

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

Клинические случаи  
УДК [616.928.8 : 575.174.2] : 616-009.863-07  
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-68-76>

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОТЕКА С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ С1 ИНГИБИТОРА У ПАЦИЕНТКИ С ПАТОГЕННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ MEFV, АССОЦИИРОВАННОЙ С СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

О. С. АНДРЕЕВА, П. Л. ЯППАРОВА,  
Т. Е. ЕЛИЗАРОВА, Е. Е. БОБРОВА,  
О. В. ДАНИЛЬЧЕНКО, Ж. А. МИРОНОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика  
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.03.2024; одобрена после рецензирования 18.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

### Резюме

Наследственный ангиоотек (НАО) относится к орфанным заболеваниям, вызывающим потенциально жизнеугрожающие отеки различных локализаций, и остается серьезной проблемой как в педиатрии, так и во взрослой клинической практике, часто скрываясь под масками других заболеваний. Особую сложность представляет диагностика НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора. Целью данной публикации является демонстрация уникального клинического случая сочетания НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора у пациентки молодого возраста с наличием патогенной мутации в гене MEFV, ассоциированной с семейной средиземноморской лихорадкой. Тяжелые абдоминальные атаки длительное время рассматривались в рамках терапевтической патологии (гастроэнтерит, гастрит, семейная средиземноморская лихорадка), острых хирургических и гинекологических заболеваний, что привело к поздней верификации диагноза НАО. НАО требует своевременной диагностики, устранения факторов, провоцирующих обострения заболевания и безотлагательного назначения терапии, что значительно улучшает качество жизни пациентов и позволяет избежать летальные исходы.

**Ключевые слова:** диагностика, абдоминальный болевой синдром, наследственный ангиоотек, нормальный уровень С-1 ингибитора, икатибант, семейная средиземноморская лихорадка

**Для цитирования:** Андреева О. С., Яппарова П. Л., Елизарова Т. Е., Боброва Е. Е., Данильченко О. В., Миронова Ж. А. Трудности диагностики наследственного ангиоотека с нормальным уровнем С1 ингибитора у пациентки с патогенной мутацией в гене MEFV, ассоциированной с семейной средиземноморской лихорадкой. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;103(2):68–76. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-68-76>.

\* **Автор для переписки:** Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: o\_s\_andreeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0424-7307>.

### Clinical Cases

## DIFFICULTIES IN DIAGNOSING HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE) WITH NORMAL C1 INHIBITOR LEVELS IN A PATIENT WITH A PATHOGENIC MUTATION IN THE MEFV GENE ASSOCIATED WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

OLGA S. ANDREEVA, POLINA L. YAPPAROVA,  
TAT'YANA E. ELIZAROVA, OLGA V. DANILCHENKO,  
ELENA E. BOBROVA, ZHANNA A. MIRONOVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 27.03.2024; approved after reviewing 18.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

### Summary

Hereditary angioedema (HAE) is an orphan disease that causes potentially life-threatening edema in various locations and remains serious problem in both pediatrics and adult clinical practice often disguised as various diseases. The HAE diagnosis with normal C1 inhibitor activity is particularly difficult. The purpose of this publication is to demonstrate unique clinical case of HAE with normal C1 inhibitor activity in young patient with a pathogenic mutation in the MEFV gene, which is associated with familial Mediterranean fever. Severe abdominal attacks in this patient have been regarded for a long time as a part of therapeutic pathology (gastroenteritis, gastritis, Familial Mediterranean fever), acute surgical and gynecological diseases, which led to late diagnosis verification. The HAE requires timely diagnosis, elimination of factors that provoke exacerbations and an immediate therapy administration, that significantly improves life quality of patients and helps prevent death.

**Keywords:** diagnosis, abdominal pain syndrome, normal C1 inhibitor activity, hereditary angioedema, icatibant, familial mediterranean fever

**For citation:** Andreeva O. S., Yapparova P. L., Elizarova T. E., Danil'chenko O. V., Bobrova E. E., Mironova Zh. A. Difficulties in diagnosing Hereditary angioedema (HAE). *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):68–76. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-68-76>.

\* **Corresponding author:** Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: o\_s\_andreeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0424-7307>.

## Введение

Наследственный ангиоотек (НАО) является орфанным жизнеугрожающим заболеванием. Эта патология относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений. НАО разделяется на НАО с дефицитом С1-ингибитора (НАО 1 и 2 типов, НАО-1/2) и НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора (НАО-нС1-ИНГ). Встречаемость НАО составляет 1:10000 – 1:50000. Распространенность НАО с нормальным уровнем С1 ингибитора точно не известна [1], этот вариант встречается не чаще 10–20% от всех НАО [2]. Для НАО-1/2 характерна мутация гена *SERPINC1*, кодирующего белок С1-ингибитор, при этом возникает либо количественный дефицит С1-ингибитора (НАО-1), либо функциональная неполноценность С1-ингибитора (НАО-2) [3]. Наследование НАО-1/2 в большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу [4]. Для НАО-нС1-ИНГ также характерен аутосомно-доминантный тип наследования, описаны различные мутации в генах: фактора XII, плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1 и другие [5]. У ряда пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора мутаций генов не выявляют [1]. В механизме развития ангиоотеков ведущая роль отводится активации свертывающей системы (контактной активации посредством фактора XII) и каллекреин-кининовой системы через повышение сосудистой проницаемости вследствие образования брадикинина [4]. При малоизученном НАО-нС1-ИНГ также предполагается роль усиленной продукции брадикинина. Описаны эстроген-зависимые ангиоотеки при НАО-нС1-ИНГ. Повышенные уровни эстрогенов (беременность, прием контрацептивов) при НАО-нС1-ИНГ увеличивают уровень активированного фактора XII, способствующего образованию брадикинина [6].

Клинически НАО проявляется рецидивирующими ангиотеками различной локализации, в том числе ларингеальными и абдоминальными атаками без крапивницы [3]. Среди пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора преобладают женщины, у которых чаще наблюдаются отеки лица, отмечаются также ларингеальные (отек гортани) и абдоминальные атаки [7]. Острые приступы НАО возникают спонтанно или под воздействием триггеров: стресс, травма (около 50% случаев), различные хирургические вмешательства, вирусные инфекции, воздействие холода, прием некоторых препаратов (эстрогенсодержащие оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, ингибиторы АПФ) [3, 6]. Отеки медленно нарастают, их средняя продолжительность до 2–4 суток. Большинство острых случаев НАО разрешаются в течение 1–2 дней [6]. В лечении брадикининовых ангиоотеков малозффективны глюкокортикостероиды (ГКС) и антигистаминные препараты.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является аутовоспалительным заболеванием и представляет собой наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [8]. В мире зарегистрировано более 100 тыс. пациентов с ССЛ. Наиболее часто ССЛ встречается среди четырех этносов средиземноморского бассейна: еврей-сефарды, арабы, турки, армяне [8]. Однако из-за массового перемещения населения из эндемичных районов в настоящее время отмечается рост численности пациентов в Европе, Северной Америке, Японии [9,10]. Считается, что этиологическим фактором ССЛ выступает мутация гена *MEFV*, локализованного на коротком плече 16-й пары хромосом. Ген *MEFV* кодирует белок пирин [10]. Пирин принимает участие в регуляции экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-1, обеспечивает снижение воспалительного ответа. Мутации гена *MEFV* приводят к синтезу дефектных молекул пирина. Клинические проявления включают преимущественно спонтанные эпизоды нейтрофильного воспаления в брюшной полости и других местах [8, 9].

ССЛ характеризуется рецидивирующими стереотипными кратковременными воспалительными атаками, которые проходят спонтанно в течение 1–4 дней и не оставляют каких-либо последствий. Начиная с детства, у пациентов наблюдаются самостоятельно разрешающиеся приступы лихорадки, сильные боли в животе, груди или суставах с системной воспалительной реакцией, повышение острофазовых показателей (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, СОЭ, СРБ) [8]. Периодичность не является строгой, у нелеченых пациентов эпизоды лихорадки могут возникать от одного раза в неделю до одного раза в три-четыре месяца и более [11]. Идентифицировано несколько триггеров: стрессовые события, воздействие холода, менструальный цикл в пубертатном и постпубертатном возрасте [12,13]. В клинической картине воспалительной атаки лихорадка и перитонит являются наиболее распространенными проявлениями. Лихорадка обычно начинается внезапно, резко возрастает в течение нескольких часов и спонтанно проходит в тот же день. Перитонеальные симптомы начинаются локально и быстро распространяются по всему животу. Несмотря на выраженность симптоматики, все признаки перитонита полностью проходят без последствий в течение 24–72 часов, хотя иногда наблюдается развитие спаечной болезни [8]. Суставной синдром проявляется как внезапно возникающая болезненность, припухлость суставов, затрагивающая один или два крупных сустава нижних конечностей [11].

## Клинический случай

Сочетания двух редких заболеваний НАО-нС1-ИНГ и ССЛ не встречалось в нашей клинической практике, да и в доступной нам литературе подоб-

ных описаний мы не нашли. В то же время у пациентов с НАО могут быть сопутствующие нозологии, которые «отвлекают» практикующих врачей от постановки основного заболевания.

Пациентка П., 18 лет, студентка колледжа, русская, жительница Санкт-Петербурге, находилась на стационарном обследовании и лечении в клинике НИИ ревматологии и аллергологии (НИИ РпА) ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Из перенесенных заболеваний: детские инфекции (ветряная оспа, скарлатина), частые ОРВИ, ангины, гаймориты, циститы. Эпидемиологический и аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность отягощена, со стороны отца — по сахарному диабету 2 типа, раку желудка; со стороны матери — по ревматологической патологии (СКВ, ревматоидный артрит). У бабушки по материнской линии отмечались ангиоотеки неясной этиологии с дебютом в 40-летнем возрасте. Пациентка курит вейпы в течение 2 лет. Гинекологический анамнез: менструации с 11 лет, установились сразу, регулярные, безболезненные, по 5–6 дней, цикл 29 дней. Беременностей 0. Гинекологические заболевания: перенесла апоплексию яичника. Новую коронавирусную инфекцию не переносила, не прививалась. При поступлении предъявляла жалобы на спонтанные отеки языка, губ, глотки, без зуда, не купирующиеся приемом цетиризина, а также на рецидивирующие приступы диффузных схваткообразных болей в животе высокой интенсивности, сопровождающихся рвотой, приносящей незначительное облегчение. Подобные эпизоды болей в животе длительностью более суток, возникали и купировались спонтанно, развивались в последние месяцы перед госпитализацией с частотой 1 раз в 14 дней; иногда сопровождались снижением АД, обмороками.

Впервые абдоминальный болевой синдром развился в 15-летнем возрасте, послужил поводом для госпитализации. Боли сопровождались лихорадкой в течение двух дней, изменений в гемограмме не отмечалось. При диагностической лапароскопии выявлена апоплексия правого яичника.

В последующем у пациентки рецидивировали абдоминальные атаки. Частота атак нарастала с периодичностью от 1 раза в 6 месяцев до 2 недель. Пациентка многократно госпитализирована в различные стационары города с диагнозом: «острый живот», предполагались различные диагнозы: острая хирургическая и гинекологическая патологии, острый гастроэнтерит.

Выполнялись повторные инструментальные исследования (ФГДС, УЗИ ОБП, КТ ОБП), лапароскопические вмешательства. При обследовании выявлены очаги инфекции (хронический тонзиллит, получала бициллинопрофилактику, выявлены антитела к вирусам герпеса (ВЭБ, герпес 6 типа), патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, НР не ассоциированный).

Проводились курсы симптоматической терапии, включая антибиотики. Абдоминальные атаки сопровождались тошнотой, многократной рвотой, иногда повышением температуры тела до фебрильного цифра (37,7 °C), острофазовыми изменениями в гемограмме (повышение уровня лейкоцитов до  $22,4 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ до 3 норм). По данным УЗИ ОБП и КТ ОБП, малого таза выявлялись выпоты в брюшную полость и малый таз (объемом 500 — 1000 мл). Однократно на высоте атаки по данным КТ ОБП наряду с асцитом было описано утолщение стенки тонкой кишки.

В связи с гинекологической патологией (апоплексия яичника в анамнезе) пациентка все это время наблюдалась у гинеколога по месту жительства и принимала постоянную терапию эстрогенсодержащим препаратом «Джес плюс» более 2 лет. Следует отметить, что после назначения данного препарата приступы абдоминальных болей участились и стали носить регулярный характер.

За год до поступления в нашу клинику у пациентки дебютировали периферические ангиоотеки без крапивницы, по поводу которых назначались высокие дозы антигистаминных препаратов, системные ГКС (дексаметазон) без значимого клинического эффекта. Консультирована ревматологом. Выполнено иммунологическое обследование: антитела к дсДНК, С4, СН50 в норме, небольшое повышение С3. Была выявлена мутация в гене MEФV pK695R. Установлен диагноз «Семейная средиземноморская лихорадка». В связи с предполагаемым диагнозом семейной средиземноморской лихорадки у данной пациентки была инициирована терапия колхицином. На фоне колхицина частота приступов и их продолжительность увеличилась, но интенсивность несколько снизилась. Болевой абдоминальный синдром рецидивировал без лихорадки и увеличения острофазовых показателей. В связи с появившейся диареей доза колхицина была снижена. В один из приступов вводилась Анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1 $\beta$ ) №3 в течение трех дней, на фоне чего было отмечено некоторое снижение продолжительности приступов до суток без изменения их частоты. В связи с нетипичным течением, неэффективностью колхицина было высказано сомнение о роли ССЛ в развитии абдоминального синдрома, колхицин был отменен. На амбулаторном этапе однократно на высоте атаки проводилось обследование на количество и активность С1 ингибитора, отклонений от нормы не выявлено.

Таким образом, абдоминальный болевой синдром с многократной рвотой в последние месяцы перед госпитализацией в нашу клинику наблюдался регулярно уже с периодичностью 1 раз в 2 недели. Также за 2023 г. суммарно у пациентки развилось около 8 эпизодов ангиоотечков области лица.

При поступлении по данным объективного осмотра (вне приступа абдоминальных болей):

состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое, температура тела в пределах норм. По органам и системам без отклонений. Гемодинамически стабильна.

При лабораторном обследовании: данные клинического и биохимического анализов крови в пределах референсных значений. В общем анализе мочи: белок — 0,047 г/л. Анализ мочи на суточную протеинурию, легкие капша и лямбда цепи иммуноглобулинов — в пределах нормы. Копрограмма — без патологии. Уровень фибриногена — 3,39 г/л (норма). Иммуноглобулины: IgE — 216,0 МЕ/мл (0,0 — 165,0). Уровни IgA, IgM, IgG, ЦИК, CH50, C3, C4, количественная и функциональная оценка C1-ингибитора, РФ, АНЦА в пределах референсных значений. Уровень АНФ — 320, иммуноблот антинуклеарных антител — без патологии. Онкомаркеры: NSE — 6,3 мкг/л (0,0 — 18,3), СА-15-3 — 4,1 Е/мл (0,0 — 31,3), СА-19-9 — 15,3 Е/мл (0,0 — 35,0), АФП — 1,50 нг/мл (0,00 — 9,00), РЭА — 0,4 нг/мл (0,0 — 10,0). Обращало на себя внимание повышение уровня СА-125 — 63,7 Е/мл (0,0 — 35,0). Выявлены антитела к лямблиям 1:100, антитела к другим гельминтам и простейшим — отрицательные. Умеренный рост *Staphylococcus aureus* при посеве отделяемого из носа, умеренный рост *Streptococcus mitis*/*Streptococcus oralis* при посеве отделяемого из зева. Титр антистрептолизина «О» составил 314 IU/mL. Обнаружены токсины А и В *Clostridium difficile* в кале.

Учитывая нормальные показатели системы комплемента, в том числе C1-ингибитора, наличие отягощенной наследственности по ангиоотекам, было сделано предположение о наличии у пациентки НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора. Консультирована аллергологом. Отменен препарат «Джес плюс» в связи с вероятностью развития ангиоотеков из-за приема эстрогенсодержащих препаратов.

По причине повышения уровня СА-125 до 63,7 Е/мл (норма 0,0 до 35,0 Е/мл) пациентка была консультирована гинекологом. Выполнено УЗИ малого таза — без патологии. Также был лабораторно оценен уровень онкомаркера HE 4, рассчитан индекс Roma — без отклонений от нормы. Был определен уровень СА-125 через неделю от первого забора, который составил 21,3 Е/мл (норма). Таким образом, повышение СА-125 расценено как (неспецифическое на фоне патологии ЖКТ).

В качестве лечения клостридиальной инфекции была инициирована терапия Метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

В клинике пациентка наблюдалась также психотерапевтом, проводились беседы о важности здорового образа жизни, в том числе прекращения курения, использования вейпов.

В первый день терапии Метронидазолом (время совпало с предполагаемой очередной атакой НАО) к вечеру пациентка стала отмечать тошноту с после-

дующим присоединением диффузных интенсивных болей в животе, трехкратной рвоты. Внутримышечное введение дротаверина — без эффекта. Консультирована хирургом, гинекологом — острой патологии не выявлено. Экстренно выполнено УЗИ ОБП, УЗИ органов малого таза: выявлено минимальное количество свободной жидкости. Лабораторные данные — в пределах референсных значений (лейкоциты, СРБ, СОЭ). На фоне введения спазмолитиков болевой синдром частично был купирован. Через 12 часов пациентка отметила ухудшение самочувствия в виде усиления абдоминального болевого синдрома, сопровождающегося многократной рвотой. Экстренно выполнено контрольное УЗИ брюшной полости с осмотром кишечника: в эпигастриальной области стенки тонкой кишки были утолщены до 0,7–0,8 см (норма до 0,2 см) за счет слизисто-подслизистого слоя, мышечный слой не утолщен. Петли тонкой кишки расширены, без признаков маятникообразной перистальтики, наружный диаметр тонкой кишки 2,2 см. Ободочная кишка: восходящий отдел — стенки 0,2 см, слоистость сохранена, экзогенность средняя, гаустрация выражена. Просвет кишки расширен. Наружный диаметр 3,8 см. Нисходящий отдел — стенки не утолщены (0,17–0,18 см), слоистость сохранена, экзогенность средняя, гаустрация выражена. Свободная жидкость: под правой долей печени до 1,0 см; у угла правой доли печени 3,0 см; над мочевым пузырем до 10 см; межпетельно — тонкие полоски; по левому фланку толщиной до 2,0 см; по правому фланку толщиной до 2,0 см. Паракишечные изменения не выявлены. Признаков стенотических изменений не выявлено (рис. 1, 2).

В связи с предполагаемым генезом абдоминального болевого синдрома в рамках НАО по жизненным показаниям был введен препарат Икатибант (селективный конкурентный антагонист рецепторов брадикинина типа 2) 30 мг подкожно с положительным эффектом в виде полного купирования болевого синдрома, а также диспептического синдрома через 20 мин. после инъекции. Также в рамках лечения НАО выполнено переливание свежзамороженной плазмы крови.

На следующие сутки пациентка в удовлетворительном состоянии. При пальпации живота отмечалась остаточная невыраженная болезненность в околопупочной области. При УЗИ кишечника в динамике: петли тонкой кишки до 0,13–0,2 см, просвет в пределах нормы, без признаков маятникообразной перистальтики. Ободочная кишка: восходящий отдел — стенки 0,2 см, слоистость сохранена, экзогенность средняя, гаустрация выражена. Просвет не расширен. Нисходящий отдел — стенки не утолщены, слоистость сохранена, экзогенность средняя, гаустрация выражена. Свободная жидкость: над мочевым пузырем до 6 см. Паракишечные изменения не выявлены. Отмечалась положительная динамика (рис. 3, 4).



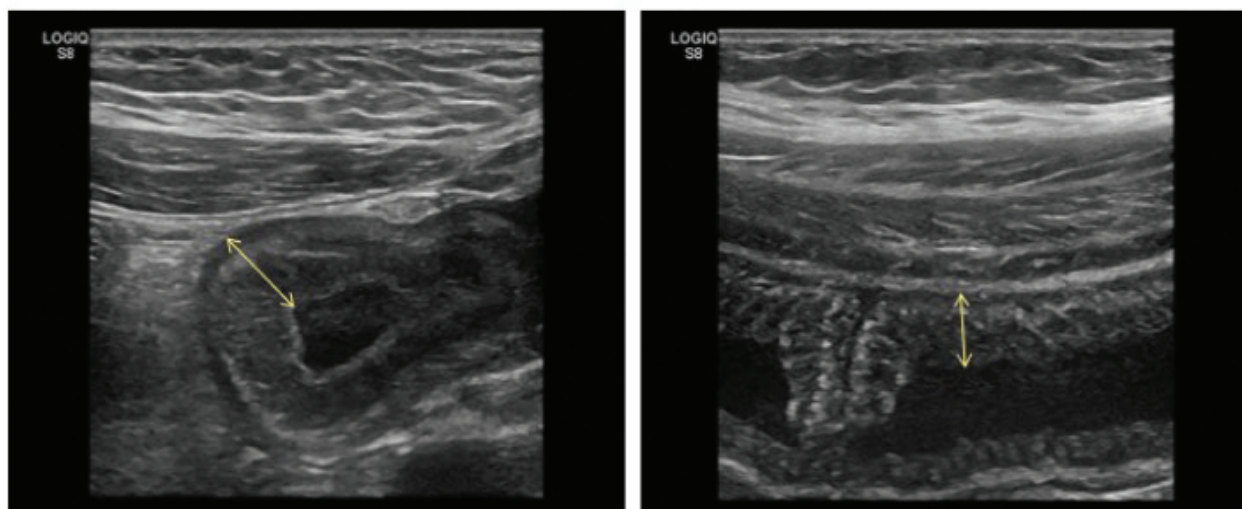


Рис. 1, рис. 2. УЗИ-картина тонкой кишки на фоне атаки  
Fig.1, fig. 2. USI picture of the small intestine against the background of the attack

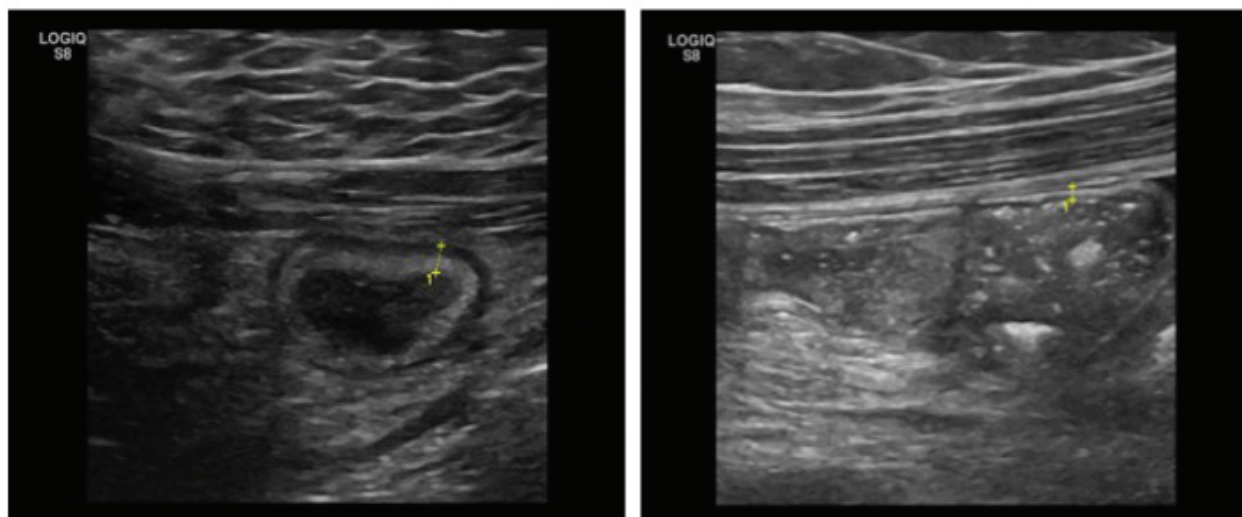


Рис. 3, рис. 4. УЗИ-картина тонкой кишки через сутки после введения Икатибанта  
Fig.3, fig. 4. USI picture of the small intestine one day after Icatibant administration

При контроле УЗИ кишечника на 5-е сутки после приступа: стенки кишечника не изменены, не утолщены во всех осмотренных отделах. Вариант нормы.

При молекулярно-генетическом исследовании мутаций гена SERPING1 не обнаружено. Исследование патогенных мутаций других генов не проводилось в связи с отсутствием возможности определения в период обследования по бесплатным программам.

Таким образом, основным заключительным диагнозом являлся: НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора (клинически и инструментально), по данным опросника — AE-QoL — 48,5, с абдоминальными атаками и периферическими АО. Абдоминальная атака от 27.02.2024 г. (купирована икатибантом).

Сопутствующий диагноз: патогенная мутация в гене MEFV pK695R. Хронический гастродуоденит, вне обострения. Клостридиальная инфекция C1. Difficile (токсины A + B обнаружены в кале от

22.02.24 г.), легкое течение. Хронический тонзиллит, вне обострения. Персистирующая герпетическая инфекция (IgG к ВЭБ, герпес 6 типа), вне обострения.

Нашей пациентке при выписке для долгосрочной профилактики был назначен препарат Даназол. На фоне терапии Даназолом более 3 месяцев после выписки из стационара абдоминальных атак и периферических ангиоотечков не отмечалось.

Пациентка была внесена в региональный регистр редких (орфанных) заболеваний Минздрава РФ, ей выдан паспорт пациента с НАО, поставлена на диспансерный учет аллерголога-иммунолога, запланировано регулярное получение средств для купирования приступов и средств профилактики.

### Обсуждение

Учитывая рецидивирующие тяжелые абдоминальные атаки, появление периферических и внутренних отеков,отягощенную наследственность по ангиоотекам, усугубление симптоматики на

фоне приема эстрогенсодержащих КОК, нормальные уровни С4 и С1-ингибитора, отсутствие мутаций гена SERPING1, анамнестически доказанное отсутствие эффекта от терапии системными ГКС и антигистаминными препаратами, полный регресс клинических и инструментальных проявлений абдоминальной атаки на фоне терапии Икатибантом у пациентки был диагностирован НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора.

Наличие характерной для ССЛ патогенной мутации гена MEFV pK695R, несомненно, затрудняло своевременную диагностику НАО. Полученные доказательства роли НАО в генезе абдоминальных атак, отсутствие корреляции приступа с воспалительными изменениями крови (повторно на высоте атаки — СРБ, СОЭ в норме), нормальный показатель интерлейкина 18 (семейство ИЛ-1) и незначимое повышение сывороточного кальпротектина (S100 A8/A9) до 3,37 мкг/мл (<2,90) на высоте приступа делало диагноз аутовоспалительного заболевания семейной средиземноморской лихорадки маловероятным. Кроме этого, у пациентки не выявлены АТ к дсДНК (NcX) класса IgG и анти-нуклеарные антитела (иммуноблот).

Наличие эпизодов лихорадки, не всегда сопровождающих абдоминальные атаки, также затрудняло диагностику. У пациентки выявлены очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, герпетическая инфекция), а также инфекция ЖКТ

(клостридиальная инфекция). В нашем клиническом случае у пациентки преобладали абдоминальные атаки, периферические ангиоотеки не совпадали с болевым синдромом в животе. Триггерами НАО выступали: оральные эстрогенсодержащие контрацептивы, инфекции: стрептококковая, герпетическая. Пациентка молодого возраста несколько месяцев на догоспитальном этапе расценивалась как страдающая ССЛ в связи с выявлением генетического маркера MEFVpK695R и наличием клинических симптомов, а именно выпотов в брюшную полость, малый таз, эпизодов лихорадки, характерной длительностью приступов.

Данный клинический случай показал сложности диагностики НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора. Лишь возможность фиксации АО инструментальными методами (УЗИ кишечника) в сопоставлении с типичной клинической картиной и анамнестическими данными позволили установить правильный диагноз. Метод УЗИ доступен в поликлинической практике. Исследование редких генетических мутаций НАО-нС1-ИНГ (генов: плазминогена, XII фактора свертывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена 1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6) в настоящее время по ОМС не доступно. Поэтому диагноз поставлен с учетом диагностических критериев без генетического подтверждения, указанных в табл. 1.

Рекомендации для практического применения

В настоящее время существуют следующие диагностические критерии НАО:

Таблица 1  
Диагностические критерии НАО [14]  
Table 1  
Diagnostic criteria for HAE [14]

Критерии диагностики	НАО с дефицитом С1-ингибитора	НАО с нормальным уровнем С1-Ингибитора
Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье	<div>≥1 критерия:<ul style="list-style-type: none"><li>• Рецидивирующие периферические АО</li><li>• Рецидивирующие абдоминальные атаки</li><li>• АО верхних дыхательных путей</li></ul>Дополнительный критерий: семейный анамнез</div> <div>и</div> <div>диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности</div> <div>и</div> <div>≥ 1 критерия:<ul style="list-style-type: none"><li>• диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности при повторном исследовании</li><li>• выявление патогенной мутации в гене SERPING1</li></ul></div>	<div>≥1 критерия:<ul style="list-style-type: none"><li>• Рецидивирующие периферические АО</li><li>• Рецидивирующие абдоминальные атаки</li><li>• АО верхних дыхательных путей</li></ul>Дополнительный критерий: семейный анамнез</div> <div>и</div> <div>уровень С1-ИНГ и его функциональной активности в двух исследованиях не снижены, или их снижение диагностически незначимо.</div> <div>и</div> <div>≥ 1 критерия:<ul style="list-style-type: none"><li>• наличие семейного анамнеза заболевания (симптомы более чем у 2-х членов семьи)</li><li>• выявление патогенной мутации в одном из генов: плазминогена, XII фактора свертывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена-1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6</li></ul></div>

Большую роль в патогенезе НАО играют очаги инфекции, прием эстрогенсодержащих препаратов, вредные привычки (курение), психоэмоциональные факторы, патология ЖКТ. Выявление всех триггеров и их возможное устранение играет важную роль в профилактике и лечении НАО. Пациенту с НАО необходимо четко знать обо всех триггерах своего заболевания с целью максимального ограничения их воздействия для профилактики приступов. Также не рекомендуется использование препаратов из группы ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенов в связи с риском возникновения жизнеугрожающих отеков. У 80% пациенток с НАО наблюдается ухудшение течения заболевания на фоне приема эстрогенов (включая комбинированные препараты). В нашем клиническом случае пациентка получала на амбулаторном этапе препараты, содержащие эстрогены, более 1 года, и они были отменены при госпитализации. Пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для профилактики вакциноуправляемых инфекций. Особо важна вакцинация от гепатита В для снижения риска заражения в результате трансмиссии с препаратами крови (в особенности свежемороженой плазмы) [14].

Стресс может являться триггером атак НАО, в то же время НАО провоцирует тревожное состояние пациентки. НАО, как потенциально инвалидизирующее заболевание, может существенно влиять на различные аспекты качества жизни пациента, в частности, эмоциональное состояние, карьеру и получение образования, а также на его решение относительно рождения детей. Своевременная осведомленность пациента о своем заболевании, обеспечение препаратами для купирования приступов НАО и профилактики атак, несомненно, улучшит психоэмоциональное состояние пациентки. Рекомендуем консультацию психотерапевта данной категории пациентов. Необходимы беседы с пациентами о важности здорового образа жизни.

Пациентам с НАО требуется предоставление как препаратов долгосрочной, краткосрочной профилактики, так и препаратов для купирования НАО. У всех пациентов с тяжелыми симптомами НАО на каждом визите, но не реже одного раза в год, следует рассматривать целесообразность проведения индивидуально подобранной длительной профилактической терапии. При этом необходимо принимать во внимание такие факторы, как активность заболевания, частота приступов, качество жизни пациента, доступность медицинской помощи, невозможность достижения контроля заболевания при лечении «по требованию» и предпочтения пациента. Следует регулярно проводить оценку эффективности и безопасности долгосрочной профилактической терапии. Дозы и/или интервал между введениями препаратов должны подбираться в зависимости от клинического ответа [14].

В случае urgentных приступов необходимо иметь в наличии средства для терапии «по требованию». Для купирования приступов НАО применяют: икатибант; ингибитор С1-эстеразы человека; свежемороженную плазму (при отсутствии других средств).

Для долгосрочной профилактики прорывных атак используют по показаниям один из следующих препаратов: ланаделумаб (генно-инженерный биологический препарат, ингибирующий протеолитическую активность активированного калликрейна в плазме); ингибитор С1-эстеразы человека; Даназол (синтетический андроген); транексамовая кислота (Ингибитор фибринолиза); прогестагены (дезогестрел, линэстренол).

Необходимо помнить о проведении краткосрочной профилактики (например, при планировании оперативных вмешательств, стоматологических манипуляций и др.) пациентам с НАО. Краткосрочная профилактика включает применение ингибитора С1-эстеразы человека (у взрослых и детей старше 2-х лет); Даназола; свежемороженой плазмы (при отсутствии других средств).

Нашей пациентке при выписке для долгосрочной профилактики был назначен препарат Даназол. На фоне терапии Даназолом в течение более 3-х месяцев абдоминальных атак и периферических ангиоотечков не отмечалось.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (вместе с «Правилами ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента») пациенты (включая пациентов без клинических проявлений) должны быть обеспечены препаратами для профилактики и препаратами для купирования острых состояний. У пациента на руках всегда должны быть препараты для купирования не менее чем двух атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека. При использовании препаратов пациент должен быть им вновь обеспечен.

### Заключение

Таким образом, приведенный клинический случай показал сложности диагностики редкого варианта наследственного ангиоотека с нормальным уровнем С1-ингибитора. Большое значение имеет раннее выявление этих пациентов в связи с возможностью развития потенциально жизнеугрожающих отеков. Тяжелые абдоминальные атаки



у таких пациентов длительное время могут расцениваться в рамках других патологий, в том числе острых хирургических, гинекологических заболеваний. При отсутствии возможности проведения генетического исследования возможна постановка диагноза критерияльно. Правильная трактовка генеза симптомов и выявление сочетанной патологии крайне важны для определения последующей тактики лечения и обеспечения пациентов необходимым объемом медицинской помощи.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Список источников

- Maurer M., Magerl M., Betschel S. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update // *World Allergy Organ J.* 2022. Vol. 15, no. 3. P. 100627. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100627
- Zuraw B. L., Bork K., Binkley K. E. et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Vol. 33, Suppl. 1. P. S145–56. DOI: 10.2500/app.2012.33.3627.
- Santacroce R., D'Andrea G., Maffione A. B. et al. The genetics of hereditary angioedema: A review // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, no. 9. P. 2023. DOI: 10.3390/jcm10092023.
- Levi M., Cohn D. M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system // *Res Pract Thromb Haemost.* 2018. Vol. 3, no. 1. P. 38–43. DOI: 10.1002/rth2.12175.
- Drouet C., López-Lera A., Ghannam A. et al. SERPING1 variants and C1-INH biological function: A close relationship with C1-INH-HAE // *Front Allergy.* 2022. Vol. 3. P. 835503. DOI: 10.3389/falgy.2022.835503
- Sinnathamby E. S., Issa P. P., Roberts L. et al. Kaye hereditary angioedema: Diagnosis, clinical implications, and pathophysiology // *AdvTher.* 2023. Vol. 40, no. 3. P. 814–82. DOI: 10.1007/s12325-022-02401-0.
- Емельянов А. В., Лешенкова Е. В., Каменева Г. А. Диагностика и лечение наследственного ангиотека с нормальным уровнем C1-ингибитора // *Терапевтический архив.* 2020. Т. 92, № 12. P. 86–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200447.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению Семейной средиземноморской лихорадки. 2021 / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Ассоциация детских ревматологов, Ассоциация медицинских генетиков. URL: [https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/52d/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A1%D0%A1%D0%9B\\_2021.pdf](https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/52d/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A1%D0%A1%D0%9B_2021.pdf) (дата обращения: 20.08.24).
- Tufan A., Lachmann H. J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review // *Turk J Med Sci.* 2020. Vol. 50, no. 7. P. 1591–1610. DOI: 10.3906/sag-2008-11
- Mansueto P., Seidita A., Chiavetta M. et al. Familial Mediterranean fever and diet: A Narrative Review of the Scientific Literature. *Nutrients.* 2022;14(15):3216. DOI: 10.3390/nu14153216.
- Kucuk A., Gezer I. A., Ucar R., Karahan A. Y. Familial mediterranean fever // *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014. Vol. 57, no. 3. P. 97–104. DOI: 10.14712/18059694.2014.47.
- Lancieri M., Bustaffa M., Palmeri S. et al. An update on familial mediterranean fever // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, no. 11. P. 9584. DOI: 10.3390/ijms24119584.
- Parlar K., Ates M. B., Onal M. E. et al. Factors triggering familial mediterranean fever attacks, do they really exist? // *Intern Emerg Med.* 2024. Vol. 19, no. 4. P. 1007–1013. DOI: 10.1007/s11739-024-03576-w.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению Наследственного ангиотека. 2022 / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская Ассоциация аллергологов и Клинических иммунологов, Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов, Союз Педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. URL: [https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf) (дата обращения: 20.08.24).
- Ревматология. Клинические лекции / под ред. проф. В. А. Бадокина. М.: Литтерра, 2014. 592 с.

### References

- Maurer M., Magerl M., Betschel S. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2022;15(3):100627. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100627.
- Zuraw B. L., Bork K., Binkley K. E. et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(Suppl. 1):S145–56. DOI: 10.2500/app.2012.33.3627.
- Santacroce R., D'Andrea G., Maffione A. B. et al. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med.* 2021;10(9):2023. DOI: 10.3390/jcm10092023.
- Levi M., Cohn D. M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):38–43. DOI: 10.1002/rth2.12175.
- Drouet C., López-Lera A., Ghannam A. et al. SERPING1 Variants and C1-INH Biological Function: A Close Relationship With C1-INH-HAE. *Front Allergy.* 2022;3:835503. DOI: 10.3389/falgy.2022.835503.
- Sinnathamby E. S., Issa P. P., Roberts L. et al. Kaye Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *AdvTher.* 2023;40(3):814–82. DOI: 10.1007/s12325-022-02401-0.
- Emelyanov A. B., Leshenkova E. V., Kameneva G. A. Diagnostics and treatment of hereditary angioedema with normal levels of C1-inhibitor. *Therapeutic archive.* 2020;92(12):86–90. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200447.
- Clinical guidelines for the diagnosis and Treatment of Familial Mediterranean fever. 2021 / Ministry of Health of the Russian Federation, Association of pediatric rheumatologists, Association of medical geneticists. Medical Geneticists. URL: [https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/52d/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A1%D0%A1%D0%9B\\_2021.pdf](https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/52d/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A1%D0%A1%D0%9B_2021.pdf) (дата обращения: 20.08.24). (In Russ.).
- Tufan A., Lachmann H. J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci.* 2020;50(7):1591–1610. DOI: 10.3906/sag-2008-11.
- Mansueto P., Seidita A., Chiavetta M. et al. Familial Mediterranean Fever and Diet: A Narrative Review of the Scientific Literature. *Nutrients.* 2022;14(15):3216. DOI: 10.3390/nu14153216.
- Kucuk A., Gezer I. A., Ucar R., Karahan A. Y. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014;57(3):97–104. DOI: 10.14712/18059694.2014.47.
- Lancieri M., Bustaffa M., Palmeri S. et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9584. DOI: 10.3390/ijms24119584.
- Parlar K., Ates M. B., Onal M. E. et al. Factors triggering familial mediterranean fever attacks, do they really exist? *Intern Emerg Med.* 2024;19(4):1007–1013. DOI: 10.1007/s11739-024-03576-w.
- Clinical Recommendations on the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema. 2022 / Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, National Association of Experts in the Field of Primary Immunodeficiencies, Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists. URL: [https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf) (accessed: 20.08.24).
- Badokin V. A., eds. Rheumatology. Clinical Lectures. Moscow, *Litterra*, 2014. 592 p.



## Информация об авторах

**Андреева Ольга Станиславовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, врач-терапевт высшей категории клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), o\_s\_andreeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0424-7307>; **Яппарова Полина Линаровна**, старший лаборант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, ординатор 1-го года обучения по специальности «Терапия», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), yapparovapl@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-0414-8189>; **Елизарова Татьяна Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, заведующая 2 терапевтическим отделением клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), tatiana.elizarova2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7515-239X>; **Боброва Елена Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, заведующая аллергологическим отделением клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), allergolog57@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1531-3618>; **Данильченко Ольга Васильевна**, врач ультразвуковой диагностики высшей категории клиники, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), odanil1@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3184-6169>; **Миронова Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), zhanmir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8152-7618>.

## Information about authors

**Olga S. Andreeva**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, therapist of the highest category of the clinic of the Research Institute of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), o\_s\_andreeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0424-7307>; **Polina L. Yapparova**, senior laboratory assistant of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, resident of the 1st year of training in the specialty "Therapy", Pavlov University (St. Petersburg, Russia), yapparovapl@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-0414-8189>; **Tatiana E. Elizarova**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Head of the 2nd therapeutic department of the clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), tatiana.elizarova2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7515-239X>; **Elena E. Bobrova**, Cand. Of Sci. (Med.), Head of the allergology department of the clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), allergolog57@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1531-3618>; **Olga V. Danilchenko**, doctor of ultrasound diagnostics of the highest category of clinic, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), odanil1@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3184-6169>; **Zhanna A. Mironova**, Dr. Of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), zhanmir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8152-7618>.