НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК: ОБНОВЛЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ, НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

Икрамова Дилноза Боходировна – ассистент
Ташкентский Государственный Медицинский Университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация*. Наследственный ангионевротический отек (НАО) – это редкое заболевание, которое вызывает спонтанный и выраженный отек кожи и подслизистых оболочек и может привести к летальному исходу. При наследственном ангионевротическом отеке, редком генетическом заболевании, функция ингибиторов С1 снижается из-за нарушения выработки или транскрипции нефункциональных белков. Это состояние может привести к фатальному отеку гортани и проявляется сильными болями в животе, которые могут быть ошибочно приняты за желудочно-кишечную непроходимость. У маленьких детей симптомы могут протекать бессимптомно. Приступы могут быть вызваны травмами, инфекциями или другими раздражителями. Лабораторные исследования могут выявить аномальные уровни С1-ингибитора комплемента (C1-INH) и высокие уровни брадикинина, а также уровни С4 и D-димера, которые также можно контролировать в случае острого приступа НАО. Купирование приступов может включать внутривенные вливания C1-INH, антагонистов рецепторов и ингибиторов калликреина, а также краткосрочную и долгосрочную профилактику. Терапия первой линии для долгосрочной профилактики также включает внутривенные вливания C1-INH. Цель данного обзора — дать всестороннее представление о НАО, его клинической картине и обсуждение обновленной классификации и новых подходов в диагностике и терапии.*

Ключевые слова*: Наследственность, Ангионевротический отек, Генетика, C1-INH, HAE, SERPING1, комплемент.*

HEREDITARY ANGIOEDEMA: UPDATED CLASSIFICATION AND NEW APPROACHES TO DIAGNOSIS AND THERAPY

Ikramova Dilnoza Bokhodirovna– assistant
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Hereditary angioedema (HAE) is a rare disorder that causes spontaneous and severe swelling of the skin and submucosal tissues, which can be life-threatening. Hereditary angioedema, a rare genetic condition, reduces the function of C1 inhibitors due to impaired production or transcription of nonfunctional proteins. This condition may lead to fatal laryngeal edema and manifests as severe abdominal pain, which may be mistaken for intestinal obstruction. In young children, symptoms may be absent or mild. Attacks can be triggered by trauma, infections, or other stimuli. Laboratory tests may reveal abnormal levels of complement C1 inhibitor (C1-INH), increased bradykinin levels, and changes in C4 and D-dimer concentrations, which can also be monitored during an acute HAE attack. Management of acute episodes includes intravenous administration of C1-INH, receptor antagonists, and kallikrein inhibitors, as well as both short-term and long-term prophylaxis. First-line therapy for long-term prevention also involves regular intravenous infusions of C1-INH. The purpose of this review is to provide a comprehensive understanding of HAE, its clinical presentation and to discuss the updated classification and novel approaches to diagnosis and therapy.*

Keywords: *Hereditary, angioedema, genetics, C1-INH, HAE, SERPING1, complement.*

Введение.

Ангионевротические отеки могут быть вызваны повышенной проницаемостью сосудов и могут быть классифицированы как аллергические или неаллергические отеки. Наследственный ангионевротический отек (НАО) — это тип неаллергического ангионевротического отека, который вызывается генетическими факторами. Псевдоаллергический ангионевротический отек и приобретенный ангионевротический отек являются другими типами неаллергических ангионевротических отеков. При наследственной форме симптомы обычно проявляются в раннем возрасте и часто сопровождаются семейным анамнезом заболевания. Хотя разрозненные сообщения об этом заболевании восходят к прошлому столетию, наследственный ангионевротический отек получил свое название только в 1963 году. Генрих Иренеус Квинке впервые описал отек Квинке в 1882 году. А в 1888 году отек впервые описывается Осиером, как Наследственный ангионевротический отек. 1963 году Дональдсон В.Г и Эванс Р. Р. впервые описывают причину наследственного ангиоотека как дефект С1 ингибитора.

Этиология и патофизиология

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — это редкое генетическое заболевание, которое вызвано дисфункцией гена ингибитора С1 эстеразы (C1-INH) или недостатком C1-INH. Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и поражает примерно 1 из 50 000 человек. Некоторые исследования показывают, что оно может поражать женщин в большей степени, чем мужчин, особенно при НАО III типа. C1-INH играет важную роль в нескольких различных биологических процессах, включая фибринолиз, свертывание крови, а также кининовую систему и систему комплемента. Данное заболевание подразделяется на три основных типа: тип I, тип II и тип III. I тип характеризуется дефицитом C1-INH, который играет решающую роль в системах свертывания, комплемента и фибринолитической системе. НАО I типа составляет 85% случаев, в то время как НАО II типа составляет всего 15%. НАО III типа (эстрогензависимая) составляет очень небольшой процент случаев, и при всех трех типах симптомы одинаково проявляются.

НАО I и II типа вызываются мутациями в гене SERPING1, который кодирует синтез эстеразы компонента комплимента С1. Белок-С1 ингибитор, как следует из названия, является ингибитором сериновой протеазы, который обеспечивает баланс белков в важных биологических системах, включая каскад свертывания крови (фактор XIa), систему контактной активации (также известную как систему образования брадикинина, фактор XIIa, калликреин плазмы), фибринолитическую систему (плазмин) и систему комплемента (маннозосвязывающая лектин-ассоциированная сериновая протеаза [MASP] 1 и 2). Хотя было идентифицировано более 150 различных мутаций в гене SERPING1, различие между НАО 1-го и 2-го типов может быть определено по тому, является ли белок-ингибитор С1 функциональным или нет. При НАО I типа до 85% пациентов имеют дефицит белка-ингибитора С1 в плазме крови. Этот дефицит является результатом дисфункции одного гена. Уровень C1-INH в плазме крови обычно составляет 5–30% от нормы, а не ожидаемые 50%. Хотя общий уровень С1-ингибитора при НАО 1-го типа может быть низким, сам белок по-прежнему функционален. Вероятными факторами являются повышенный катаболизм C1INH, даже у бессимптомных пациентов, и снижение его выработки. Имеются также доказательства того, что определенные аминокислотные замены у пациентов с НАО I типа влияют на внутриклеточный транспорт C1INH и приводят к заметному снижению секреции белка.

При НАО II типа концентрация циркулирующего C1 INH нормальная или высокая, но не полностью функциональная. Исследования in vitro показывают, что выработка C1 INH при НАО II типа нормальная, в отличие от результатов, полученных у

пациентов с заболеванием I типа. Обнаруживаются Высокие концентрации дисфункционального C1 INH обнаруживаются в плазме крови, поскольку мутантный белок секретируется нормально и не способен образовывать комплексы с протеазами, что увеличивает период его полураспада в крови. Дисфункциональные белки часто являются результатом замен в остатке реактивного сайта Arg444, но также могут быть результатом изменений в нескольких положениях вне цикла реактивного сайта.

НАО III типа, также известный как эстроген эстрогензависимый или наследственный ангионевротический отек с нормальной активностью C1-INH, обычно ассоциируется с нормальным уровнем C1-INH, но все же считается одним из видов наследственного ангионевротического отека и встречается очень редко. Хотя точный патофизиологический механизм до конца не изучен, этот тип тесно связан с повышением уровня эстрогена, поэтому его иногда называют эстрогензависимым типом. Следовательно, НАО 3-го типа обычно поражает женщин и может вызывать или усугублять симптомы во время беременности или у пациенток, принимающих гормональные контрацептивы. Повышенный уровень эстрогена приводит к повышению уровня фактора XIII, который, благодаря положительной обратной связи, приводит к повышению уровня брадикинина. Современные рекомендации рекомендуют подразделять наследственный ангионевротический отек без нарушения функции и уровня ингибитора C1 эстеразы (HAO-nl-C1-INH, ранее известный как НАО III тип) на основании таких мутаций, как кининоген-1 (HAE-KNG1) и ген плазминогена (PLG-HAE). - Мутация гена миоферлина (MYOF-HAE) - Гепарансульфат-глюкозамин-3-сульфотрансфераза 6 (HS3ST6) - Мутация фактора Хагемана (фактор XII) - Мутация ангиопоэтина-1 (HAE-ANGPT-1).

Иммунология

C1 INH является основным регулятором начальных стадий активации классического пути комплемента. Он в основном вырабатывается в печени, а также активированными моноцитами и клетками других типов. C1 INH также играет важную роль в регуляции активации калликреина и плазмина в фибринолитической системе, активации фактора XI в каскаде свертывания крови и активации фактора XIIa. При дефиците ингибитора C1 (C1 INH) классический путь комплемента, может быть, неадекватно или чрезмерно активирован. Иммунные комплексы запускают активацию C1 в его эстеразную форму. Затем эстераза C1 взаимодействует со своими природными субстратами, C4 и C2, образуя комплекс C4b2a. Образование этого комплекса (и связанная с ним активация C3) приводит к выработке анафилактических, хемотаксических, и вазоактивных пептидов, таких как C2b, C3a, и C5a. C1 INH блокирует как спонтанную активацию C1, так и образование активированного комплекса C1, предотвращая образование комплекса C2-4.

В системе, высвобождающей кинин, ингибитор C1 (C1 INH) регулирует превращение прекалликреина в калликреин. Дефицит C1 INH приводит к повышению уровня калликреина, что, в свою очередь, приводит к увеличению выработки брадикинина. Кроме того, было описано ингибирующее действие C1 INH на факторы XIIa, XIa, и плазмин. Эти эффекты приводят к повышению проницаемости сосудов и образованию массивных локализованных неконтролируемых отеков. Хотя до сих пор ведутся некоторые споры о точном механизме, который способствует развитию ангионевротического отека, появляется все больше свидетельств, подтверждающих участие брадикинина.

Клиническая картина

Диагноз дефицита C1 ингибитора подтверждается наличием в анамнезе повторяющихся приступов ангионевротического отека и болей в животе. НАО может проявляться у пациентов с различными симптомами и провоцирующими факторами. Отек может поражать большинство частей тела, но чаще всего он поражает

лицо и конечности. Кожный отек не имеет точечной формы и имеет нечетко очерченные границы, не вызывает зуд, обычно не сопровождается периферической болью, за исключением случаев, когда он возникает в областях, подверженных давлению, или в областях с ограниченной подкожной клетчаткой. Эпизоды отека могут также поражать верхние дыхательные пути, включая язык, глотку и гортань, что приводит к летальному исходу, который, по данным литературы, составляет 15–33%. Боль в животе, тошнота и рвота являются доминирующими симптомами примерно у 25% пациентов и вызваны сужением стенки кишечника и отеком брыжейки.

В то время как кожные симптомы могут быть наиболее заметными, отек внутренних органов может играть ключевую роль в диагностике заболевания. Не существует определенного периода времени, в течение которого развивается это осложнение, но обычно оно становится более тяжелым через несколько часов после появления. Поэтому особенно важно его вовремя распознать и быстро устранить, поскольку при отсутствии адекватного лечения оно может привести к быстрой смерти, связанной с обструкцией дыхательных путей.

В дополнение к клиническим симптомам, при диагностике НАО также учитывается возраст, в котором они впервые проявляются. У большинства пациентов с НАО симптомы проявляются в возрасте до 20 лет. Однако это заболевание редко встречается среди детей младшей возрастной группы, поскольку они часто остаются бессимптомными. Возраст не должен быть единственным основанием для подтверждения или исключения заболевания, но он может быть полезен при проведении дифференциальной диагностики и определении соответствующих вариантов лечения. Время появления острых симптомов также является важным фактором, который следует учитывать при диагностике НАО.

Обычно отек и припухлость развиваются постепенно, в течение нескольких часов, медленно увеличиваясь в течение 12–36 часов, а затем спадают через 2-5 дней проходят спонтанно без медицинского вмешательства. Однако у пациентов могут возникать приступы болей в животе, сопровождающиеся внезапным и сильным появлением боли без видимого отека. Приступы сильного отека могут возникать у некоторых пациентов еженедельно, а у других - только один или два раза в год. Этот типичный временной интервал прогрессирования заболевания может помочь исключить пациентов с хроническими, не эпизодическими симптомами. Знание прогрессирования и типичной картины заболевания также может помочь правильно диагностировать эти повторяющиеся эпизоды в сочетании с другими клиническими симптомами.

Острые приступы боли в животе могут имитировать неотложное хирургическое состояние, и до установления диагноза наследственного ангионевротического отека (НАО) пациенты часто подвергаются ненужной аппендэктомии или исследовательской лапаротомии. Аналогичным образом, после постановки диагноза всегда возникает опасение, что неотложная помощь в области брюшной полости может быть оказана несвоевременно. Исследования с барием, проведенные во время острого приступа, показывают массивный подслизистый отек, утолщение или сглаживание складок. Поражение желудочно-кишечного тракта, по-видимому, носит сегментарный и преходящий характер и нормализуется через несколько дней после приступа. При эндоскопическом исследовании острого приступа слизистая оболочка желудка выглядела диффузно красноватой и отечной, а поверхность слизистой в пораженных участках заметно выпирала, напоминая подслизистую опухоль. Гистологическое исследование области выпячивания выявило лишь умеренную инфильтрацию собственной пластинки воспалительными клетками. Эти данные относительно неспецифичны, и реакция на лечение концентратом C1 INH может быть единственным способом отли-

чить хирургическое вмешательство от острого приступа дефицита C1 INH.

Выявление причин для появления симптомов является еще одним ключевым этапом диагностики НАО, и медицинские работники должны расспрашивать всех пациентов с подозрением на НАО о событиях, предшествовавших усилению симптомов, которые могут указывать на причину, не связанную с НАО, например, вызванную приемом лекарств. В некоторых случаях приступы НАО могут быть спровоцированы, но во многих случаях их невозможно идентифицировать. Хотя триггерные факторы варьируются у каждого пациента, общие триггерные факторы могут включать травму, медицинские процедуры, стресс, инфекционные процессы, прием оральных контрацептив (эстроген) или ингибиторов АПФ. Кроме того, пациенты с НАО имеют разный уровень реакции на одни и те же триггеры. Интересно, что среди пациентов с НАО распространена эпилепсия. В то время как определенный триггер может вызвать тяжелую реакцию у одного пациента, тот же самый триггер может привести лишь к незначительной реакции у другого пациента.

При проведении дифференциальной диагностики крапивницы важно учитывать возможность наличия наследственного ангионевротического отека (НАО). Крапивница не связана с дефицитом ингибиторов С1. Однако до 25% пациентов отмечали продромальную эритему, которая может быть ошибочно принята за крапивницу. У пациентов с НАО не должно быть физических признаков крапивницы во время осмотра, а поражения не должны свидетельствовать об инфекционном процессе. Кроме того, для постановки диагноза у пациентов с НАО не должно быть лихорадки. Одним из клинических тестов, который может помочь в постановке или исключении диагноза НАО, является назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Если после приема ингибитора АПФ симптомы усиливаются, это может указывать на диагноз НАО. Однако, если после приема ингибитора АПФ в состоянии пациента не наблюдается изменений, вероятность развития НАО снижается.

Лабораторная диагностика

Лабораторные испытания должны проводиться в аккредитованной лаборатории, зарегистрированной в соответствующей программе обеспечения качества. Уровень С4 в сыворотке крови является полезным скрининговым тестом на выявление дефицита ингибиторов С1, поскольку у пациентов с нелеченым наследственным ангионевротическим отеком (НАО) он неизменно остается низким (уровень С4 <30% от среднего нормального уровня). Было продемонстрировано, что низкий уровень С4 обладает 100%-ной чувствительностью и 100%-ной отрицательной прогностической ценностью при дефиците C1INH, что делает его эффективным инструментом скрининга. Все пациенты с подозрением на дефицит C1INH должны пройти тест на уровень С4. Если уровень С4 в норме, обычно нет необходимости в дальнейшем тестировании на C1INH. Однако, если уровень С4 низкий, для подтверждения диагноза следует оценить уровень и активность C1INH.

Диагноз НАО I типа ставится на основании выявления низкого уровня белка-С1 ингибитора, который определяется с помощью иммунохимических методов. Если уровень ингибитора С1 оказывается нормальным или повышенным (а уровень С4 низким), следует провести тест на активность С1 ингибитора. Отсутствие активности указывает на дефицит II типа. Все эти тесты следует проводить на образце свежей или свежезамороженной сыворотки, то есть на образце, который хранился не более 4 часов.

Кроме того, лабораторные анализы для контроля уровня С4 следует проводить только во время эпизодов острых приступов у пациентов с подозрением на НАО. Однако одно только определение уровня С4 у пациента с НАО обладает чувствительностью всего в 80% и, следовательно, недостаточно для постановки диагноза. Мониторинг уровня D-димера также

может быть полезен при диагностике острых приступов НАО, поскольку эти уровни могут повышаться во время приступа. В дополнение к мониторингу уровней С4 и D-димера, врачи могут также проверить уровни С1 и/или С3. Если какой-либо из этих лабораторных показателей ниже 50% от нормы, анализы следует повторить через 1–3 месяца, чтобы получить точные результаты и исключить другие заболевания. Для постановки диагноза НАО рекомендуется, чтобы у пациентов были как клинические признаки и симптомы, так и положительные лабораторные данные.

Интерпретация уровней С4 у очень маленьких детей может быть затруднена из-за отсутствия данных о контрольных значениях для детей. С4, может быть, ненадежным показателем у маленьких детей, поскольку контрольный диапазон снижается по сравнению с диапазоном для взрослых. Данные свидетельствуют о том, что уровни ингибитора С1 (С1 INH) у нормальных новорожденных снижены на 30–50% (анализ пуповинной крови) как с антигенной, так и с функциональной точки зрения. У детей в возрасте до 1 года низкий уровень С1 INH (менее 30% от среднего уровня у взрослых) может подтвердить диагноз наследственного ангионевротического отека (НАО). Однако не следует исключать диагноз у детей в возрасте до 1 года, даже если уровень С1 INH и его функция кажутся нормальными. В таких случаях по достижении ребенком возраста 1 года следует провести дополнительное обследование. В случаях, когда диагноз установлен, уровни С4 и С1 INH и функции могут быть полезны для мониторинга эффективности лечения.

В настоящее время генетические тесты не назначаются в обязательном порядке, однако при определенных обстоятельствах может быть полезен генетический тест, если таковой имеется. Но его ограничением является прогнозирование прогрессирования заболевания. Положительный результат генетического скрининга на НАО не может указывать на будущую симптоматику или тяжесть заболевания у пациента, поскольку одна и та же генотипическая вариабельность может проявляться по-разному у нескольких пациентов.

Лечение и профилактика. Лечение острых состояний.

При острых приступах отек обычно проходит в течение 3–5 дней без лечения. Основными проблемами являются отек гортани, который может привести к удушью со смертельным исходом, и сильная боль, вызванная желудочно-кишечными симптомами. Целью неотложного лечения является предотвращение возникновения этих осложнений, поскольку пик тяжести симптомов может наступить в течение нескольких часов. Раннее выявление симптомов и назначение лечения в течение 6 часов после их появления показали лучшие результаты по сравнению с отсроченным лечением, поэтому лечение должно быть доступно пациентам по требованию. Варианты лечения в острых случаях включают С1-INH, полученный из плазмы крови (pdC1-INH), рекомбинантный человеческий С1-INH (rhC1-INH), экаллантид и икатибант.

Для улучшения лечения заболевания пациентам следует предоставить надлежащую информацию о методах самостоятельного введения лекарств и повторных дозах лекарств в домашних условиях. Подкожное введение (ПКВ) может помочь облегчить многие проблемы, связанные с самостоятельным внутривенным введением препаратов в домашних условиях. Эти препараты обычно начинают действовать в течение 60 минут, а облегчение часто наступает в течение 2 часов. Если приступ начинает усиливаться, может потребоваться повторная доза. Если лекарства по требованию недоступны, можно использовать свежезамороженную плазму, содержащую С1-INH, хотя это и не рекомендуется, поскольку уровень доказательности ее эффективности невелик. Следует соблюдать меры предосторожности для защиты дыхательных путей пациента, поскольку ангионевротический отек и повышенная проницаемость сосудов вызыва-

ются брадикинином, а не гистамином. Адреналин, антигистаминные препараты и глюкокортикоиды не помогают при этом заболевании. Прием ингибиторов АПФ также следует прекратить, поскольку они могут повышать уровень брадикинина и усиливать ангионевротический отек.

Варианты внутривенного введения (В/В) включают pdC1-INH и rhC1-INH внутривенно. В/в pdC1-INH— это концентрат плазмы, выпускаемый во флаконах по 500 единиц под торговой маркой Cinryze или Berinert. Haegarda — это торговая марка, которая разрешена только для профилактики. Рекомендуемая дозировка составляет 20 ед/кг и округляется в зависимости от размера флакона. Во избежание денатурации следует соблюдать осторожность и не взбалтывать раствор. Наиболее распространенным побочным эффектом, о котором сообщалось, является головная боль. Тромботические явления были связаны с использованием pdC1-INH, но это случается редко. С другой стороны, RhC1-INH образуется из молока трансгенных кроликов, поэтому аллергия на кроликов является противопоказанием для его использования. Хотя он обладает аналогичной эффективностью с pdC1-INH, он имеет более короткий период полувыведения и требует более высоких доз для достижения терапевтического уровня при лечении острых состояний. По этой причине он не используется для профилактики, и рекомендуемая доза составляет 50 ед. на кг веса, при максимальной дозе 4200 ед. Как pdC1-INHs, так и rhC1-INH можно применять у детей от 5 лет и старше.

Икатибант — это антагонист рецепторов брадикинина B2, который был одобрен для применения взрослыми в возрасте 18 лет и старше в Соединенных Штатах. Дозировка зависит от веса и вводится путем подкожной инъекции. Рекомендуемые дозы составляют 10 мг для лиц с массой тела 12-25 кг, 15 мг для лиц с массой тела 26-40 кг, 20 мг для лиц с массой тела 41-50 кг, 25 мг для лиц с массой тела от 51 до 65 кг и 30 мг для пациентов с массой тела более 65 кг. Если симптомы не улучшаются через 6 часов, может быть введена вторая доза, но не более 3 доз в течение 24 часов. Пациентам со стенокардией или ишемической болезнью сердца следует применять икатибант с осторожностью, поскольку исследования показали возможное снижение коронарного кровотока.

Другим вариантом п/к введения является экаллантид, генетически модифицированный ингибитор калликреина плазмы крови. Этот препарат блокирует выработку брадикинина, что может быть полезно при лечении приступов у людей в возрасте 12 лет и старше. Однако из-за потенциального развития анафилактических и аллергических реакций, которые являются наиболее распространенными побочными эффектами, препарат следует назначать только под наблюдением медицинского работника в условиях, оборудованных для лечения этих осложнений. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 30 мг, выпускается во флаконах, содержащих 10 мг препарата. Препарат следует вводить в область живота, предплечья или бедра, причем место инъекции должно отличаться от места возникновения ангионевротического отека. При необходимости вторая доза в 30 мг может быть введена через час после первой.

Сообщалось о значительном увеличении смертности в связи с приступами гортани. Поэтому пациентам, у которых наблюдается отек гортани, горла или языка, следует обратиться за неотложной помощью. Тем, у кого, несмотря на лечение, наблюдается нарушение дыхания, может быть рекомендована плановая интубация для защиты дыхательных путей. Если интубация не удалась, может потребоваться срочная крикотиротомия. Желудочно-кишечные приступы могут быть различной степени тяжести и обычно проходят спонтанно. Может быть достаточным лечение по требованию, хотя также могут быть полезны регидратационные, противорвотные и антидиарейные препараты.

Краткосрочная профилактика

Доказано, что краткосрочная профилактика снижает частоту приступов у людей, находящихся в группе риска. Травмы и стресс могут спровоцировать острые приступы. Краткосрочная профилактика рекомендуется людям, проходящим инвазивные процедуры, такие как серьезные стоматологические операции, хирургия полости рта, эндотрахеальная интубация, эндоскопические процедуры и ожидаемые стрессовые события. Для тех, кто уже проходит длительную профилактику, дозировка может быть скорректирована таким образом, чтобы ввести внутривенную или подкожную дозу непосредственно перед процедурой или мероприятием, или провести пятидневный курс андрогенов перед мероприятием и продолжать в течение двух-трех дней после него. При использовании pdC1INH стандартную дозу следует вводить за 1–12 часов до процедуры. Из-за короткого периода полувыведения экаллантид и икатибант не используются в профилактических целях. Транексамовая кислота является широко используемым антифибринолитическим препаратом для лечения обильных послеоперационных кровотечений, беременности/меноррагии, нарушений свертываемости крови и травм. ТАК используется для лечения НАО как в острой форме, так и в профилактических целях, несмотря на разногласия по поводу его применения. ТАК ингибирует плазмин, предотвращая рассасывание сгустка и снижая уровень брадикинина. В частности, исследование, проведенное в 2021 году, показало, что транексамовая кислота может быть особенно полезна при лечении ангионевротического отека, вызванного ингибиторами АПФ, и для краткосрочной профилактики.

Долгосрочная профилактика

Решение о применении долгосрочной профилактики должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента. К факторам, которые следует учитывать, относятся тяжесть и частота приступов, влияние на качество жизни пациента, доступ к лечению и любые сопутствующие состояния. Терапия первой линии для длительного лечения включает моноклональные ингибиторы калликреина в плазме крови, такие как ланаделумаб, внутривенное введение pdC1-INH (Cinryze) и подкожное введение pdC1-INH (Haegarda). Анаболические андрогены и антифибринолитики также могут быть использованы в качестве альтернативных методов лечения второй линии. Препарат Цинриз был одобрен для применения у детей и взрослых, чтобы помочь снизить частоту приступов. Препарат вводят путем инфузии каждые 3–4 дня в дозе 2500 или 1000 единиц, в зависимости от возраста пациента. Важно тщательно взвесить целесообразность длительного внутривенного введения (В/в), а также способность пациента правильно принимать лекарства и риск инфицирования. Повторное в/в введение может привести к повреждению вен и потере доступа. Несмотря на то, что внутренние отверстия могут быть размещены, существует повышенный риск инфицирования, и в настоящее время они не рекомендуются. Подкожный метод (ПК), Haegarda, является еще одним методом лечения первой линии, который не сопряжен с такими рисками. Он имеет тот же режим дозирования, с дозами 60 единиц на килограмм (кг), и является предпочтительным для лечения острых состояний и профилактики у беременных и кормящих пациенток.

Моноклональное антитело к калликреину плазмы крови, ланаделумаб, было недавно одобрено FDA в 2020 году для применения у пациентов в возрасте 12 лет и старше. Препарат обладает более длительным действием, что позволяет проводить длительную профилактику и принимать его один или два раза в месяц. Рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг подкожно каждые две недели. Эта доза может быть снижена до 300 миллиграммов каждые четыре недели через шесть месяцев, если приступы хорошо контролируются. Беротралстат — это еще один пероральный ингибитор калликреина в плазме крови, который недавно был одоб-

рен для применения у пациентов в возрасте 12 лет и старше. Обычно его принимают в дозе 150 мг один раз в день во время еды. Для пациентов, принимающих препараты, ингибирующие БКР или Р-гликопротеин, доступна доза в 110 миллиграммов. Однако есть опасения по поводу возможности удлинения интервала QT. Необходимы дальнейшие исследования для установления его долгосрочной безопасности и эффективности.

Точный механизм снижения эффективности андрогенов до конца не изучен. Даназол — это пероральный препарат. Несмотря на свою эффективность, он может вызывать побочные эффекты, зависящие от дозы, и считается средством второй линии. Поэтому может быть использована более низкая эффективная доза. Дозировка может варьироваться от 50 до 200 миллиграммов (мг) в день или через день. Существует две стратегии начала лечения: начинать с высокой дозы - 400 или 600 мг в день и постепенно снижать в зависимости от переносимости, или начинать с низкой дозы - 100 мг и повышать ее по мере необходимости. Если во время лечения возникает приступ, можно возобновить прием предыдущей эффективной дозы до тех пор, пока приступ не пройдет. Этот режим может быть наиболее полезен для тех, кто не нуждается в немедленном облегчении приступов, и помогает свести к минимуму риск побочных эффектов, связанных с дозировкой. Важно отметить, что подросткам препубертатного возраста и беременным женщинам следует избегать приема андрогенов.

Другим вариантом лечения, не рекомендованным к применению, является антифибринолитическая транексамовая кислота. Как правило, она предпочтительнее андрогенов для беременных пациенток и детей, когда другие методы лечения первой линии недоступны. Обычная начальная доза составляет 500 мг внутрь, два-три раза в день, и доза может быть увеличена максимум до 3 граммов. При применении этого препарата важно следить за риском тромбоза.

Выводы.

Важно своевременно распознавать и лечить НАО, чтобы предотвратить осложнения, связанные с поздней диагностикой или неправильным диагнозом. НАО обычно проявляется в виде острых эпизодов подкожного или подслизистого ангионевротического отека. Этот отек поражает области вблизи лица и конечностей и может сопровождаться дискомфортом в животе и отеком гортани, что является опасным для жизни состоянием, требующим немедленного вмешательства. Отсутствие крапивницы должно быть подтверждено во время физикального обследования, чтобы исключить аллергический ангионевротический отек, который требует иного подхода к лечению, чем НАО. Кроме того, у пациентов не должно быть признаков лихорадки или инфекционных поражений. У маленьких детей НАО может протекать бессимптомно, хотя многие случаи с симптомами наблюдаются у лиц в возрасте до 20 лет.

Неотложное лечение играет важную роль в предотвращении прогрессирования приступов, поскольку медикаментозное лечение становится эффективным в течение 60 минут и приносит облегчение в течение двух часов. Варианты лечения в экстренных случаях включают pdC1-INH (Cinryze или Berinert), rhC1-INH, экаллантид, и икатибант. Для снижения частоты приступов НАО можно использовать краткосрочную или долгосрочную профилактику. Долгосрочная профилактика включает в себя терапию первой линии, такую как внутривенное введение pdC1-INH (Cinryze) и подкожное введение pdC1-INH (Haegarda); его можно назначать каждые три-четыре дня, чтобы избежать побочных эффектов от частого внутривенного введения. Также можно назначать моноклональный ингибитор калликреина в плазме крови (ланаделумаб). Терапия второй линии может включать анаболические стероиды или антифибринолитические препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilkerson RG, Moellman JJ. Hereditary Angioedema. *Emerg Med Clin.* 2022; 40 (1):99–118. doi: 10.1016/j.emc.2021.09.002.

2. Andrejević S, Korošec P, Šilar M, Košnik M, Mijanović R, Bonači-Nikolić B, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Serbia: two novel mutations and evidence of genotype–phenotype association. *PLoS ONE.* 2015;10(11): e0142174. doi: 10.1 371/journal.pone.0142174.

4. Nasr IH, Manson AL, Al Wahshi HA, Longhurst HJ. Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12(1): 19–31. doi: 10.1586/1744666X. 2016.1100963.

5. Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander JF, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary angioedema in Swedish adults: report from the national cohort. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96(4): 540–545. doi: 10.2340/00015 555-2274.

6. Patel G, Pongracic JA. Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019 ;40(6) :441–445. doi : 10.2500/aap.20 19.40.4267.

7. Zhang Y, Tortorici MA, Pawaskar D, Pragst I, Machnig T, Hutmacher M, et al. Exposure-response model of subcutaneous C1-inhibitor concentrate to estimate the risk of attacks in patients with hereditary angioedema. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2018;7(3): 158–165. doi: 10.1002/psp4.12271.

8. Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: https://www.ncbi. nlm.nih.gov/books/NBK538489/.

9. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA, Jr, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014; 21(4): 469–484. doi: 10.1111/acem.12341.

10. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcp0803977.

11. Gábos G, Dobru D, Mihály E, Bara N, Dumitrache C, Popa R, et al. Recurrent ascites: a need to evaluate for hereditary angio-oedema. *The Lancet.* 2017;390(10107):2119–2120. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32206-7.

12. Zahedi R, Bissler JJ, Davis AE, Andreadis C, Wisnieski JJ. Unique C1 inhibitor dysfunction in kindred without angioedema. II. Identification of an Ala443→Val substitution and functional analysis of the recombinant mutant protein. J Clin Invest. 1995; 95: 1299–305.

13. Zahedi R, Wisnieski J, Davis AE. Role of the P2 residue of complement 1 inhibitor (Ala443) in determination of target protease specificity: inhibition of complement and contact system proteases. J Immunol. 1997; 159: 983–8.

14. Carrer FMJ. The C-1 inhibitor deficiency. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1992; 30:793–804.

15. Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. Ann Emerg Med. 1988; 17:1082–6.

16. Sim TC, Grant JA. Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives. JAMA. 1990; 88:656–64.

17. Starr JC, Brasher GW. Erythema marginatum preceding hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 1974; 53: 352–5.

18. Williamson DM. Reticulate erythema – a prodrome in hereditary angio-oedema. Br J Dermatol. 1979; 101:549–52.

19. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. Ann Intern Med. 1976; 84:580–93.

20. Karlis V, Glickman RS, Stern R, Kinney L. Hereditary angioedema: case report and review of management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997; 83:462–4.

21. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe

attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. Am J Med. 2003; 114:294–8.

22. Davis AE., III C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Annu Rev Immunol.* 1988;6(1):595–628. doi: 10.1146/annurev.iy.06.040188.003115.

23. Bissler JJ, Aulak KS, Donaldson VH, Rosen FS, Cicardi M, Harrison RA, et al. Molecular defects in hereditary angioneurotic edema. *Proc Assoc Am Physicians.* 1997; 109 (2):164–173.

24. Verpy E, Biasotto M, Brai M, Misiano G, Meo T, Tosi M. Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype–phenotype correlations in angiodema. *Am J Hum Genet.* 1996; 59(2):308.

25. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8.

26. Zahedi R, Aulak KS, Eldering E, Davis AE. Characterization of C1 inhibitor-Ta: a dysfunctional C1INH with deletion of lysine 251. *J Biol Chem.* 1996;271(39):24307–24312. doi: 10.1074/jbc.271.39.24307.