гестационного сахарного диабета, скоррегированного диетой, поливалентной аллергии на антибактериальные препараты. В 37 недель беременности больная была госпитализирована в Кемеровский областной перинатальный центр им. Л.А. Решетовой (КОПЦ) для планового родоразрешения.

На момент поступления пациентка была проконсультирована аллергологом-иммунологом, проведен

консилиум, рекомендовано родоразрешение через естественные родовые пути, для краткосрочной профилактики НАО в родах подготовлен ингибитор С1-эстеразы человека.

На фоне появления симптомов предвестников родов у пациентки обострилось течение НАО в виде периферических отеков и абдоминальных атак. Учитывая высокий риск обострения НАО, от активных методов подготовки к родам решено воздержаться, принято решение об оперативном родоразрешении в плановом порядке. В условиях РАО проведена предоперационная подготовка, в качестве обезболивания выбрана длительная перидуральная анестезия, для краткосрочной профилактики НАО перед операцией пациентке введен свежеприготовленный раствор ингибитора С1-эстеразы человека 1500 МЕ в/венно капельно со скоростью 4 мл/мин. Течение анестезии и операции было без особенностей, извлечен живой доношенный плод, вес 3440 г, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов.

Послеродовой послеоперационный период на фоне базисной антифибринолитической терапии транексамовой кислотой в дозе 4 г/сутки протекал удовлетворительно, на 9-е сутки пациентка была в удовлетворительном состоянии вместе с ребенком выписана домой.

В 2019 году пациентка вновь обратилась в КОПЦ. При поступлении диагностирована беременность 29 недель, женщина жалуется на одышку, сухой кашель. Из анамнеза выяснено, что данная беременность седьмая, не запланированная. На учет в женскую консультацию встала поздно, в 21 неделю, на запланированные соматические консилиумы в 22 и 24 недели пациентка не явилась. До беременности у больной наблюдались приступы НАО в виде абдоминальных атак, которые купировались приемом антагониста брадикининовых В₂-рецепторов. Беременность протекала на фоне угрожающих преждевременных родов в 21 и 28 недель, требовавших стационарного лечения. В качестве базисной терапии пациентка принимает транексамовую кислоту в дозе 1 г/сутки.

Данное состояние расценено как возможный приступ НАО в виде отека гортани, для дальнейшего наблюдения и лечения больная была переведена в отделение реанимации, доза транексамовой кислоты увеличена до 4,0 г/сутки, для пациентки зарезервирован ингибитор С1-эстеразы человека. Беременная была проконсультирована смежными специалистами: оториноларингологом, пульмоноло-

Information about authors:

SAMODELKIN Vitaly Sergeevich, doctor, department of anesthesiology and intensive care N 1, S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: med.pali4ev@yandex.ru

PALICHEV Vasily Nikolaevich, head of the department of anesthesiology and resuscitation N 1, S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: med.pali4ev@yandex.ru

GRISHKEVICH Elena Valentinovna, head of the department of pregnancy pathology, S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: artymuk@gmail.com

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

гом, аллергологом-иммунологом, диагноз отека гортани был снят, одышка была расценена как проявление острой инфекции дыхательных путей, на фоне симптоматической терапии отмечалось улучшение самочувствия и купирование симптомов острого ринофарингита. На 6-е сутки лечения пациентка была переведена в отделение патологии беременных и в сроке 31 неделя выписана на амбулаторное наблюдение в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью.

В сроке 36 недель беременности пациентка вновь была госпитализирована в КОПЦ с жалобами на повышение двигательной активности плода в течение суток. Больной незамедлительно была увеличена доза транексамовой кислоты до 4 г/сутки, после проведенного обследования выявлен субкомпенсированный дистресс плода и предложено оперативное родоразрешение, от которого она отказалась и самостоятельно покинула отделение.

Через 2 дня пациентка обратилась в стационар с жалобами на отсутствие шевеления плода и тянущие боли внизу живота. При поступлении диагностирован второй период срочных родов в 37 недель, антенатальная гибель плода. На этапе приемного отделения начато введение транексамовой кислоты в дозе 4 г/сутки, для краткосрочной профилактики НАО на этапе предоперационной подготовки в родильном отделении введен свежеприготовленный раствор ингибитора С1-эстеразы человека 3000 МЕ в/венно капельно со скоростью 4 мл/мин. Через 1 час после поступления у больной произошли роды через естественные родовые пути мертвым плодом. Для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка переведена в отделение реанимации, где ей была продолжена антифибринолитическая терапия.

При гистологическом исследовании плаценты выявлена хроническая вторичная субкомпенсированная плацентарная недостаточность, гипопластическая форма, декомпенсация. При патологоанатомическом исследовании плода непосредственной причиной смерти явилась внутриутробная гипоксия, обусловленная декомпенсированной плацентарной недостаточностью.

Послеродовый период протекал удовлетворительно, на фоне антифибринолитической терапии клинических проявлений НАО не было, на 4-е сутки пациентка самостоятельно покинула отделение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай ведения родов у больной, страдающей НАО, интересен как с научной, так и практической точки зрения.

Накопленный клинический опыт показывает, что беременность и роды могут служить триггером, утяжеляющим течение НАО и провоцирующим приступы отеков, поэтому такие женщины нуждаются в коррекции долгосрочной базисной терапии и краткосрочной профилактике заболевания. Механизм утяжеления течения НАО во время беременности во многом обусловлен возрастающим уровнем эстрогенов, играющих огромную роль в патогенезе заболевания, а роды выступают в роли травмирующего фактора.

В Российской Федерации с целью долгосрочной базисной терапии применяются аттенуированные андрогены, антифибринолитические средства и ингибитор С1-эстеразы человека, а для краткосрочной профилактики используются ингибитор С1-эстеразы человека, антагонист брадикининовых В₂-рецепторов и свежемороженая плазма (СЗП). Не все из представленных препаратов разрешены при беременности и грудном вскармливании, что создает определенные проблемы при ведении таких пациентов. Аттенуированные андрогены (даназол, метилтестостерон) абсолютно противопоказаны при беременности. Антифибринолитические средства (ε-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота) относительно безопасны при беременности и поэтому могут использоваться в качестве средства долгосрочной базисной терапии. Безопасность ингибитора С1-эстеразы человека при беременности и грудном вскармливании изучена недостаточно, поэтому его можно применять беременным женщинам только при наличии явной необходимости. Антагонист брадикининовых В₂-рецепторов может применяться при беременности только при тщательном сопоставлении соотношения польза/риск для матери и плода, например для лечения угрожающего жизни острого приступа НАО, сопровождающегося отеком гортани.

Представленный случай демонстрирует, что применение ингибитора С1-эстеразы человека в качестве краткосрочной профилактики у беременных с НАО позволяет профилактировать угрожающие жизни отеки и дает возможность таким больным планировать и благополучно завершить беременность.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with hereditary angioedema (HAO). Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Moscow, 2014. Russian (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотечком (HAO). Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М., 2014.)

2. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012; 67(2): 147-157.
3. Riedl M. Hereditary angioedema therapies in the United States: movement toward an international treatment consensus. *Clin Ther*. 2012; 34(3): 623-630.
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014; 69(5): 602-616. doi: 10.1111/all.12380
5. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(3): 541-546. doi: 10.1067/mai.2000.104780
6. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol*. 2001; 98(2): 157-163. doi: 10.1006/clim.2000.4947
7. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013; 33(4): 457-470. doi: 10.1016/j.iac.2013.07.002
8. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006; 119(3): 267-274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
9. Latysheva TV, Latysheva EA, Manto IA. Short-term prophylaxis of manifestations of hereditary angioedema. *Russian Medical Journal*. 2018; 8: 35-58. Russian (Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Краткосрочная профилактика проявлений наследственного ангионевротического отека //Российский Медицинский Журнал. 2018. № 8. С. 53-58.)
10. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, Karádi I, Fekete B, Füst G, et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13(10): 1225-1230. doi: 10.1097/00042737-200110000-00016
11. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(3): 619-627. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x

* * *