



Международные рекомендации по диагностике и лечению наследственных и приобретенных ангиоотечек

О.С. Дробик

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Дробик, olga-drobik@mail.ru

В статье изложены современные представления о патогенезе брадикининовых изолированных ангиоотечек, описаны подходы к диагностике, лечению и ведению пациентов согласно последним международным рекомендациям.

Ключевые слова: ангиоотек, наследственный ангиоотек, брадикинин, C₁-ингибитор, икатибант

Введение

Наследственный ангиоотек (НАО) – редкая аутосомно-доминантная болезнь, вызываемая мутациями гена ингибитора C₁ (C₁-INH), приводящими к снижению уровня плазменного C₁-ингибитора или нарушению функции белка. Впервые НАО описал У. Ослер (W. Osler) в 1888 г., а в 1963 г. В. Дональдсон (V.H. Donaldson) и Р. Эванс (R.R. Evans) охарактеризовали причину этого заболевания как биохимический дефект – дефицит ингибитора C₁-эстеразы. По данным зарубежных публикаций, НАО встречается повсеместно с частотой примерно 1:50 000 – 1:100 000. В связи с низкой выявляемостью НАО и отсутствием достаточной информированности врачей других специальностей об этом заболевании достоверные данные о распространенности НАО среди населения России отсутствуют. Несмотря на редкую встречаемость, НАО представляет серьезную проблему практической медицины,

что обусловлено тяжестью обострений, а в некоторых случаях высокой вероятностью летального исхода болезни.

Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology – AAAAI), Американский колледж аллергологии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology – ACAAI), Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology – EAACI), а также Всемирная организация аллергии (World Allergy Organisation – WAO) создали международные рекомендации по диагностике и лечению пациентов, страдающих наследственными и приобретенными ангиоотеками [1]. В этом согласительном международном документе нашли отражение последние достижения в области патогенеза изолированных ангиоотечек. Руководство содер-

жит определение и классификацию ангиоотека, описывает особенности патогенеза, подходы к терапии и ведению пациентов. Рассмотрим основные положения этого международного консенсуса (2012). Надеемся, это поможет специалистам выстроить алгоритм обследования и эффективного лечения данного заболевания.

Механизмы развития брадикининовых ангиоотечек

Ангиоотек – это сосудистая реакция глубоких слоев кожи и слизистых оболочек, сопровождающаяся местным расширением и повышением проницаемости кровеносных сосудов, в результате чего возникает отек ткани [2]. Отек является асимметричным, при надавливании на нем не остается следов; отек исчезает бесследно. Ангиоотек вызывается временным повышением проницаемости кровеносных сосудов, опосредованным выбросом одного или нескольких медиаторов. Специфические клеточные механизмы, которые повышают проницаемость эндотелия при ангиоотеке, до конца не изучены. Однако основными медиаторами, вызывающими большинство случаев ангиоотечек, являются гистамин и брадикинин.

За возникновение ангиоотечек у пациентов с НАО ответственен брадикинин [3]. Именно поэтому, говоря о наследственных



и приобретенных ангиоотеках, мы будем исходить из того, что на сегодняшний день эта группа изолированных ангиоотеков классифицируется как брадикининовые ангиоотеки. Брадикинин – это нанопептид, вырабатываемый при активации контактной системы, потенциально способный повышать сосудистую проницаемость путем связывания со своим рецептором (B_2 -рецептор к брадикинину) на эндотелиальных клетках сосудов. В зависимости от фармакологических свойств выделяют 2 подтипа рецепторов к брадикинину: $BKR1$ и $BKR2$. Брадикинин расщепляется из высокомолекулярного кининогена калликреином плазмы, который физиологически продуцируется из зимогена посредством активации фактора XII свертываемости крови (ФХII) при активации контактной системы. Механизм, который приводит к активации контактной системы *in vivo*, на сегодняшний день не изучен. В свою очередь, C_1 -ингибитор на нескольких этапах участвует в контроле активации контактной системы, являясь важным ингибитором ФХII и калликреина плазмы. При пониженном уровне или нарушении функции C_1 -ингибитора может возникнуть выброс брадикинина и образование ангиоотека [4, 5]. После воздействия иницирующего фактора недостаточность C_1 -ингибитора ведет к неадекватной выработке брадикинина – повышается сосудистая проницаемость, вызывая расши-

рение сосудов и сокращение висцеральной гладкой мускулатуры, и последующий выход жидкости в ткани вызывает незудящий отек. Таким образом, в плазме пациентов с брадикининовыми ангиоотеками наблюдается высокий уровень брадикинина ввиду недостаточности C_1 -ингибитора.

Классификация брадикининовых ангиоотеков

Опосредованный брадикинином ангиоотек может быть либо наследственным, либо приобретенным.

На сегодняшний день выделяют две формы НАО [4–8]: 1) НАО вследствие недостаточности C_1 -ингибитора и 2) НАО с нормальными или почти нормальными антигенными и функциональными уровнями C_1 -ингибитора.

НАО вследствие недостаточности C_1 -ингибитора представлен двумя типами ангиоотеков и разделен на основании антигенного уровня C_1 -ингибитора: НАО 1-го типа (НАО-1) характеризуется низкими антигенными и функциональными уровнями C_1 -ингибитора, в то время как НАО 2-го типа (НАО-2) возникает вследствие дисфункции C_1 -ингибитора и характеризуется нормальным (или) повышенным антигенным, но пониженным функциональным уровнем C_1 -ингибитора (табл. 1).

В свою очередь существует два подтипа НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора: НАО, возникающий по причине мутации фактора

XII свертываемости крови, и НАО, возникающий по неизвестной причине. Первый подтип ранее называли эстрогензависимым вариантом ангиоотека, в настоящее время выделяют группу пациентов с рецидивирующими ангиоотеками и семейным анамнезом заболевания, у которых была выявлена мутация в гене, локализованном в V хромосоме и кодирующем XII фактор свертываемости крови. Наличие указанного генетического дефекта влечет за собой изменение его функциональной активности и, как следствие, нарушение кининового профиля, что приводит к повышению продукции брадикинина. Помимо генетически детерминированной встречается приобретенная недостаточность ингибитора C_1 (ПНИС), что выражается приобретенными ангиоотеками. Приобретенный ангиоотек отличается отсутствием у больных отягощенного наследственного анамнеза и поздним началом заболевания (в возрасте 40 лет и старше). Распространенные и редкие причины ПНИС могут быть связаны с патологией желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, половых органов, эндокринного и метаболического генеза, возникать при гематологических заболеваниях и иммунодефицитных состояниях, а также

Таблица 1. Классификация ангиоотеков

Категория	Опосредованные брадикинином ангиоотеки				Идиопатический ангиоотек с нормальным уровнем C_1 -INH
	Нарушение/недостаточность C_1 -INH		Нормальный уровень C_1 -INH		
Семейный анамнез ангиоотеков	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Заболевание	НАО-1, НАО-2	ПНИС	НАО с нормальным уровнем C_1 -INH	Индукцированный препаратом АО (например, ИАПФ), неклассифицированный АО	Неклассифицированный ангиоотек

Здесь и далее. ИАПФ – ингибитор ангиотензин-1-превращающего фермента; ПНИС – приобретенный ангиоотек вследствие недостаточности ингибитора C_1 -INH; АО – ангиоотек; C_1 -INH – ингибитор C_1 ; НАО-1 – наследственный ангиоотек типа 1 (вследствие недостаточности ингибитора C_1); НАО-2 – наследственный ангиоотек типа 2 (вследствие нарушения функции ингибитора C_1).

«Неклассифицированный» означает, что причина ангиоотека не была определена. Согласно доказательствам высокой степени надежности, брадикинин является медиатором, вызывающим ангиоотек при НАО-1/2 в связи с ИАПФ; при НАО с нормальным уровнем C_1 -INH роль брадикинина определяется, но требуются дополнительные доказательства для подтверждения данного утверждения.



при распространенных инфекционных и паразитарных заболеваниях. Так, описаны случаи приобретенных ангиоотечек на фоне ВИЧ-инфекции, множественной миеломы, различных лимфопролиферативных заболеваний, коллагенозов, хронических гепатитов В и С. Нередко ПНИС манифестируют за несколько лет до развития основного заболевания (табл. 2). Иногда такой ангиоотек является первым клиническим проявлением лейкоза [9].

Выделяют два типа приобретенных ангиоотечек. ПНИС 1-го типа связан с повышением катаболизма ингибитора С₁-эстеразы при лимфопролиферативных заболеваниях. При ПНИС 2-го типа происходит продукция IgG- и IgM-аутоантител к ингибитору С₁-эстеразы, что приводит к его инаktivации.

Развитие ПНИС связано с образованием иммунных комплексов при лимфопролиферации, которые в избыточном количестве активируют систему комплемента, приводя к выработке большого количества анафилотоксинов. При ПНИС на фоне лимфопролиферативных заболеваний образуется большое количество антиидиотипических антител, формируются иммунные комплексы и происходит повышенное потребление С₁q. В отличие от НАО, где синтез С₁-ингибитора имеет дефект, ПНИС характеризуется наличием большого числа аутоантител, действующих на молекулы С₁q и, следовательно, на С₁-ингибитор. Повышенный катаболизм С₁q превосходит регуляторные возможности С₁-ингибитора, создается относительный дефицит пос-

леднего, что приводит к развитию брадикининовых отеков [9]. Ангиоотек также может вызываться ингибитором ангиотензин-1-превращающего фермента (ИАПФ), который препятствует разрушению брадикинина [5].

Особенности клинических проявлений брадикининовых ангиоотечек

Обычно НАО дебютирует в первые два десятилетия жизни, чаще в пубертатный период. Частота приступов – в значительной степени варьирующий показатель. Чаще всего симптомы заболевания начинают беспокоить пациента в детстве [10–12] и более активно проявляться приблизительно в период полового созревания [10]. Потенциальным триггером обострения является механическая травма, интенсивность которой может быть разной – от легкого сдавления одежды или легкого ушиба до перелома кости, хирургическое вмешательство, малоинвазивные диагностические процедуры, экстракция зуба, лекарственные препараты (ИАПФ, пероральные контрацептивы, содержащие эстроген, препараты заместительной гормональной терапии), инфекции, стресс, алкоголь. Для изолированных брадикининовых ангиоотечек характерна постепенная динамика симптомов: отеки достаточно медленно нарастают в течение 12–36 часов и разрешаются в течение 2–5 дней, а абдоминальные симптомы исчезают в течение 12–24 часов.

НАО-1/2

Клинические проявления НАО характеризуются рецидивирую-

щими отеками различной локализации: кожи лица (губы, периорбитальная область), шеи, туловища, конечностей, слизистых оболочек верхних отделов дыхательных путей, желудочно-кишечного (приступообразная боль в животе) и урогенитального трактов. Приступы могут длиться от 72 до 96 часов и часто проходят в тяжелой форме, тем самым снижая дееспособность, качество жизни пациентов, и могут быть сопряжены со значительными осложнениями и риском смерти [13, 14].

Рецидивирующие периферические и абдоминальные отеки составляют 50% случаев всех приступов. Более чем у 50% пациентов в течение жизни происходит хотя бы один приступ верхних дыхательных путей с риском асфиксии. Многие атаки начинаются с продрома или ауры – обычно дрожь, покалывание, слабость, разбитость, мраморность кожи. Зуд и крапивница для НАО не характерны, однако примерно треть всех случаев ангиоотечек сопровождается гигантской кольцевидной эритемой (*erythema annulare*), обильными бледными высыпаниями мультиформного характера, не сопровождающимися зудом, жжением и местной гиперемией. Продромальный период предшествует приступу за несколько часов или за день (продолжительность действия предшествующих симптомов – до 1 дня) у 50% пациентов с НАО [12, 13].

НАО с нормальным уровнем С₁-ингибитора

Клинические проявления НАО с нормальным уровнем С₁-ингибитора напоминают проявления НАО-1/2, однако имеют следующие отличия: меньше приступов, интервалы между приступами длиннее, больше доля приступов периферических и фасциальных отеков, абдоминальные приступы происходят гораздо реже, отсутствие предшествующей приступу кольцевидной эритемы, выше возраст начала проявления приступов [15–17] (табл. 3). Отличительной особенностью болезни является зависимость симптомов от высо-

Таблица 2. Причина приобретенной недостаточности ингибитора С₁-INH

Причина	Патология
Аутоиммунные заболевания	Системные заболевания соединительной ткани, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), васкулиты (синдром Черджа – Стросс), криоглобулинемия, лейкоцитокластический васкулит
Гемобластозы	В-клеточные лимфомы, IgA-, IgM-миелома, миелофиброз, макроглобулинемия, хроническая лимфолейкемия
Солідные опухоли	Аденокарциномы прямой кишки, легких, желудка, яичников, матки, печени
Паразитарные инвазии	Эхинококкоз



кого уровня эстрогенов, соответственно, характерны обострения болезни во время беременности, применения пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Болезнь чаще протекает тяжелее у женщин, чем у мужчин. В рамках наследственности предполагается аутосомно-доминантный тип наследования; однако пенетрантность при этом ниже, чем при НАО-1/2.

ПНИС

Симптомы ПНИС развиваются после 4-го десятилетия жизни и нередко на несколько лет опережают другие симптомы субклинически протекающего лимфопролиферативного заболевания. В остальном клиника абсолютно идентична наследственным ангиоотекам.

Ангиоотеки, вызываемые ИАПФ

Ангиоотеки, возникающие при приеме ИАПФ, имеют четкую локализацию – формируются фасциальные отеки, отеки гортани [18]. Реже встречаются абдоминальные ангиоотеки. Риск возникновения ангиотека при приеме ИАПФ выше среди курильщиков, афроамериканцев и женщин; у пациентов с сахарным диабетом риск возникновения ангиотека, вызванного приемом ИАПФ, ниже [18–21]. Ангиоотек чаще всего проявляется в первый месяц лечения ИАПФ; однако более чем у 25% пациентов первый приступ ангиотека происходит через шесть месяцев от начала лечения ИАПФ или позже; у некоторых пациентов первый приступ произошел после нескольких лет приема ИАПФ. Приблизительно у 50% пациентов наблюдается рецидив ангиотека, продолжительность которого исчисляется в месяцах после отказа от ИАПФ [22].

Диагностика брадикининовых ангиооотеков

НАО вследствие недостаточности C_1 -ингибитора

Для НАО 1-го типа характерен низкий уровень C_1 -ингибитора, тогда как при НАО 2-го типа уровень C_1 -ингибитора может сохранять-

Таблица 3. Особенности клинических проявлений брадикининовых ангиооотеков

Характеристики ангиоотека	Клинические проявления
Отек, сопровождающийся крапивницей	Отек опосредован дегрануляцией тучных клеток, может быть опосредован IgE-, не IgE-механизмами или быть неклассифицируемым
Продолжительность отека	При опосредованном брадикинином отеке продолжительность часто ≥ 72 часов
Ангиоотек кишечника	Очень часто при НАО-1/2 или ПНИС; реже – при НАО с нормальным уровнем C_1 -INH; нетипично, однако возможно при связанном с ИАПФ ангиооотеке; очень нетипично при опосредованном тучными клетками ангиооотеке
Преимущественно фасциальные отеки, отеки гортани	Напоминает индуцированный ИАПФ ангиоотек или НАО с нормальным уровнем C_1 -INH
Предшествующие симптомы	Типично для НАО, возникают у 50% (до 50%) пациентов с НАО
Семейный анамнез	Имеются случаи болезни в семье у 75% пациентов с НАО вследствие недостаточности C_1 -INH; необходимый элемент для диагностики НАО с нормальным уровнем C_1 -INH при отсутствии мутации ФХII-гена

ся в норме или даже превышать нормальные значения при низких показателях функциональной активности C_1 -ингибитора. При снижении C_8 -, C_9 -компонентов комплемента возможно более тяжелое течение заболевания. У детей исследования уровня C_4 -компонента комплемента и уровня и функциональной активности C_1 -ингибитора рекомендуется проводить в возрасте старше 1 года. Определение уровня C_4 является основным, оправданным по затратам скрининговым тестом при наследственных отеках, однако в редких случаях C_4 может быть нормальным между атаками. При нормальном уровне C_4 -фракции вероятность отсутствия НАО у пациента составляет 96% и, как правило, нет необходимости в дальнейших диагностических процедурах. Нормальный уровень C_4 при приступах ангиотека является сильным аргументом в пользу другого диагноза.

Применяются следующие лабораторные критерии диагноза НАО:

- уровни антигена C_1 -ингибитора, составляющие $< 50\%$ от нормы (при двух отдельных определениях) у пациента в возрасте более 1 года вне приступа;
- уровни функциональной активности C_1 -ингибитора $< 50\%$ от нормы (при двух отдельных определениях) у пациента в возрасте более 1 года вне приступа;

- мутация гена C_1 -ингибитора, приводящая к нарушению синтеза и/или функции соответствующего белка.

Следует подчеркнуть важность обследования близких родственников больного, так как лица с неустановленным диагнозом НАО в 35% случаев подвержены риску смерти.

НАО с нормальными или почти нормальными антигенными и функциональными уровнями C_1 -ингибитора

Рекомендовано проведение генетического исследования пациентов для выявления мутации в гене, локализованном в V хромосоме и кодирующем XII фактор свертываемости крови. При обнаружении мутации диагноз НАО с нормальным уровнем C_1 -ингибитора может быть подтвержден. Однако отсутствие мутации ФХII-гена не исключает данный диагноз [13, 23, 24].

ПНИС

При подозрении на ПНИС следует в каждом случае провести поиск возможного лимфопролиферативного заболевания, системной красной волчанки, гепатита или других заболеваний. Важным отличием ПНИС является низкий уровень C_1q -компонента комплемента, поэтому определение C_1q имеет существенное значение для дифференциальной диагностики



приобретенных и наследственных брадикининовых ангиоотекков. Кроме того, у пациентов с ПНИС целесообразно исследование уровня антитела к C₁-ингибитору для исключения аутоиммунного механизма ПНИС (табл. 4).

Лечение брадикининовых изолированных ангиоотекков

Лечение НАО можно разделить на лечение приступов (лечение по необходимости) и профилактическое лечение (краткосрочное и долгосрочное). У всех пациентов с недостаточностью C₁-ингибитора должен быть составлен индивидуальный план по методам купирования ангиоотекков и долгосрочной профилактике приступов.

Первичная профилактика приступов Первичная профилактика приступов предполагает:

- ✓ выявление триггерных факторов приступов:
 - инфекции (например, *Helicobacter pylori*);
 - эстрогены (контрацептивы и заместительная гормональная терапия);
 - лекарственные препараты (ИАПФ / блокаторы рецепторов AT-1);
 - физический и эмоциональный стресс (жара/холод, чрезмерная физическая нагрузка);
- ✓ решение о начале лечения должно приниматься в результате сотрудничества пациента и врача.

Длительная профилактика приступов Стандартные при ангиоотекке средства лечения, такие как эпинефрин, глюкокортикостероиды или антигистаминные средства, абсолютно не эффективны и не рекомендуются для лечения пациентов с брадикининовыми ангиоотекками. Показаниями для назначения долгосрочной профилактической терапии являются:

- более 1 тяжелого приступа НАО в месяц или
- более 1 абдоминального приступа в год или
- отеки в области лица и шеи или
- частые периферические отеки или
- отеки в области гениталий.

В качестве длительной базисной терапии НАО используют препараты из группы аттенуированных андрогенов, ингибиторов фибринолиза [25–27] (табл. 5).

При назначении препаратов нужно помнить, что и эффективность воздействия, и побочные эффекты 17-альфа алкилированного андрогенного стероида дозозависимы [25, 29, 30]. Таким образом, у всех пациентов назначенные дозы базисного препарата должны медленно стремиться к наиболее низким, но способным контролировать

Таблица 4. Лабораторные критерии для различных типов брадикининовых ангиоотекков

Тип ангиоотека	Антигенный уровень C1-INH	Функциональный уровень C1-INH	Уровень C4	Уровень C1q
НАО-1	Низкий	Низкий	Низкий	Нормальный
НАО-2	Не установлен	Низкий	Низкий	Нормальный
НАО с нормальным уровнем C1-INH	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный
ПНИС	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
Ангиоотек вследствие ИАПФ	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный
Неклассифицированный ангиоотек	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный

Таблица 5. Лекарственные препараты, обычно используемые для длительной профилактики НАО

Класс и название	Обычная взрослая доза	Обычная педиатрическая доза	Побочные эффекты
<i>17-альфа алкилированные стероиды</i>			
Даназол	200 мг в день (мин. 100 мг каждые 3 дня – макс. 600 мг в день)	50 мг в день (макс. 200 мг в день)	<i>Частые:</i> увеличение веса, андрогенизация (вирилизация), акне, нарушение либидо, боли в мышцах, судороги, головные боли, утомляемость, тошнота, запоры, нарушение менструального цикла, повышение печеночных ферментов, гипертензия, атерогенность. <i>Редкие:</i> замедление роста у детей, маскулинизация, холестаз, множественные мелкие кровоизлияния печени, гепатоцеллюлярная карцинома
Станазол*	2 мг в день (мин. 1 мг каждые 3 дня – макс. 6 мг в день)	0,5–1 мг в день для детей старше 6 лет, 0,5–2 мг в день для детей 6–12 лет	
Оксандролон	10 мг в день (мин. 2,5 мг каждые 3 дня – макс. 20 мг в день)	0,1 мг/кг в день	
Метилтестостерон	Используется только у мужчин. 10 мг в день (мин. 5 мг – макс. 30 мг в день)	Не применяется у детей	
<i>Антифибринолитические агенты</i>			
Эпсилон-аминокапроновая кислота	2 г 3 раза в день (мин. 1 г 2 раза в день – макс. 4 г 3 раза в день)	0,05 г/кг 2 раза в день (0,025 г/кг 3 раза в день – макс. 0,1 г/кг 2 раза в день)	<i>Частые:</i> тошнота, головокружение, диарея, зависящая от положения тела гипотензия, мышечные судороги с повышением мышечных ферментов. <i>Редкие:</i> тромбозы, нарушение цветового зрения
Транексамовая кислота	1 г 2 раза в день (мин. 0,25 г 2 раза в день – макс. 1,5 г 3 раза в день)	20 мг/кг 2 раза в день (мин. 10 мг/кг 2 раза в день – макс. 25 мг/кг 3 раза в день)	

* По некоторым литературным данным, станазол обладает меньшим количеством побочных эффектов, чем даназол [28].



Таблица 6. Рекомендованные в исследованиях для лечения НАО лекарственные препараты

Препараты	Показания	Дозы	Механизм действия	Побочные эффекты
Концентрат С ₁ -ингибитора (Cinryze, Berinert)	Острые атаки, краткосрочная и длительная профилактика	1000 U внутривенно	Подавляет плазменный калликреин, фактор свертывания XIIa и XIa, CIs, CIr, MASP1, MASP2 и плазмин	<i>Редкие:</i> анафилаксия, теоретический риск передачи инфекционных заболеваний
Рекомбинантный С ₁ -ингибитор (Ruconest/Rhucin)	Острые атаки, краткосрочная профилактика	50–100 U внутривенно	Подавляет плазменный калликреин, фактор свертывания XIIa и XIa, CIs, CIr, MASP1, MASP2 и плазмин	
Ингибитор калликреина (Ecallantide)	Острые атаки	30 мг подкожно	Подавляет плазменный калликреин	<i>Частые:</i> удлинение протромбинового времени. <i>Редкие:</i> анафилаксия
Икатибант – антагонист рецептора В ₂ (Firazyr)	Острые атаки	30 мг подкожно	Специфический антагонист рецепторов (В ₂) брадикинина	<i>Частые:</i> дискомфорт в месте введения

заболевание. Основным ориентиром при подборе дозы является клиника заболевания – отсутствие рецидивов. Лабораторные тесты неинформативны и не являются ориентиром для дозирования.

Краткосрочная профилактика приступов

Оперативные вмешательства, малоинвазивные диагностические процедуры, стоматологические манипуляции могут послужить причиной приступа ангиоотеков. Вследствие этого больные с НАО нуждаются в специальной подготовке перед оперативными вмешательствами (экстракции зубов, эндоскопические исследования, полостные операции и др.).

С целью профилактики рекомендуется назначать даназол из расчета 10 мг/кг/сут (максимальная суточная доза – 600 мг) за 5 дней до и 2 дня после вмешательства или блокаторы фибринолиза за 48 ч до и 48 ч после вмешательства (аминокапроновая кислота 8–12 г/сут в 3–4 приема перорально или транексамовая кислота 1–3 г/сут в 2–3 приема) [31, 32]. При срочных операциях за 1 час до операции или непосредственно перед оперативным вмешательством назначаются инфузии 300–400 мл свежзамороженной плазмы. Краткосрочную профилактику можно проводить посредством введения 1000–2000 U концентрата С₁-ингибитора или, при отсутствии такового, посредством инъекции 2 U (10 мл/кг для детей) обработанной методом «растворитель/детергент» плазмы

или свежзамороженной плазмы за несколько (до 6) часов до начала запланированной процедуры [31, 33, 34]. Ввиду отсутствия исследований по оценке сравнительной эффективности этих препаратов при краткосрочной профилактике, рекомендации основаны на экспертном мнении и небольших неконтролируемых наблюдательных исследованиях [32, 35]. Для проведения процедур неотложной помощи и для беременных пациенток предпочтительно введение концентрата С₁-ингибитора [36]. Доза препарата при краткосрочном лечении по необходимости (С₁-ингибитор, экаллантин или икатибант) должна быть доступна в готовом виде, в частности при проведении стоматологических процедур или операций, в рамках которых требуется интубация.

Лечение острого приступа НАО

В настоящее время для лечения НАО рекомендованы и применяются на практике в различных странах препараты, представленные в таблице 6. Эти препараты эффективны и безопасны как для лечения острых атак, так и для краткосрочной профилактики приступов ангиоотеков [9]. Эффективность препаратов максимальна, если их вводить в начале приступа. В Российской Федерации чаще всего при лечении приступа НАО применяют свежзамороженную плазму, которая содержит С₁-ингибитор из расчета 10–15 мл/кг/сут. В сравнении с андрогенами лечение свежзамороженной плазмой более

дорогостоящее и менее безопасное, так как связано с риском инфицирования (гепатит В и С, ВИЧ-инфекции), но в целом считается более эффективным в предотвращении или минимизации атак [37]. Международные рекомендации указывают, что «свежзамороженная плазма должна использоваться для лечения приступов НАО, когда другое проверенное эффективное лечение недоступно. Свежзамороженная плазма в целом эффективна при лечении острых приступов ангиоотека; однако иногда эффективность не проявляется или может произойти резкое ухудшение в отношении симптомов» [38]. Также в соответствии с рекомендациями при остром приступе НАО необходимо увеличить дозу базисной терапии даназолом.

Лечение особых групп:

дети, женщины, беременные
Изменение уровня эстрогена в связи с половым созреванием, менопаузой или заместительной гормональной терапией, пероральным приемом противозачаточных средств или беременностью может вызвать или привести к развитию тенденции к более частым и/или тяжело протекающим приступам у некоторых женщин с недостаточностью С₁-ингибитора [35]. В отношении беременных пациенток с более серьезными приступами НАО проведение долгосрочной профилактики считается целесообразным вмешательством, поскольку возможность благотворного действия удовлет-



воряет критериям «риск/польза», определяемым для данного лечения [39]. Долгосрочная профилактика при беременности подбирается индивидуально, в тесном взаимодействии с пациенткой. Лечение андрогенными стероидами противопоказано в период беременности [28], предпочтение отдается концентрату C_{11} -ингибитора, применение которого также рекомендовано женщинам, которые планируют беременность [40]. Приступы ангиоотека при родах и родоразрешении возникают относительно редко. На данный момент клинические исследования эффективности и безопасности новых препаратов у детей не проводились. Однако согласно клиническому опыту по применению C_{11} -ингибитор-заместительной терапии у детей использование данных препаратов предпочтительно с точки зрения «риск/польза» [41]. Идентификация брадикинина как ключевого медиатора симптомов НАО привела к клинической разработке икатибанта, антагониста рецептора брадикинина B_2 , в качестве способа лечения НАО 1-го и 2-го типов. Икатибант получил лицензию в 38 странах мира в качестве препарата, вводимого подкожно специалистами здравоохранения или самостоятельно, для лечения приступов НАО 1-го и 2-го типов у взрослых пациентов. Специфический антагонист рецепторов (B_2) брадикинина (икатибант) зарегистрирован и в России под торговым наименованием Фиразир для лечения острых приступов НАО. Фиразир – синтетический декапептид с аналогичной брадикинину структурой и одинаковой аффинностью к B_2 -рецепторам, специфичен к B_2 -рецепторам и обладает достаточным биологическим периодом полувыведения. Вводится подкожно в острую фазу отека по 3 мл (шприц в комплекте с иглой инъекционной) [9].

Противопоказаниями для применения препарата являются:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам);

- одновременный прием ИАПФ;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Фиразир рекомендуется применять с осторожностью при сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку, учитывая свойства антагониста рецепторов брадикинина 2-го типа, нельзя исключить возможность ухудшения функции миокарда и снижения коронарного кровообращения. Икатибант также может снижать положительный нейропротективный эффект брадикинина поздней фазы, хотя отмечен факт положительного влияния блокады рецепторов B_2 в острый период нарушения мозгового кровообращения. Следовательно, назначать икатибант пациентам в первые недели инсульта можно только при развитии жизнеугрожающих отеков, под строгим наблюдением врача.

Препарат рекомендован для самостоятельного введения пациентами.

Большой интерес представляет один из последних обзоров по результатам использования икатибанта. Проведено международное проспективное наблюдательное исследование, в котором проанализированы данные пациентов, получавших икатибант при приступах НАО в период июль 2009 г. – февраль 2012 г. [42]. В анализ включено 426 приступов различной локализации у 136 пациентов с НАО 1-го и 2-го типов. Самостоятельное введение икатибанта приводило к раннему облегчению симптомов и к сокращению продолжительности приступов в сравнении с лечением специалистами здравоохранения. На долю приступов, которые лечили в срок 1 час с момента начала приступа, приходилось в два раза больше пациентов, самостоятельно вводивших икатибант, чем пациентов, которым икатибант вводили специалисты здравоохранения (44% приступов против 22% приступов соответственно; $p = 0,001$). Икатибант вводился в течение первых 2 часов с момента начала отека бо-

лее чем в 60% случаев пациентами в группе самостоятельного введения препарата против 44% случаев приступов у пациентов, помощь которым оказывали специалисты здравоохранения ($p = 0,016$). Продолжительность приступов, которые лечили самостоятельно, была короче, чем таковая приступов, которые лечили специалисты здравоохранения ($p < 0,05$). Так, доля приступов длительностью до 4 часов составила 25,8% против 39%, от 4 до 10 часов – 25,8% против 13,7% и более 10 часов – 48,5% против 47,3% у пациентов, которым инъекции икатибанта делали специалисты здравоохранения, и у пациентов, вводивших икатибант самостоятельно, соответственно.

Результаты этого исследования показали, что раннее применение икатибанта у пациентов с приступами НАО 1-го и 2-го типов (в частности, в течение 1 часа с момента начала приступа) приводит к уменьшению продолжительности приступа ангиоотеков вне зависимости от его локализации (абдоминальный или кожный) или степени его тяжести. Приступы, которые находятся на ранней стадии развития, лучше поддаются лечению, чем приступы, которые продолжаются длительное время (табл. 7).

В ходе исследования не было отмечено статистически значимых отличий во времени разрешения приступа при введении икатибанта самостоятельно или специалистом здравоохранения. При этом режим самостоятельного введения икатибанта предпочтителен, так как по причине более раннего введения препарата сокращалась продолжительность приступа. Введение пациентом Фиразира самостоятельно упрощает лечение, сокращает продолжительность приступов, уменьшает потребность обращения за помощью к специалистам здравоохранения пациентов, у которых возникают приступы отека гортани. Все вышеперечисленные характеристики могут оказать положительное влияние на контроль НАО.

Shire

Human Genetic Therapies

Мы помогаем людям
с ограниченными возможностями
жить лучшей жизнью.



Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь людям с ограниченными возможностями улучшить качество жизни.



РЕПЛАГАЛ™ (α-галактидаза альфа):
Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека.



ЭЛАПРАЗА™ (идурсульфаз):
Первый и единственный препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа).



ФИРАЗИР™ (икатибант):
Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора С1-эстеразы) у взрослых.

Информация предназначена для работников здравоохранения.
Подробная информация о применении содержится в инструкциях.

Представительство компании в России: 000 «Шайер Рус»
121099, Москва, Смоленская пл, 3.
Тел. +7 495 981 3491, Факс +7 495 937 82 00. www.Shire.com



Таблица 7. Раннее лечение икатибантом и средняя продолжительность приступов (по локализации приступов)

Локализация приступов	Время с момента начала приступа до начала лечения, ч	Количество приступов	Средняя продолжительность приступа (стандартная погрешность), ч	Медиана	Значение p
Абдоминальные	< 1	36	6,5 (9,4)	2,0	
	≥ 1	69	14,6 (11,5)	12,0	< 0,001
	< 2	63	8,3 (10,6)	2,1	
	≥ 2	42	17,1 (10,8)	14,4	< 0,001
	< 5	76	9,7 (11,5)	4,6	
	≥ 5	29	17,4 (9,7)	15,0	0,002
Кожные	< 1	27	5,7 (12,2)	1,3	
	≥ 1	43	20,3 (23,4)	15,3	0,004
	< 2	37	5,7 (10,7)	2,0	
	≥ 2	33	24,7 (25,1)	21,0	< 0,001
	< 5	47	6,0 (9,6)	3,0	
	≥ 5	23	32,3 (26,6)	24,0	< 0,001

Несмотря на то что неясно, почему раннее лечение икатибантом является более эффективным, чем введение препарата по прошествии нескольких часов (особенно в связи с тем, что приступы ангиоте-

ков могут развиваться в течение первых 12–24 часов), тем не менее результаты этого исследования имеют большое значение и свидетельствуют в пользу применения икатибанта в режиме раннего са-

мостоятельного введения. Пациентам, у которых возникают приступы отека гортани, рекомендовано обратиться за медицинской помощью после введения препарата.

Вместо заключения

Непредсказуемый характер и тяжесть протекания НАО сопряжены с физическим, эмоциональным и экономическим бременем для пациентов и их семей.

Авторы международного консенсуса по лечению наследственного и приобретенного ангиотека рекомендуют включать в национальные программы развития здравоохранения следующие пункты:

- образовательные программы по НАО для населения и специалистов в области здравоохранения;
- улучшение доступности лабораторных анализов;
- основание справочных центров по НАО в каждом регионе;
- создание групп поддержки для пациентов и с целью помощи специалистам в области здравоохранения. 🌟

Литература

1. Lang D.M., Aberer W.J., Bernstein A. et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. Vol. 109. № 6. P. 395–402.
2. Kaplan A.P., Greaves M.W. Angioedema // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. Vol. 53 № 3. P. 389–392.
3. Cugno M., Zanichelli A., Foieni F. et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress // *Trends Mol. Med.* 2009. Vol. 15. № 2. P. 69–78.
4. Cugno M., Nussberger J., Cicardi M., Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema // *Int. Immunopharmacol.* 2003. Vol. 3. № 3. P. 311–317.
5. Kaplan A.P., Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 104. № 3. P. 193–204.
6. Cicardi M., Zanichelli A. The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema // *Curr. Mol. Med.* 2010. Vol. 10. № 4. P. 354–360.
7. Bork K., Wulff K., Hardt J. et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. № 1. P. 129–134.
8. Cichon S., Martin L., Hennies H.C. et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. № 3. P. 1098–1104.
9. Дробик О.С. Наследственные ангиотеки – принципы диагностики и терапии // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2012. № 1. С. 46–54.
10. Farkas H., Varga L., Szeplaki G. et al. Management of hereditary angioedema in pediatric patients // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120. № 3. P. 713–722.
11. Agostoni A., Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients // *Medicine (Baltimore).* 1992. Vol. 71. № 4. P. 206–215.
12. Prematta M.J., Kemp J.G., Gibbs J.G. et al. Frequency, timing, and type of prodromal symptoms associated with hereditary angioedema attacks // *Allergy Asthma Proc.* 2009. Vol. 30. № 5. P. 506–511.
13. Frank M.M., Gelfand J.A., Atkinson J.P. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management // *Ann. Intern. Med.* 1976. Vol. 84. № 5. P. 586–593.
14. Bowen T., Cicardi M., Bork K. et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100. № 1. Suppl. 2. P. S30–S40.
15. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1-inhibitor // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 15.
16. Bork K. Hereditary angioedema with normal c1-inhibition // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 280–285.
17. Bork K., Gül D., Hardt J., Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor: clinical symptoms and course // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120. № 11. P. 987–992.
18. Byrd J.B., Adam A., Brown N.J. Angiotensin-converting en-



- zyme inhibitor-associated angioedema // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006. Vol. 26. № 4. P. 725–737.
19. Brown N.J., Ray W.A., Snowden M., Griffin M.R. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996. Vol. 60. № 1. P. 8–13.
 20. Gibbs C., Lip G., Beevers D. Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 48. № 6. P. 861–865.
 21. Miller D., Oliveria S., Berlowitz D. et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin converting enzyme inhibitors // *Hypertension.* 2008. Vol. 51. № 6. P. 1624–1630.
 22. Beltrami L., Zanichelli A., Zingale L. et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. № 11. P. 2273–2277.
 23. Dewald G., Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 343. № 4. P. 1286–1289.
 24. Duan Q.L., Binkley K., Rouleau G.A. Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. № 4. P. 906–910.
 25. Sloane D.E., Lee C.W., Sheffer A.L. Hereditary angioedema: safety of long-term stanazolol therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 3. P. 654–658.
 26. Gompels M.M., Lock R.J., Abinun M. et al. C1-inhibitor deficiency: consensus document // *Clin. Exp. Immunol.* 2005. Vol. 139. № 3. P. 379–394.
 27. Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K.E. et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. Suppl. 3. P. S51–S131.
 28. Sheffer A.L., Fearon D.T., Austen K.F. Hereditary angioedema: a decade of management with stanazolol // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987. Vol. 80. № 6. P. 855–860.
 29. Bork K., Bygum A., Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients // *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.* 2008. Vol. 100. № 2. P. 153–161.
 30. Cicardi M., Castelli R., Zingale L.C., Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. Vol. 99. № 2. P. 194–196.
 31. Gelfand J.A., Sherins R.J., Alling D.W., Frank M.M. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 295. № 26. P. 1444–1448.
 32. Craig T.J. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema // *Allergy Asthma Proc.* 2008. Vol. 29. № 3. P. 225–231.
 33. Bork K., Hardt J., Staubach-Renz P., Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1-inhibitor concentrate: a retrospective study // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* 2011. Vol. 112. № 1. P. 58–64.
 34. De Serres J., Gröner A., Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: a review // *Transfus. Apher. Sci.* 2003. Vol. 29. № 3. P. 247–254.
 35. Bouillet L., Longhurst H., Boccon-Gibod I. et al. Disease expression in women with hereditary angioedema // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 199. № 5. P. 484, e1–e4.
 36. Zuraw B.L., Busse P.J., White M. et al. Nanofiltered C1-inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 6. P. 513–522.
 37. Jaffe C.J., Atkinson J.P., Gelfand J.A., Frank M.M. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975. Vol. 55. № 6. P. 386–393.
 38. Prematta M., Gibbs J.G., Pratt E.L. et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema // *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.* 2007. Vol. 98. P. 383–388.
 39. Czaller I., Visy B., Csuka D. et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 152. № 1. P. 44–49.
 40. Farkas H., Jakab L., Temesszentandrasi G. et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 4. P. 941–947.
 41. Kreuz W., Rusicke E., Martinez-Saguer I. et al. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema // *Transfusion.* 2012. Vol. 52. № 1. P. 100–107.
 42. Maurer M., Aberer W., Bouillet L. et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 2. P. e53773.

International guidelines for the diagnosis and management of hereditary and acquired angioedema

O.S. Drobik

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergology Department

Contact person: Olga Sergeevna Drobik, olga-drobik@mail.ru

The author presents current concept of pathogenesis of bradykinin-mediated isolated angioedema. Diagnosis, therapy and management of hereditary and acquired angioedema are discussed according to the recent international guidelines.

Key words: angioedema, hereditary angioedema, bradykinin, C1-inhibitor, icatibant