

УДК: 616-00

C1 ИНГИБИТОР ЭСТЕРАЗЫ КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Исмаилова Азиза Алияровна^{1,3}, Исмадова Алена Косимовна^{1,2}, Пономарев Александр Игоревич¹

¹Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

³ГБУЗ СО «Станция скорой медицинской помощи»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Наследственный ангионевротический отек включен в группу орфанных (1: 50000) наследственных заболеваний. Заболевание значительно ухудшает качество жизни пациента и нередко приводит к жизнеугрожающим последствиям и смерти. Проявляется в виде рецидивирующих отеков кожи и слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. **Цель исследования** – изучить патогенез и клиническую картину болезни на основе научных материалов и истории болезни пациентов, которым был диагностирован наследственный ангионевротический отек, для большей осведомленности о данной проблеме студентов-будущих врачей, а также практикующих врачей разных специальностей. **Материал и методы.** Проведен анализ трех карт пациентов, которым был диагностирован наследственный ангионевротический отек в 2022-2023 году на базе Областной детской клинической больницы и одной карты вызова бригады скорой медицинской помощи на базе ГБУЗ СО Станции Скорой Медицинской Помощи. **Результаты.** Рассмотрены клинические случаи. **Выводы.** Ранняя диагностика наследственного ангионевротического отека уменьшат частоту и тяжесть приступов, позволяет избежать осложнения при различных манипуляциях, уменьшает количество госпитализаций, повышает приверженность пациентов к лечению и его социальной активности, а самое главное улучшает качество жизни и избавляет от постоянного страха за свое здоровье и спонтанных приступов.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, C1 ингибитор эстеразы, брадикинин, калликреин-кининовая система, ген SERPING1.

C1 COMPLEMENT COMPONENT ESTERASE INHIBITOR. HEREDITARY ANGIOEDEMA

Ismailova Aziza Aliyarovna^{1,3}, Ismatova Alena Kosimovna^{1,2}, Ponomarev Alexander Igorevich¹

¹Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

²Regional Children's Clinical Hospital

³Emergency Medical Care Station

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Hereditary angioedema is included in the group of orphans (1: 50,000) hereditary diseases. The disease significantly worsens the patient's quality of life and often leads to life-threatening consequences and death. Manifests itself in the form of recurrent swelling of the skin and mucous membranes of the respiratory tract, gastrointestinal and urogenital tracts. **The aim of the study** is to study the pathogenesis and clinical picture of the disease based on scientific materials and the medical history of patients who were diagnosed with hereditary angioedema, to increase awareness of this problem among future medical students, as well as practicing doctors of various specialties. **Material and methods.** We analyzed 3 charts of patients who were diagnosed with hereditary angioedema in 2022-2023 at the Regional Children's Clinical Hospital and one charts at the Emergency Medical Care Station. **Results.** Clinical cases are considered. **Conclusion.** Early diagnosis of hereditary angioedema will reduce the frequency and severity of attacks, avoid complications during various manipulations, reduce the number of hospitalizations, increase patient adherence to treatment and its social activity, and most importantly improve the quality of life and eliminate constant fear for one's health and spontaneous attacks.

Keywords: hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor, bradykinin, kallikrein-kinin system, SERPING1 gene.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — орфанное (1: 50000), наследственное аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое низким уровнем ингибитора белка C1 системы компонента комплемента (уровень C1 ингибитора эстеразы может быть также в норме или избытке) и мутацией в гене SERPING1, которое значительно

ухудшает качество жизни пациента и нередко приводит к жизнеугрожающим последствиям и смерти [1]. Проявляется в виде рецидивирующих отеков кожи, слизистых оболочек, дыхательных путей и органов брюшной полости [2].

Заболевание является жизнеугрожающим как и, написано выше, отеки могут быть различной локализации, например, отек гортани, приводящий к асфиксии, которая не купируется антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами, что может привести к различным осложнениям вплоть до летального исхода [3].

В зависимости от уровня C1 ингибитора эстеразы компонента комплемента НАО классифицируют на 3 типа [4].

НАО I типа характеризуется следующим:

- Низкий уровень белка ингибитора эстеразы C1 (C1-INH)
- Низкий уровень C4

НАО II типа характеризуется следующим:

- Нормальный или повышенный белка ингибитора эстеразы C1
- Низкий функциональный анализ белка ингибитора эстеразы C1 (C1-INH)
- Низкий уровень C4

НАО III типа характеризуется следующим:

- Нормальный уровень белка ингибитора эстеразы C1 (C1-INH)
- Нормальный функциональный анализ белка ингибитора эстеразы C1 (C1-INH)
- Нормальный уровень C4
- Мутация фактора XII свертывания крови

Так как НАО может сопровождаться абдоминальными атаками, то есть отеками органов брюшной полости, которые сопровождается выраженным болевым абдоминальным синдромом, тошнотой, рвотой и диареей, то клиническая картина может напоминать клинику острого аппендицита или кишечной непроходимости, то такие пациенты часто попадают к врачам хирургам и им проводятся неоправданные хирургические вмешательства [5].

Клиническая картина и неэффективность антигистаминных препаратов и системных гормонов, обусловлены тем, что в основе патогенеза лежит патология C1 ингибитора белка, регулирующего 4 важных систем: систему комплемента (C1r и C1s), калликреин- кининовой, свертывания крови (факторы XI, XII) и фибринолиза [6].

Цель исследования – изучить патогенез и клиническую картину болезни на основе научных материалов и истории болезни пациентов, которым был диагностирован НАО, для большей осведомленности о данной проблеме студентов-будущих врачей, а также практикующих врачей разных специальностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ трех карт пациентов, которым был диагностирован НАО 2022-2023 году на базе Областной детской клинической больницы и одной карты вызова СМП на базе ГБУЗ СО Станции Скорой Медицинской Помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Девушка 26 лет, вызвала бригаду СМП с жалобами на затруднённое дыхание, отеки век, сильно выраженный отек губ, щек, подбородочной и подчелюстной областей, напоминающий по визуальной картине Отек Квинке. Со слов пациентки 3 дня назад выписалась из стационара, где было проведено лечение (антигистаминные препараты и системные гормоны), положительной динамики от проведенного лечения не наблюдалось, но сегодня симптомы ухудшились, на данный момент также продолжает принимать антигистаминные препараты и системные гормоны, тоже без положительной динамики. Была госпитализирована в стационар. В дальнейшем были проведены следующие исследования

Анамнез заболевания: впервые отеки появились на лице в 6 лет и с тех пор рецидивируют с частотой в среднем 1-2 раза в месяц. Отеки появляются спонтанно, локализуются на лице и в области кистей рук, проходят бесследно самостоятельно в течение 2-3 дней, эффект от приема антигистаминных препаратов отсутствует.

Абдоминальный синдром с 8 лет, 3-4 раза в год, 2 раза была госпитализирована с острым аппендицитом, который не подтвердился, 2 раза расценивалась как кишечная колика, симптоматическая терапия – без существенного эффекта.

Анамнез жизни: В детстве пациент рос и развивался нормально. Аллергоанамнез: неотягощен. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает.

Проведено обследование.

Клинический анализ крови: Hb – 132 г/л эритроциты – $4,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты – 62×10^9 /л, эозинофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 63%, лимфоциты – 31%, моноциты – 2%, СОЭ – 5 мм/ч. Иммунограмма: Т-лимфоциты (CD 3) – 51%; В лимфоциты (CD 19) – 8%; Т-хелперы (CD 4) – 17%; Иммуноглобулины: А – 1,20 г/л; М – 1,3г/л; G – 12,8 г/л.

Определены компоненты комплемента: С1-ингибитор эстеразы кол. 6,4 мг/дл (23-41 мг/дл); С1-ингибитор (функциональная активность – 29% мкг/мл (в норме 70-130) мкг/мл); С4 компонент комплемента 0,07 г/л (0,09-0,36г/л).

Учитывая то, что у пациента, клиническую картину которого мы описали выше отмечаются ангионевротические отеки, абдоминальные боли, снижения уровня С1-ингибитора, С4 компонента комплемента, также отсутствуют существенные изменения со стороны других иммунологических показателей и в анализе крови он был отправлен на молекулярно-генетическое исследование, была выявлена мутация с 1249+1GA в гене SERPING1 в гетерозиготном состоянии.

Диагноз: Первичный иммунодефицит: Дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек 1 типа, обусловленный дефицитом С1 ингибитора эстеразы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент М., женского пола, 8 лет. Пришла на прием к врачу аллергологу иммунологу

Жалобы: спонтанное самопроизвольное появление отеков на коже туловища, лица, верхних и нижних конечностей, отек плотный кожа над ним не изменена, при пальпации не образует ямки, зуда нет, не купируется приемом антигистаминных препаратов ГКС, самостоятельно регресс отеков на 2-3-сутки, периодически боли в животе ноющего характера

Анамнез заболевания: со слов мамы с 2х лет - на коже стоп и кистей рук - на фоне соматического здоровья стали отмечать появление отеков, болезненных при пальпации, кожа над ним бледная, зуда нет, самостоятельно регресс отеков в течение 3-5 суток. Эпизоды отеков 1 раз в 1-2 месяца. Однократно в 3 года на фоне стресса - отеки в области лица. Отеки со слов мамы не купируются приемом антигистаминных препаратов, ГКС. Последний эпизод отеков -29.08.2022, внезапно отек век, мама самостоятельно дала сироп Кетотифен, без эффекта, постепенно усиление и распространение отеков. 30.09.22 - 3.10.22 - отеки в области лица, губ, кистей, стоп, отек плотный, кожа над ним не изменена, зуда нет. С 30.09.22 - 05.10.22 - стационарное лечение в пульмонологическом отделении 9 ДГКБ.

ОАК от 03.10.22; лейкоциты $7,25 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 43.3%, лимфоциты 49.2%, моноциты 6.5%, эозинофилы 04%, тромбоциты 247×10^9 , гемоглобин 131г/л

Биохимический анализ крови от 30.09.22: АЛТ 8,0, АСТ 19,7, АСЛО 1076,0, СРБ 3,0, общ белок 73 г/л

РПГА на иерсиниоз от 04.10.22 - отрицательно

В лечении получила преднизолон по схеме 15 мг в 7.0 утра, 5 мг в 11.00, в/в, 30 мг преднизолон №2 без существенного эффекта

Анамнез жизни: Ребенок доношенный, от 1 беременности на фоне отеков верхних и нижних конечностей, 1 самостоятельных родов, масса при рождении 2850 г, длина 51 см. Аллергоанамнез: не отягощен. Вакцинация: по национальному прививочному календарю.

Наследственность: мама - НАО? У мамы с 18 лет года периодически самопроизвольно появление аналогичных отеков, ежемесячно, без зуда, в области кистей, стоп, нижних конечностей, не купируются приемом антигистаминных препаратов, регресс самостоятельно в течение 2-3 суток, отек симметричные, «белые», «теплые» при пальпации.

Перенесенные заболевания: ОРВИ. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает.

В обследовании в ДКДЦ: С4; С-1 ингибитор количественный, функциональный.

В октябре 2022 года установлен диагноз: ПИД; НАО 1 тип.

18.10.22: С4 4.13 мг/дл (норма 13.00 -37.00) - резко снижено.

18.10.22: Эстеразный ингибитор С1 комплемента - общий 5.9 мг/дл (норма 23.0-41.0 мг/дл) – снижено.

Эстеразный ингибитор С1 комплемента - функциональный 21.0% (норма 70-130%) – снижено.

Молекулярно-генетическое исследование. Заключение: в результате прямого секвенирования по Сэнгеру всех экзонов 1-8 и областей экзон-интронных соединений гена SERPING1 в экзоне 3 обнаружен ранее не описанный в литературе и в базах данных (HGMD, ClinVar, LOVD) вариант с.285del (p. (Thr96Profs*52)) в гетерозиготном состоянии. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD (The Genome Aggregation Database). По совокупности данных (PVS1, PM2) выявленный вариант следует рассматривать как вероятно патогенный. LoF мутации описаны при наследственном ангионевротическом отеке.

11.11.22 проведена ТМК с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева г. Москва, диагноз ПИД, дефект в системе комплемента, наследственный ангионевротический отек 1 типа подтвержден.

Диагноз: Первичный иммунодефицит: Дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек I типа, обусловленный дефицитом С1 ингибитора эстеразы.

Дальнейшая тактика лечения и выписка препаратов определяется врачом иммунологом совместно со специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент: Н, женского пола, 2 года 8 месяцев

Жалобы: на приеме по результатам обследования в ДКДЦ, жалоб нет

Анамнез заболевания: родная сестра, мама наблюдаются с диагнозом: Первичный иммунодефицит: Дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек 1 типа обусловленный дефицитом С1 ингибитора эстеразы. Лечение получают как положено. В настоящее время активных жалоб нет, отеков нет.

Проведено обследование:

09.02.23: IgA 1.07 г/л, IgM 0.98 г/л, IgG 9.66 г/л - в пределах нормы; С1 ингибитор общий 7.0 мг/дл (норма 23.0-41.0 мг/дл); С1 ингибитор функциональный 23.7% (норма 70-130%); С4 5.39 мг/дл (норма 13.0 -37.0).

28.02.23 подучен результат молекулярно-генетического исследования: Проведено исследование ДНК на наличие вероятно патогенного варианта с.285 del (p. (Thr96Profs*52)) гена SERPING1 (C1NH). ранее выявленного у ее сестры в гетерозиготном состоянии. В результате прямого секвенирования по Сэнгеру обнаружен вероятно патогенный вариант с.285del (p. (Thr96Profs*52)) в гетерозиготном состоянии.

В настоящее время жалоб нет, отеков нет.

Анамнез жизни: Ребенок доношенный. Аллергоанамнез: не отягощен.

Вакцинация: по национальному прививочному календарю.

Наследственность: сестра, мама - НАО, 1 тип. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает.

Диагноз: Первичный иммунодефицит: Дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек 1 типа, обусловленный дефицитом С1 ингибитора эстеразы.

Лечение не получает так как нет клинических симптомов, но находится под наблюдением врача иммунолога, так как заболевание может дебютировать.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Пациент Л, мужского пола, 17 лет

Жалобы: отеки лица, гортани, конечностей, абдоминальные отеки

Анамнез заболевания: дебют с 12 лет периферические отеки 1-2 раза год, с 14 лет отеки стали чаще 1-2 раза в месяц, возникали спонтанно, отмечалась маргинальная эритема

Анамнез жизни: Ребенок доношенный. Аллергоанамнез: неотягощен.

Вакцинация: по национальному прививочному календарю.

Наследственность: неотягощена

Перенесенные заболевания: ОРВИ. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает.

Проведено обследование.

Клинический анализ крови: Hb – 152 г/л эритроциты – $4,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты – 61×10^9 /л, эозинофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 63%, лимфоциты – 31%, моноциты – 2%, СОЭ – 5 мм/ч. Иммунограмма: Т-лимфоциты (CD 3) – 51%; В лимфоциты (CD 19) – 8%; Т-хелперы (CD 4) – 17%; Иммуноглобулины: А – 1,20 г/л; М – 1,3г/л; G – 12,8 г/л.

Определены компоненты комплемента: C1-ингибитор эстеразы кол. 24 мг/дл (23-41 мг/дл); C1-ингибитор (функциональная активность – 55 % мкг/мл (в норме 70-130) мкг/мл); C4 компонент комплемента 0,06 г/л (0,09-0,36г/л).

Учитывая то, что у пациента, клиническую картину которого мы описали выше отмечаются ангионевротические отеки, которые не купируются антигистаминными и системными гормонами, абдоминальные боли, при отсутствии существенных изменения со стороны других иммунологических показателей и в анализе крови (C1 ингибитор эстеразы количественный в норме, а функциональный снижен, C4 компонент комплемента был в норме), он был отправлен на молекулярно-генетическое исследование, для подтверждения или исключения НАО, то была выявлена мутация с 1249+1GA в гене SERPING1 в гетерозиготном состоянии.

Диагноз: Первичный иммунодефицит: Дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек 2 типа, обусловленный дефицитом функциональной активности C1 ингибитора эстеразы.

Лечение получает согласно клиническим рекомендациям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучив мировую научную литературу и истории болезни пациентов было определено, что у 40 % пациентов, которым был диагностирован НАО, до постановки диагноза были описаны периферические отеки, у 35 % пациентов был описан абдоминальный синдром, который сопровождался сильными болями и 18 % из них было проведено не оправданное хирургическое вмешательство, которое как и полагалось выяснить исключила хирургическую патологию, у 22 % был описан отек гортани и мягкого неба с приступами асфиксии, которые как правило не купировались, у 3 % процентов был описан плевральный выпот, причину которого не могли выяснить, так как все заболевания, которые могли привести к нему были исключены.

Среди наших четырех пациентов, истории болезни которых мы изучили, у трех НАО протекал с ярко выраженной клинической картиной, у одной пациентки был диагностирован НАО, но клинической картины не наблюдалось. Согласно данным мировых научных источников, клиническая картина заболевания у пациентов, которым диагностирован НАО может проявиться в любой момент, поэтому очень важно, чтобы пациенты знали о своем диагнозе.

На основании научной литературы, научно-практических конференций и изучении историй болезней описана клиническая картина пациентов с НАО, ее разнообразие и маски, под которыми она может скрываться. На данный момент по статистике распространённость составляет 1 человек на 50000 людей, исходя по этим расчетам в нашей стране должно быть 2500-3000 пациентов с НАО, но на данный момент в регистре зарегистрировано только 600 пациентов, это значит, что в стране около 2000 незарегистрированных случаев НАО.

ВЫВОДЫ

Учитывая разнообразие клинических проявлений НАО, отсутствие настороженности среди врачей, отсутствие первичной выявляемости, которые ухудшают выявление и дальнейшее лечение пациентов с НАО, приводит к тому, что пациенты с не

диагностированным наследственным ангионевротическим отеком наблюдаются длительно у врачей различных специальностей с отсутствием эффекта от проводимой терапии, что к большому сожалению может привести к осложнениям и даже летальному исходу. Поэтому врач любой специальности должен знать о таком заболевании как НАО, разнообразиях его клинического проявления и основных моментах его диагностики.

Ранняя диагностика НАО уменьшает частоту и тяжесть приступов, позволяет избежать осложнения при различных манипуляциях, уменьшает количество госпитализаций, повышает приверженность пациентов к лечению и его социальной активности, а самое главное улучшает качество жизни и избавляет от постоянного страха за свое здоровье и спонтанных приступов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации / Е. А. Близнец, Е. А. Викторова, Е. А. Вишнева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 77-114.
2. Canadian Hereditary Angioedema Guideline / S. Betschel, J. Badiou, K. Binkley [et al.] // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 1-18.
3. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence / K. Bork, T. Machnig, K. Wulff [et al.] // Orphanet journal of rare diseases. – 2020. – Vol. 15. – P. 1–14.
4. Maas, C. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy / C. Maas, A. Lopez-Lera // Molecular Immunology. – 2019. – Vol. 112. – P. 378–386.
5. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema–The 2021 revision and update / M. Maurer, M. Magerl, S. Betschel [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 100627.
6. US HAAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema / P. J. Busse, S. C. Christiansen, M. A. Riedl [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 132-150.

Сведения об авторах

А.А. Исмаилова* – студентка педиатрического факультета
А.К. Исмадова – студентка педиатрического факультета
А.И. Пономарев – кандидат медицинских наук, старший преподаватель

Information about the authors

A.A. Ismailova* - Student of the Pediatric Faculty
A.K. Ismatova – Student of the Pediatric Faculty
A.I. Ponomarev - Candidate of Sciences (Medicine), Senior lecturer
***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
aziza_ismailova_02@mail.ru

УДК: 615.074

ПРИМЕНИМОСТЬ МОДЕЛИРОВАНИЯ IN SILICO ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕЩЕСТВ КАНДИДАТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Канзафаров Леонид Геннадьевич¹, Коротков Артем Владимирович^{1,2}, Макеев Олег Германович^{1,2}

¹Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Среди множества перспективных препаратов, лишь единицы становятся лекарственным препаратом и попадают на аптечные полки. При этом главную роль в их отборе играют доклинические испытания. **Цель исследования** – оценить применимость программы VEGA in silico в отношении препаратов-реплик триазавирина. **Материал и методы.** Препараты-реплики триазавирина КС 1494, КС 2054, КС 2050, КС 2073 и TS 298; клеточные линии SK-N-SH (линия клеток нейрональной ткани), Нер 3В (линия клеток гепатоцитов), Н9С2 (2-1) (линия клеток кардиомиоцитов), ЛЭЧ 3/81 (линия клеток фибробластов легких эмбриона человека). Токсичность препаратов оценивали стандартным МТТ тестом с использованием наборов G4104-100T (Servicebio Technology, Китай) согласно протоколу производителя. Оптическую плотность регистрировали на вертикальном спектрофотометре (Multiskan GO ThermoFisher Scientific) с длиной волны 570 и 690 нм; с целью изучения генотоксического эффекта использовался метод анализа полиморфизма длин амплифицированных участков. **Результаты.** При анализе генотоксичности оказалось, что связь полученных результатов в основном была слабой и только в отношении линий SK-N-SH (нейрональная ткань) и Нер 3В (гепатоциты) была статистически значимой. При анализе токсичности исследуемых веществ, корреляция во всех случаях была сильная и