

Лабораторна діагностика спадкового ангіоневротичного набряку

В рамках вебінару «Інтерпретація лабораторних тестів», що відбувся 26 октября 2021 року доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Анастасія Валеріївна Бондаренко розповіла про актуальні проблеми лабораторної діагностики спадкового ангіоневротичного набряку (САН) в Україні і важливість вчасного встановлення діагнозу й обстеження родин пацієнтів.



А.В. Бондаренко

Ключові слова: ангіоневротичний набряк, комплемент, С1-інгібітор, діагностика, спадковий ангіоневротичний набряк.

Є різні класифікації ангіоневротичного набряку (АН), зокрема виділяють спадковий і набутий АН (САН і НАН відповідно) (Depreti et al., 2019) (рис. 1). САН – рідкісне захворювання (частота виявлення – 1 випадок на 50 тис осіб), найчастіше спричинене мутацією в гені SERPING1, що відповідає за синтез С1-інгібітора. У багатьох випадках ця мутація виникає вперше (мутація *de novo*), тому в сімейному анамнезі приблизно 25% пацієнтів САН немає, але при цьому вони можуть передавати мутацію своїм нащадкам. На відміну від алергічного набряку набряк при ангіоедемі спричинений не гістаміном, а є брадикінін-опосередкованим. У 99% хворих цей стан виникає як наслідок дефіциту або дисфункції інгібітора протеази С1-естерази (С1-INH) (Agostoni et al., 2004; Craig et al., 2012; Germenis, & Speletas, 2016; Gill, & Betschel, 2017; Kaplan, & Joseph, 2017; Maurer et al., 2018; Zuraw et al., 2013).

Вважається, що поширеність САН становить 1:50 000, однак, імовірно, це співвідношення зменшено через неправильно встановлений діагноз. В Україні розрахована кількість пацієнтів із САН становить 800 осіб, але насправді – у 20 разів менше, що пов'язано з недоступністю діагностичних методів. Тому діагностиці цього захворювання важливо приділяти більше уваги (Aygögen-Pürsün et al., 2008; Bowen et al., 2008; Lumry, 2013; Lumry, 2018; Zuraw et al., 2013).

Алгоритм діагностики за підозри на САН (Frank et al., 2016; Maurer et al., 2018):

1. Визначення концентрації С1-INH кількісним методом.
2. Визначення активності С1-INH якісним методом.

3. Визначення вмісту С4-компонента комплементу.

4. Генетична діагностика.

З огляду на те що у 85% пацієнтів захворювання пов'язано зі зниженням концентрації С1-INH, діагностику можна проводити поетапно, і якщо порушення виявлено вже на першому кроці, подальша діагностика не потрібна.

Деякі автори пропонують покрокову диференційну діагностику (Cicardi et al., 2014; Jaiganesh et al., 2013). На їхню думку, на першому етапі треба визначити, чи супроводжується ангіонабряк кропив'янкою чи ні. Якщо САН розвивається без проявів кропив'янки, такому пацієнтові можна провести визначення рівня С4-компонента комплементу. Якщо він знижений, є підстави запідозрити САН 1 або 2 типу або набутий дефіцит С1-INH. Нормальний рівень С4-компонента комплементу може свідчити про ймовірну наявність спонтанної, індукованої, хронічної кропив'янки або САН із нормальним рівнем С1-INH (рис. 2).

Однак, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації алергії, для діагностики захворювання необхідно одночасно визначати вміст С4-компонента комплементу і проводити кількісну та якісну оцінку вмісту й активності С1-INH (Maurer et al., 2018).

Залежно від наведених трьох показників встановлюють діагноз (табл.).

Показання для визначення рівня С1-INH:

- Рецидивні набряки різної локалізації.

Компонент комплементу С4	Концентрація С1-INH	Активність С1-INH	Імовірний діагноз
↓	↓	↓	САН 1 типу або набутий дефіцит С1-INH (наприклад, у разі аутоімунних захворювань)
↓	Норма або ↑	↓	САН 2 типу
Норма	Норма	Норма	САН із нормальним рівнем С1-INH або диференційна діагностика з іншими захворюваннями з подібною клінічною картиною (наприклад, гіпотиреоз)

- набряк гортані в анамнезі.
 - Рецидивний абдомінальний синдром – періодичні напади болю в животі, блювання і діареї (найчастіший прояв – у дитячому віці).
 - Наявність випадків САН у сімейному анамнезі.
- Діагностика САН необхідна, оскільки цей стан можна лікувати, що окреслено сьогодні в 4 міжнародних керівництвах.

В Україні пацієнт, щоб отримати лікування, має потрапити на облік до імунолога. Для організації правильного лікування і встановлення поширеності САН в Україні за грантом, отриманим ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології», було розпочато проєкт «Поширеність САН в Україні». У рамках цього проєкту проводитиметься обстеження осіб із підозрою на САН, лабораторний скринінг батьків, дітей і родичів пацієнтів із САН, а також виявлення нових пацієнтів із зазначеною патологією.

Спікер наголосила, що, для того щоб пацієнт зміг пройти обстеження за кошти проєкту, необхідне спеціальне направлення. Крім того, обстеження доступне лише у визначених лабораторіях і не в усіх регіонах.

Підставою для обстеження пацієнта в межах проєкту мають бути такі клінічні показання (Zuraw et al., 2008):

- набряк обличчя, кінцівок, геніталій, що обмежує щоденну діяльність, триває 1-3 дні та може минути без лікування;
- інтенсивний біль у животі нахшталт коліки, пронос, блювання тривалістю 2-7 днів, які можуть минути без лікування;
- раптове відчуття задухи, утрудненого ковтання, зміни голосу (зазвичай поєднується з набряком шиї), особливо якщо наростає повільно;
- неефективність антигістамінних засобів, глюкокортикостероїдів та епінефрину в лікуванні нападів;
- наявність зазначених скарг або підтвердженого САН у близьких родичів пацієнта (батьки, дідуся, бабусі, сестри, брати, діти), відповідно до рекомендацій Всесвітньої асоціації алергії, оскільки захворювання успадковується за аутосомно-домінантним типом.

Остання рекомендація стосується переважно дітей, оскільки в них тривалий час симптомів може не бути, ба більше – можлива неповна пенетрантність генів, однак захворювання, між тим, рано чи пізно може маніфестувати. Тому кожна дитина в родині

пацієнта із САН потребує ретельного обстеження. А доки воно не проведене, усіх дітей розглядають як таких, що мають САН (Frank et al., 2016).

Захворювання може маніфестувати в будь-якому віці, зазвичай у 4,4-18 років (середній вік – 10 років, наймолодший вік дебюту захворювання – 4 тиж).

У дівчат симптоми виникають дещо раніше, у 50% – у віці до 12 років, у 90% – до 23 років, тоді як у хлопців – до 13 і до 25 років відповідно. Варто звернути увагу на той факт, що приблизно в 10% пацієнтів симптоми відсутні і у віці понад 25 років. Повідомлення про найстарший випадок маніфестації захворювання стосувалося 60-річної особи. Найчастіше захворювання маніфестує з абдомінальних нападів, і тільки згодом з'являються видимі набряки на шкірі (Farkas et al., 2017). Відповідно до міжнародних/канадських рекомендацій щодо САН в усіх педіатричних пацієнтів із САН має бути доступ до лікування за потреби, у тому числі у безсимптомних, тобто або в них дома, або в лікувальному закладі має бути препарат для усунення гострого нападу (Betschel et al., 2019).

У рамках проєкту «Поширеність САН в Україні» протягом місяця було обстежено 37 пацієнтів, для аналізу доступно 30 результатів, 7 – усе ще в роботі. У 8 пацієнтів виявлено відхилення від референсних значень і було діагностовано 6 нових випадків САН 1 типу, більшість із них – у членів родини, 1 пацієнт – безсимптомний, відповідно, його було враховано при замовленні препарату на випадок розвитку нападу захворювання. Двоє інших пацієнтів із відхиленнями референсних значень – це особа, якій дослідження проводили повторно для підтвердження раніше встановленого діагнозу, і немовля зі зниженим рівнем С4-компонента комплементу і рівнем С1-INH на нижній межі норми. З огляду на те що в немовлят інтерпретація результатів утруднена, рекомендовано повторити обстеження через півроку-рік.

Отже, САН, як уже було зазначено, це рідкісне захворювання з різними клінічними проявами нападів і ризиком виникнення загрозливих для життя станів (зокрема, набряку гортані). Однак в Україні САН залишається недодіагностованим, є також значна затримка у встановленні діагнозу захворювання. Для діагностування брадикінін-опосередкованого АН потрібно його запідозрити і провести лабораторне обстеження, яке показане також усім прямим родичам хворого.

Підготувала Христина Ключківська

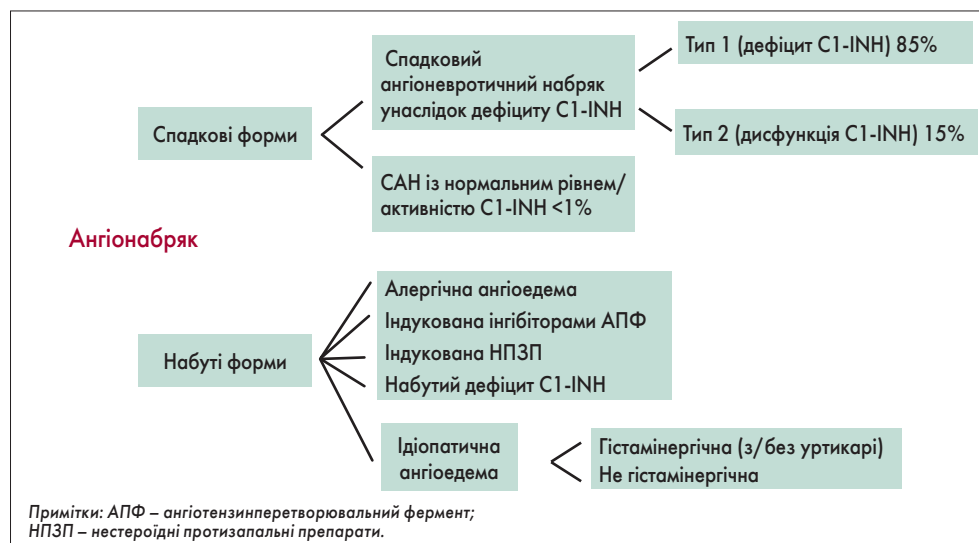


Рис. 1. Класифікація АН (Depreti et al., 2019)

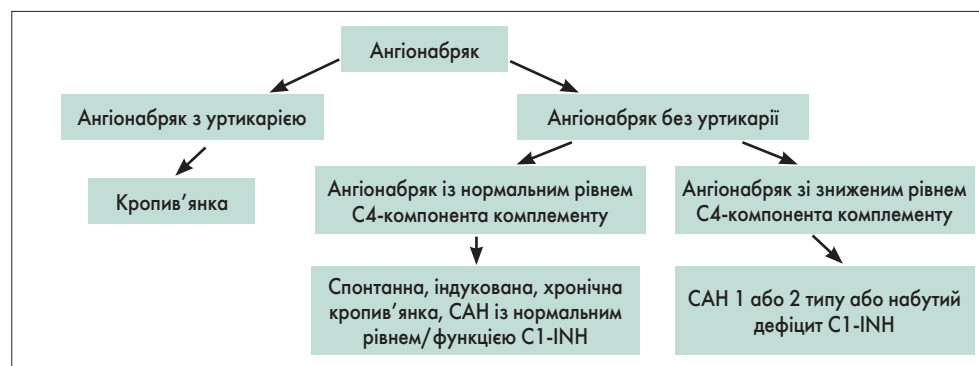


Рис. 2. Покрокова диференційна діагностика