

УДК 615.218.3

ДОЛГОСРОЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АНГИОТЕКОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАО

Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; РФ, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, НАО, долгосрочная профилактика, С1-ингибитор, Беринерт, даназол, ангиоотек, брадикинин

Наследственный ангиоотек (НАО) с дефицитом С1-ингибитора (С1-ИНГ) представляет собой редкое заболевание, которое оказывает сильное воздействие на жизнь пациентов как физически, так и эмоционально. Непредсказуемость атак влияет на повседневную жизнь, выбор профессии, социальную активность. Кроме того, страх перед развитием отека, а также связанными с ним болью и риском смерти приводит к депрессивным расстройствам, характерным для хронических, в особенности жизнеугрожающих заболеваний. Появление современных патогенетических препаратов способно минимизировать влияние НАО и улучшить качество жизни больных. В основе терапии НАО лежат долгосрочная профилактика, краткосрочная профилактика и купирование острых атак. В данной статье речь пойдет о долгосрочной профилактике.

Наследственный ангиоотек (НАО) – редкое заболевание (орфанное), для которого характерно развитие рецидивирующих ангиоотечков (АО) слизистых оболочек и глубоких слоев дермы различной локализации, в том числе жизнеугрожающей [1, 2]. Ключевую роль в развитии АО при НАО играет брадикинин. Брадикинин, связываясь с брадикининовыми рецепторами (большее клиническое значение имеет взаимодействие брадикинина с V2-рецепторами, так как V1 синтезируются только в поврежденных тканях), оказывает влияние на тонус сосудов, состояние эндотелия, препятствует формированию гипертрофии стенок сосудов и миокарда. Брадикинин оказывает выраженный вазодилатирующий и кардиопротективный эффект за счет высвобождения оксида азота II, эндотелий-релаксирующего фактора, простациклина. Эти свойства активно используются в терапевтической кардиологии при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), замедляющих разрушение брадикинина. Однако именно эти свойства брадикинина у пациентов с НАО и приводят к развитию симптомов заболевания, кроме того, развитие АО является побочным (в ряде случаев – жизнеугрожающим) эффектом у пациентов, получающих терапию иАПФ. При накоплении брадикинина возникает локальное

расширение сосудов, экстравазация жидкости из кровеносного русла, приводящие к развитию отека, способность брадикинина раздражать нервные окончания вызывает боль [3, 4].

У пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора (С1-ИНГ) накопление брадикинина происходит вследствие дефицита количества и/или функциональной активности данного фермента. Изначально С1-ИНГ был открыт при исследовании системы комплемента, однако позже стало очевидно: он играет не меньшее значение в работе калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути и фибринолитической системы (рис. 1, 2) [5]. В отсутствие С1-ИНГ происходит неконтролируемое превращение прекалликреина в калликреин (КК). Этот эффект усиливает активизация XII фактора свертывания крови (FXII)

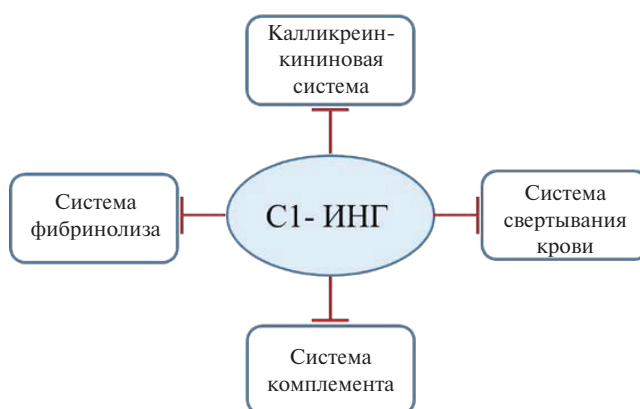


Рис. 1. С1-ингибитор – полифункциональный фермент

Адрес для корреспонденции

Манто Ирина Александровна
E-mail: irina.manto@yandex.ru

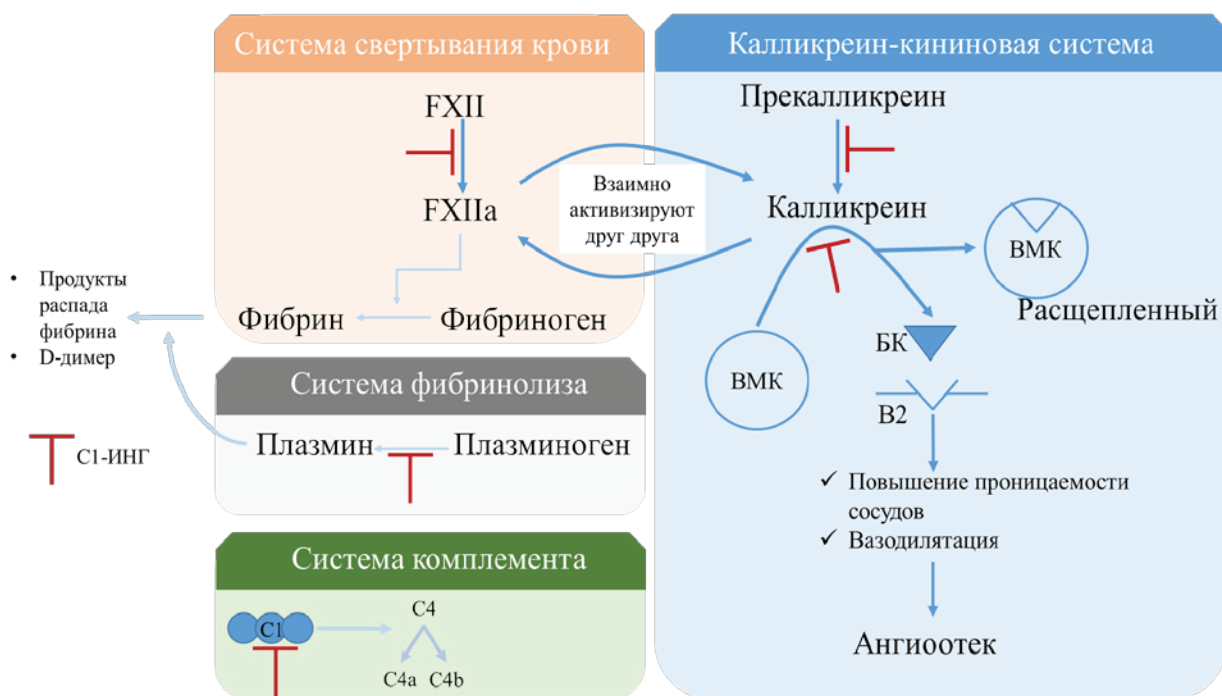


Рис. 2. Патогенез НАО

в результате запуска свертывания крови по внутреннему механизму (также в отсутствие С1-ИНГ). Более того, КК и активированный FXII взаимно индуцируют друг друга, умножая эффект от отсутствия С1-ИНГ. Под действием образовавшегося КК происходит расщепление высокомолекулярного кининогена (ВМК) с образованием брадикинина. Несмотря на активизацию процессов свертывания крови, у пациентов с НАО не отмечено повышенной склонности к тромбообразованию благодаря тому, что также активизирована и система фибринолиза. Однако ряд показателей работы этих систем при обследовании могут отличаться от нормальных (например, характерен повышенный уровень D-димера). С1-ИНГ регулирует работу классического пути активации системы комплемента путем контроля спонтанной аутоактивации С1-компонента. Хотя изменение работы системы комплемента в условиях отсутствия/недостаточной функциональной активности С1-ИНГ не играет роли в формировании отека, С4-компонент комплемента, который образуется в результате активации классического пути, является одним из маркеров НАО [6–8].

Причинами развития дефицита и/или снижения функциональной активности С1-ИНГ являются мутации в гене *SERPINC1*, кодирующем его синтез и функциональную активность. К настоящему времени известно более 450 различных мутаций, способных привести к развитию заболевания. Наследование заболевания в большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу, однако описаны единичные случаи аутосомно-рецес-

сивного наследования НАО. Примерно у 20–25% пациентов заболевание обусловлено вновь возникшей мутацией в гене *SERPINC1*, то есть семейный анамнез отсутствует [9, 10].

Есть и другие, еще более редкие формы НАО (без дефицита С1-ИНГ), которые не связаны с мутацией в гене *SERPINC1* [11], в данной статье они не будут рассмотрены.

Основными клиническими проявлениями НАО являются периферические отеки, абдоминальные атаки (обусловленные отеком стенки кишки) и отеки верхних дыхательных путей [12].

Периферические отеки – это наиболее частый симптом НАО. По нашим данным, от периферических отеков страдает 97% пациентов. Наиболее частая локализация – отеки верхних и нижних конечностей [12].

АО при НАО имеют ряд отличий от более распространенных АО, вызванных медиаторами тучных клеток, отсутствуют крапивница и кожный зуд, кожные покровы над отеком не изменены, отеки медленнее нарастают и медленнее регрессируют. Отеки сопровождаются ощущением напряженности кожи, а в особо тяжелых случаях – болью и жжением. В среднем отек при НАО сохраняется около 72 ч и более, в то время как АО, вызванные медиаторами тучных клеток, разрешаются в период от нескольких часов до 2 сут. Важной отличительной чертой брадикининовых отеков является торпидность к системным глюкокортикостероидам (сГКС), адреналину, антигистаминным препаратам [13–17].

Абдоминальные атаки – второй по распространенности симптом НАО (85% наших пациентов переносили хотя бы одну абдоминальную атаку). Клиническая картина может варьировать от легкого дискомфорта до клиники «острого живота». Нередко абдоминальные атаки сопровождаются выраженной слабостью и снижением артериального давления в связи с большим объемом выпота в брюшную полость под действием брадикинина. С помощью УЗИ и КТ органов брюшной полости можно выявить отек участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Клиника, имитирующая картину острого живота, в сочетании с выявлением признаков асцита приводит к множеству диагностических ошибок, следствием которых являются необоснованные хирургические вмешательства. Кроме того, существенно затрудняют диагностику изолированные абдоминальные атаки без периферических отеков [13, 17–19].

Отеки верхних дыхательных путей (отек гортани, отек языка, отек связочного аппарата и небной занавески) представляют собой наибольшую угрозу для жизни пациента. Отеки верхних дыхательных путей, по данным анамнеза, встречаются в 56% у наших пациентов. Клинически они проявляются нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором. Несмотря на медленное нарастание отека, время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо и может составлять от 20 мин до 14 ч [1, 11, 14, 20].

Учитывая важную роль в патогенезе АО при НАО системы свертывания крови по внутреннему механизму, важнейшим провоцирующим фактором развития атаки является механическое воздействие. Механическая травма (даже самая незначительная, например, давление от ремня или обуви) может привести к возникновению симптомов. Хирургические манипуляции и инвазивные вмешательства, в особенности на верхних отделах дыхательных путей и ЖКТ, способны спровоцировать развитие жизнеугрожающих отеков. Кроме того, в качестве триггеров могут выступать инфекционные заболевания, эмоциональные нагрузки (экзамены и другие стрессовые ситуации, распространенные в повседневной жизни), минимальные физические нагрузки, укусы насекомых, ряд продуктов питания (острое, пищевые добавки, алкоголь), перемена погоды, менструация. Также отеки провоцируются приемом ряда препаратов (эстрогенсодержащие препараты, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ-рецепторов). В некоторых случаях АО возникают спонтанно, без четких триггеров [1, 11, 13, 21].

Такое разнообразие провоцирующих факторов, способных привести к развитию атаки средней продолжительностью от 3 до 5 дней, нарушающей повседневную и социальную активность, катастрофически снижает качество жизни больных НАО.

«Золотым стандартом» диагностики является двукратное исследование уровня С1-ИНГ и его функциональной активности с интервалом не менее чем в 1 мес (см. таблицу). При НАО 1-го типа (85% пациентов) низкими являются как концентрация, так и функциональная активность С1-ИНГ. При НАО 2-го типа (15% случаев) концентрация С1-ИНГ остается в пределах нормальных значений, может быть даже повышенной, в то время как функциональная активность С1-ИНГ снижена (см. таблицу). В качестве дополнительного показателя может быть использовано снижение уровня С4-компонента, данный показатель не используется в качестве основного, так как может быть снижен при многих других заболеваниях [1, 2].

Таблица. Лабораторная диагностика наследственного ангиоотека

	НАО 1-го типа	НАО 2-го типа
Уровень С1-ингибитора	↓	N/↑
Функциональная активность С1-ингибитора	↓	
С4	↓	

При лечении пациентов с НАО используются 2 основные стратегии: купирование уже развившихся отеков и профилактика возникновения атак (долгосрочная и краткосрочная) [1, 11]. В данной статье внимание будет сфокусировано на долгосрочной профилактике.

Основная задача долгосрочной профилактики НАО – уменьшение частоты и интенсивности атак и минимизация влияния заболевания на жизнь пациента [1, 11]. Попытки разработать четкие клинические критерии, обуславливающие необходимость перевода пациента на данный вид терапии, предпринимались в течение длительного времени. Например, согласно данным критериям, кандидатами для начала долгосрочной профилактики являлись пациенты с как минимум одной тяжелой атакой в месяц или 5 днями потери работоспособности в месяц [22–25]. На сегодняшний день выделение отдельных критериев считается неоправданным, так как каждый пациент воспринимает свои симптомы очень субъективно. Решение о начале долгосрочной профилактики принимается на основании совокупности факторов, включающих частоту и силу симптомов, скорость развития отеков, доступность экстренной квалифицированной медицинской помощи, количество пропущенных дней учебы или работы. Важнейшую роль в выборе терапии играет влияние заболевания на повседневную и социальную активность пациента, наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии, немаловажное место отводится пожеланиям самого пациента [11, 26].

Рекомендации по лечению НАО имеют серьезные отличия в руководствах разных стран в связи с различными возможностями здравоохранения, доступности лекарственных препаратов и др. Тем не менее существует ряд общих правил, способных повысить эффективность терапии пациентов с НАО [11, 27, 28]:

1. Терапия подбирается индивидуально в зависимости от особенностей течения заболевания, наличия противопоказаний, наличия технических возможностей для получения той или иной терапевтической опции.

2. Оценка необходимости долгосрочной профилактики, ее эффективности, коррекция дозы и интервалов введения должна проводиться на каждом визите, не реже 1 раза в год.

3. Успешная долгосрочная профилактика требует высокой степени приверженности терапии, поэтому необходимо принимать во внимание предпочтения пациента.

4. Все пациенты, вне зависимости от выбранной схемы ведения, должны быть обеспечены препаратами для купирования отеков, так как на сегодняшний день ни один из препаратов для долгосрочной профилактики отеков не может обеспечить абсолютное отсутствие жизнеугрожающих отеков.

5. Прием препаратов для долгосрочной профилактики не прерывается на время приема препаратов для краткосрочной профилактики и для купирования отеков.

6. Критерием эффективности терапии может быть только самочувствие пациента, никакие из биомаркеров не могут быть использованы в качестве показателей контроля.

7. Антигистаминные препараты и сГКС неэффективны и не могут быть использованы в качестве препаратов для долгосрочной профилактики отеков.

8. Необходим контроль сопутствующей патологии.

9. Запрещен прием эстрогенсодержащих препаратов, иАПФ, блокаторов АТ-рецепторов.

Первыми для долгосрочной профилактики НАО в 70-х годах XX века стали применяться аттенуированные андрогены и антифибринолитики. В 1979 г. был разработан первый препарат патогенетической терапии – концентрат ингибитора С1-эстеразы человека, полученный из крови здоровых доноров. Позже был разработан рекомбинантный ингибитор С1-эстеразы [29]. Несмотря на то что появление этих препаратов стало прорывом в фармакотерапии НАО, поиск новых терапевтических опций продолжился с акцентом на создание препаратов с более удобным путем и режимом введения: подкожным и пероральным. Кроме того, в последние годы все большее внимание уделяется прогестинам в качестве препаратов для долгосрочной профилактики НАО у молодых женщин [30–33]. Препараты, рекомендо-

ванные к использованию в качестве долгосрочной профилактики, представленные на российском рынке, включают в себя даназол (аттенуированные андрогены), транексамосую кислоту (ингибиторы фибринолиза) [1] и единственный патогенетический препарат – концентрат С1-ИНГ – Беринерт. Последний из перечисленных обладает лучшим профилем эффективности/безопасности [11].

В качестве препарата долгосрочной профилактики, доказавшего высокую эффективность и хороший уровень безопасности у пациенток с НАО детородного возраста, могут быть использованы препараты прогестинового ряда. На российском рынке имеется довольно широкий спектр прогестинов, различающихся по своей антигонадотропной и проандрогенной активности (диеногест, дезогестрел, левоноргестрел, линестрол), позволяющий индивидуализировать подход к терапии НАО [33, 34].

Аттенуированные андрогены применяются в качестве препаратов для долгосрочной профилактики с 1976 г. [25]. Накоплен большой опыт по их применению по результатам контролируемых исследований, наблюдательных исследований у пациентов с НАО [35, 36]. Несмотря на более чем 40-летний опыт использования аттенуированных андрогенов, механизм их действия до конца неясен. На основании имеющихся данных предполагается, что эти препараты способны стимулировать синтез С1-ИНГ в печени [22, 23]. В России доступен только даназол в форме выпуска в виде капсул по 200 мг. Даназол назначают в стартовой дозе 40–600 мг в сутки до полного исчезновения симптомов, а затем постепенно снижают дозу до минимальной необходимой для отсутствия клинических проявлений заболевания. Возможна альтернативная схема: начало терапии с небольшой дозы препарата с постепенным увеличением [25]. В любом случае необходимо выявить и применять наименьшую эффективную дозу, что позволяет снизить риск развития побочных эффектов (поражение печени, акне, себорея, гирсутизм, вирилизация, нарушения липидного обмена, избыточная масса тела и многие другие) [11]. В некоторых случаях минимизация дозы достигается использованием аттенуированных андрогенов в интермиттирующем режиме. У других пациентов, к сожалению, достичь полного терапевтического эффекта не всегда удается даже на максимальной суточной дозе препарата.

Перед началом приема андрогенов следует оценить наличие абсолютных противопоказаний, провести клиническое обследование, а также уточнить список препаратов, применяемых пациентом [23, 25]. Следует с осторожностью назначать аттенуированные андрогены вместе с другими препаратами, обладающими гепатотоксичными свойствами, в особенности со статинами. Катего-

рически запрещено назначение аттенуированных андрогенов вместе с симвастатином [23]. Даназол способен потенцировать эффект антикоагулянтов, повышать концентрацию карбамазепина, приводить к инсулинорезистентности, тем самым понижая эффективность противодиабетических препаратов [22, 23], повышать уровень токсичности для почек циклоспорина и такролимуса, повышая их уровень в плазме крови [23].

К абсолютным противопоказаниям к приему аттенуированных андрогенов относятся: рак молочных желез, нефротический синдром, выраженная печеночная недостаточность, карцинома простаты, тромбозы, порфирия. Даназол категорически запрещен для использования у беременных и кормящих женщин на весь период беременности и лактации, так как андрогены проникают и через плаценту, и в грудное молоко. К их побочным эффектам относятся маскулинизация плода женского пола, плацентарная недостаточность и задержка роста плода. Если пациентка с НАО, получающая в качестве базисной терапии даназол, планирует беременность, необходимо заранее подобрать другую стратегию долгосрочной профилактики [11, 23, 37]. Применение андрогенов у детей и подростков также ограничено ввиду большого количества побочных эффектов. У детей андрогены способствуют маскулинизации и развитию гипогонадизма у мальчиков и нерегулярному менструальному циклу у девочек. Возможно негативное влияние на поведение. Может отмечаться снижение итогового роста вследствие преждевременного закрытия эпифизарных зон роста. Однако в некоторых случаях, когда польза от приема препаратов превышает риск, возможно назначение андрогенов в дозе 2,5 мг/кг с последующей коррекцией терапии до минимальной эффективной дозы (максимальная однократная доза составляет 200 мг/сут). Применение андрогенов у детей требует еще более тщательного контроля безопасности [11, 23, 34, 38].

Антифибринолитики используются в качестве долгосрочной профилактики НАО также с 1970-х годов. В этом качестве они эффективны у небольшого числа пациентов. Предполагаемый механизм действия заключается в снижении потребления С1-ингибитора за счет ингибирования фибринолиза [22, 23]. Транексамовую кислоту назначают в стартовой дозе 4 г/сут (разделенной на 4 приема) с последующим снижением до минимальной необходимой суточной дозы [22, 23, 39]. Антифибринолитики могут быть использованы у детей, подростков и беременных женщин [34, 40]. Абсолютными противопоказаниями к назначению антифибринолитиков являются тромбозы и нарушения зрения и цветовосприятия. Основным неудобством, связанным с приемом антифибринолитиков, является кратность

приема 3–4 раза в день, в случае транексамовой кислоты доза может достигать 16 таблеток в сутки, что сказывается на приверженности к терапии. Кроме неудобного режима приема, существенно ограничивают использование антифибринолитиков частые сосудистые реакции – тошнота, слабость, головокружение – при невысокой эффективности. К более редким побочным эффектам относятся дисменорея, мышечные судороги, тромбозы. Учитывая возможное влияние антифибринолитиков на свертывающую систему крови, все пациенты, получающие антифибринолитики в качестве долгосрочной профилактики, должны пройти обследование на наличие противопоказаний к приему данной группы препаратов [22, 23, 39].

Во всем мире, на сегодняшний день препаратом первой линии для долгосрочной профилактики является концентрат ингибитора С1-эстеразы [11, 34, 41]. На территории России зарегистрирован единственный препарат ингибитора С1-эстеразы – Беринерт фирмы CSL Behring.

Значение дефицита С1-ИНГ в патогенезе развития НАО было определено в 1963 г. Donaldson и Evans [42], а в 1973 г. были предприняты первые попытки использования С1-ИНГ в лечебных целях [6, 43]. Через 6 лет после этого, в 1979 г., непастеризованный С1-ИНГ (производства фирмы Behring) получил лицензию на применение в Германии, а уже в 1985 г. в виде пастеризованного раствора препарат получил распространение на территории Европы [6, 44]. В 1989 г. описан первый случай применения Беринерта в качестве препарата для долгосрочной профилактики НАО [45]. С 2009 г. препарат присутствует на американском фармакологическом рынке [6, 44]; зарегистрирован в РФ с 2012 г. Таким образом, препарат успешно используется во всем мире для лечения НАО уже более 40 лет.

Беринерт выпускается в виде флаконов, содержащих препарат в виде лиофилизата, который после восстановления водой необходимо ввести медленно внутривенно. Флаконы с препаратом могут храниться при комнатной температуре, что облегчает его транспортировку в случае использования в качестве долгосрочной профилактики [6].

Несмотря на то, что все препараты плазмы крови обладают риском передачи трансмиссивных инфекций, высокотехнологичное производство концентрата ингибитора С1-эстеразы (препарата Беринерт) позволяет минимизировать возможность подобных осложнений [6]. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая передачи с препаратом ВИЧ, гепатитов В и С и парвовируса В19 [46]. Тем не менее пациентам рекомендуется вакцинация против вирусов гепатита В, а также скрининговое обследование на наличие гепатитов В и С, а также на ВИЧ [11].

С 2010 по 2014 г. в 37 клинических центрах Европы и США было проведено масштабное постмаркетинговое исследование препарата Беринерт (The Berinert Patient Registry). Одной из основных целей данного исследования была оценка безопасности использования препарата как при купировании отеков, так и для профилактики (краткосрочной или долгосрочной) в рутинной клинической практике. Были оценены как проспективные данные на протяжении 2010–2014 гг., так и ретроспективные данные до 2009 г. Препарат продемонстрировал свою высокую безопасность как в общей популяции пациентов [46], так и в отдельных группах: дети, подростки, беременные женщины, пожилые люди старше 65 лет [47–49]. Особое внимание было уделено риску развития тромбоемболии. Было зарегистрировано всего 2 случая тромбоемболии, и в обоих случаях — у пациентов с предрасполагающими факторами [46].

Международные согласительные документы по диагностике и лечению пациентов с НАО рекомендуют использование С1-ИНГ как препарата первой линии для долгосрочной профилактики пациентов с НАО [11]. Безопасность и эффективность долгосрочной профилактики концентратом С1-ИНГ подтверждена многочисленными описаниями клинических случаев и не-плацебо-контролируемыми исследованиями [6, 44, 45, 50]. Показаниями для введения препарата Беринерт, согласно инструкции, являются профилактика и купирование острых приступов НАО, решение о проведении долгосрочной профилактики концентратом С1-ИНГ может быть принято врачебной комиссией. Для достижения наилучшего эффекта препарат следует вводить внутривенно 2 раза в неделю, доза подбирается индивидуально [11]. Дозой-медианой может считаться 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю. Однако для достижения желаемого эффекта доза может быть адаптирована к индивидуальным потребностям пациента [44].

Таким образом, концентрат С1-ИНГ (Беринерт) продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении НАО, единственное, что лимитирует его в качестве опции для долгосрочной профилактики, — необходимость внутривенного введения. Проблема необходимости введения препарата Беринерт в условиях лечебно-профилактического учреждения при проведении долгосрочной профилактики может быть решена путем обучения пациента технике внутривенных инъекций. По данным имеющихся исследований, невозможность ввести препарат самостоятельно была зарегистрирована менее чем в 0,1% случаев. Наибольшие трудности, как правило, касались введения препарата для купирования отека, при введении его в качестве базисной терапии в домашних условиях пациенты трудностей не испытывали [46].

С другой стороны, потребность во внутривенном введении препарата 2 раза в неделю в течение длительного периода/пожизненно может приводить к ухудшению качества венозного доступа. Это послужило поводом для создания новой формы препарата для подкожного введения [51]. Два года назад в США был зарегистрирован первый препарат — концентрат ингибитора С1-эстеразы для самостоятельного подкожного введения [29]. Препарат представляет собой более концентрированную форму С1-ИНГ, при этом процесс его производства практически идентичен С1-ИНГ для внутривенного введения с тем отличием, что концентрация С1-ИНГ в препарате Беринерт составляет 50 МЕ/мл [52]. Препарат был одобрен для долгосрочной профилактики отеков у подростков и взрослых пациентов с НАО в дозе 40 и 60 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю [11]. Эффективность и высокий профиль безопасности продемонстрированы в международном проспективном, мультицентровом, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [29, 52, 53]. Появление первого препарата концентрата ингибитора С1-эстеразы человека для подкожного введения стало большим шагом вперед для фармакотерапии НАО, так как простота введения способствует повышению приверженности к терапии и качества жизни пациентов.

В качестве дополнительной опции для долгосрочной профилактики НАО у женщин могут быть использованы прогестины — синтетические аналоги прогестерона, применяемые в акушерстве и гинекологии с целью гормон-заместительной терапии, контрацепции, а также для лечения некоторых патологических состояний в гинекологии. Как и в случае антифибринолитиков и аттенуированных андрогенов, механизм действия прогестинов при НАО неизвестен, однако можно предположить, что эффект обеспечивают антигонадотропные, андрогенные и противоэстрогенные свойства. Прогестины могут быть назначены молодой женщине в случае, если она нуждается в активной контрацепции или ей необходим прием препаратов прогестеронового ряда в качестве лечения коморбидного гинекологического состояния. Назначение прогестинов возможно после консультации врача-гинеколога, с которым в дальнейшем планируется совместное ведение пациентки. Согласно имеющимся данным, прогестины оказывают положительный эффект на течение заболевания вплоть до полного отсутствия отеков без необходимости приема других препаратов более чем в 60% случаев (а при приеме более сильных прогестинов — более чем в 80% случаев) [33, 54]. Препаратами выбора являются прогестины в виде монопрепаратов (так как прием эстрогенсодержащих препаратов пациентам с НАО запрещен) [30–33].

С 1963 г. накоплен серьезный опыт по ведению больных с НАО. Основной проблемой по-прежнему остается низкая выявляемость и поздняя постановка диагноза, однако и после постановки верного диагноза остается еще немало сложных задач для врача и пациента. Очень важно добиться от пациента высокого уровня доверия и комплаентности, так как только в этом случае можно осуществить быстрый подбор эффективной стратегии по ведению пациента.

На сегодняшний день препаратом выбора для долгосрочной профилактики является концентрат С1-ингибитора (Беринерт) в связи с высоким уровнем эффективности и безопасности. Однако выбор терапии также должен быть основан на доступности лечения и технической возможности его проведения с учетом социальной активности пациента. Новые научные данные по причинам развития и патогенезу НАО позволят использовать новые терапевтические опции, что в будущем сделает лечение пациентов с НАО персонализированным.

Информация об источниках финансирования

Статья опубликована при поддержке SCL Behring.

Конфликт интересов

Авторы принимают участие в образовательных программах, клинических исследованиях, поддерживаемых компаниями CSL Behring, Takeda.

Участие авторов

- Написание статьи – И.А. Манто, Е.А. Латышева.
- Редактирование – Т.В. Латышева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Н.И. Ильиной и Р.М. Хаитова. ГЭОТАР-Медиа. 2009;461-482 [Allergologiya i immunologiya: nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. N.I. Ilinoj i R.M. Haitova. GENOTAR-Media. 2009;461-482 (In Russ.)].
2. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2018;379(4):352-362. DOI: 10.1056/NEJMoa1716995.
3. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Polish Arch Intern Med.* 2016;126(1-2):76-85. DOI: 10.20452/pamw.3273.
4. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy.* 2007;62(8):842-856. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x.
5. Davis A, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010;104(11):886-893. DOI: 10.1160/TH10-01-0073.
6. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy.* 2014;6(5):533-551. DOI: 10.2217/imt.14.33.
7. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513-525. DOI: 10.1016/j.iaac.2017.04.001.
8. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014;27(4):159-163. DOI: 10.1089/ped.2014.0425.
9. Germenis AE, Speletas M. The Genetics of Hereditary Angioedema the Iceberg Slowly Emerges. *J Angioedema.* 2016;2(1):8-17.
10. Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):170-182. DOI: 10.1007/s12016-016-8543-x.
11. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575-1596. DOI: 10.1111/all.13384.
12. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioedeme, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German S. *Allergo J Int.* 2019;28(1):16-29. DOI: 10.1007/s40629-018-0088-5.
13. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333-347; quiz follow 347.
14. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА. Оказание неотложной медицинской помощи пациентам с ангиоотеками, индуцированными брадикинином. *Медицинский алфавит.* 2017;5:33-39 [Latysheva TV, Latysheva EA, Martynova IA. Okazanie neotlozhnoj medicinskoj pomoshchi pacientam s angiootekami, inducirovannymi bradikininom. *Medicinskij alfavit.* 2017;5:33-39 (In Russ.)].
15. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(4):212-221. DOI: 10.18176/jiaci.0087.
16. Maia LSM, Moreno AS, Ferriani MPL et al. Genotype-phenotype correlations in Brazilian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(5):1013-1016. DOI: 10.1111/all.13699.
17. Bork K, Murat EA, Tilo B et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioedeme, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), Ge. 2019:16-29. DOI: 10.1007/s40629-018-0088-5.
18. Borum ML, Ali MA. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;20(7):435-445. DOI: 10.2147/CEG.S50465.
19. Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):71. DOI: 10.1186/1471-230X-14-71.
20. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692-697. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.055.
21. Zotter Z, Csuka D, Szabó E et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency.

- Orphanet J Rare Dis. 2014;9(1):44. DOI: 10.1186/1750-1172-9-44.
22. Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2010;8(9):663-672. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07450.x.
 23. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):422-441.
 24. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):629-637. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.06.043.
 25. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(2):99-107. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x.
 26. Craig T, Busse P, Gower RG et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018;121(6):673-679. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.025.
 27. Henry Li H, Riedl M, Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):207-218. DOI: 10.1007/s12016-018-8684-1.
 28. Greve J, Strassen U, Gorczyza M et al. Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14(3):266-275. DOI: 10.1111/ddg.12856.
 29. Li HH, Mycroft S, Christiansen S et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(5):365-370. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4164.
 30. Maitrot-Mantelet L, Agopian A, Gompel A. Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010;3(3):441-447. DOI: 10.1515/HMBCI.2010.062.
 31. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O. Traitements des angioedèmes héréditaires: Recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014^{de} Bordeaux). In *French Press Medicale*. 2015;44(5):526-532. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.01.005.
 32. Longhurst HJ. Hereditary and other orphan angioedemas: A new prophylactic option at last? *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):380-382. DOI: 10.1111/cea.12088.
 33. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):475-482. DOI: 10.1111/cea.12055.
 34. Caballero T, Farkas H, Bouillet L et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):308-320. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.11.025.
 35. 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;100(2):153-161. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3.
 36. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S19-22.
 37. Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Research*. 2017;6(0):1205. DOI: 10.12688/f1000research.11320.1.
 38. Bouillet L, Gompel A. Hereditary Angioedema in Women. Specific Challenges. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(4):505-511. DOI: 10.1016/j.iac.2013.07.006.
 39. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):24. DOI: 10.1186/1710-1492-6-24.
 40. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(2):300-313. DOI: 10.1111/all.13001.
 41. Frank MM, Zuraw B, Banerji A et al. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160575. DOI: 10.1542/peds.2016-0575.
 42. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in Hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med*. 1963;35:37-44. DOI: 10.1016/0002-9343(63)90162-1.
 43. Brackertz D, Kueppers F. Hereditary angioneurotic oedema. *Lancet (London, England)*. 1973;2(7830):680. DOI: 10.1016/s0140-6736(73)92519-1.
 44. Craig T, Shapiro R, Vegh A et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8(1):13-19. DOI: 10.2500/ar.2017.8.0192.
 45. Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(3):677-682. DOI: 10.1016/0091-6749(89)90082-1.
 46. Riedl MA, Bygum A, Lumry W et al. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):963-971. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.04.018.
 47. Busse P, Baker J, Martinez-Saguer I et al. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1142-1145. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.033.
 48. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(3):216-221. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4038.
 49. Bygum A, Martinez-Saguer I, Bas M et al. Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults ≥ 65 Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert[®] (C1-INH) Registry. *Drugs and Aging*. 2016;33(11):819-827. DOI: 10.1007/s40266-016-0403-0.
 50. Bork K, Hardt J. Hereditary Angioedema: Long-Term Treatment with One or More Injections of C1 Inhibitor Concentrate per Week. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(1):81-88. DOI: 10.1159/000319213.
 51. Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcuta-

- neous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion*. 2014;54(6):1552-1561. DOI: 10.1111/trf.12501.
52. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*. 2015;70(10):1319-1328. DOI: 10.1111/all.12658.
53. Longhurst H, Cicardi M, Craig T et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-1140. DOI: 10.1056/NEJMoa1613627.
54. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):484.e1-484.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.04.034.

Статья поступила 02.09.2019 г., принята к печати 11.09.2019 г.
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

Информационная страница

Латышева Т.В., доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением иммунопатологии взрослых клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Латышева Е.А., кандидат медицинских наук, с.н.с. отделения иммунопатологии взрослых клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Манто И.А. н.с. отделения иммунопатологии взрослых клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

LONG-TERM PROPHYLAXIS IN HAE PATIENTS

Latysheva T.V., Latysheva E.A., Manto I.A.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Key words: hereditary angioedema, HAE, long-term prophylaxis, C1-inhibitor, Berinert, danazol, angioedema, bradykinin

Hereditary angioedema (HAE) due to of C1-inhibitor deficiency is a rare disease, which causes a strong physical and psychological impact on patients' lives. HAE affects daily life, career opportunities, and social activity. In addition, fear of the edema development, as well as the associated with it pain and risk of death leads to depressive disorders specific for chronic (especially life-threatening) diseases. The emergence of modern pathogenetic drugs can minimize the effect of HAE and improve the patients' quality of life. There are three different therapeutic strategies that are used for HAE treatment: long-term prophylaxis, short-term and on-demand therapy for acute attacks. This article focuses on long-term prophylaxis.