

DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.006

Особенности диагностики и клинических подходов к ведению пациентов с наследственными ангиоотеками без дефицита ингибитора С1-эстеразы. Анализ клинической ситуации

Д.С. Фомина^{1,2}, Е.Н. Бобрикова¹, С.А. Сердотецкова¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы; Российская Федерация, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Российская Федерация, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ. В статье рассмотрены клинические, биохимические и генетические особенности состояний, известных как наследственный ангионевротический отек с нормальным (количественно и функционально) ингибитором С1-эстеразы компонента комплемента (С1-ИНГ). Обсуждение включает патогенез, диагностику и ведение пациентов с третьим типом наследственного ангиоотека (НАО). Поэтапно проанализированы материалы немногочисленных научных источников по пациентам с НАО без дефицита ингибитора С1-ИНГ и приведен собственный опыт ведения пациенток фертильного возраста с подтвержденной мутацией, ассоциированной с недостаточностью фактора XII (Хагемана). В статье освещается современное состояние вопроса об алгоритме первичной диагностики и дифференциального диагноза НАО без дефицита С1-ИНГ на основе международных и отечественных данных. Сделано предположение, что новое понимание патогенеза и лечения пациентов с НАО без дефицита С1-ИНГ носит обнадеживающий характер и становится доступным для широкой медицинской общественности.

Ключевые слова: наследственные ангиоотеки, наследственный ангиоотек без дефицита ингибитора С1-эстеразы, дифференциальный диагноз, первичная диагностика, ингибитор С1-эстеразы, генетическое обследование

Для цитирования: Д.С. Фомина, Е.Н. Бобрикова, С.А. Сердотецкова. Особенности диагностики и клинических подходов к ведению пациентов с наследственными ангиоотеками без дефицита ингибитора С1-эстеразы. Анализ клинической ситуации. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(1):58-65. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.006

Features of diagnostics and clinical approaches to case management of patients with hereditary angioedema without C1 esterase inhibitor deficiency. Analysis of the clinical case

D.S. Fomina^{1,2}, E.N. Bobrikova¹, S.A. Serdotetskova¹

¹ «Clinical State Hospital № 52»; 3, Pehotnaya str., 123182, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8–2, Trubetskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation

ABSTRACT. This article describes the clinical, biochemical and genetic features of hereditary angioedema (HAE) with normal level and functional activity of C1 esterase inhibitor. The discussion includes pathogenesis, diagnostics and case management of patients with hereditary angioedema without C1 esterase inhibitor deficiency. The materials of few scientific sources about patients with HAE without C1 esterase inhibitor deficiency in stages and our own clinical case (the female

Для корреспонденции

Сердотецкова Софья Александровна,
врач аллерголог-иммунолог КДО Центра аллергологии и иммунологии ГКБ № 52.
E-mail: darklynx813@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5083-6637

For correspondence

Sofia Serdotetskova, MD, allergist-immunologist of the consulting-diagnostic department of the Allergy and Immunology center of Clinical City Hospital № 52.
E-mail: darklynx813@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5083-6637

Статья поступила 12.12.2019 г.

Принята к печати 11.02.2020 г.

Рекомендована к публикации
Е.А. Латышевой

patient of fertile age with a confirmed mutation associated with factor XII (Hageman) deficiency) was given. The article describes the current state of the issue of the algorithm of primary diagnostics and differential diagnostics of HAE without C1 esterase inhibitor deficiency based on international and Russian data. It has been suggested that the new understanding of pathogenesis and treatment of patients with HAE without C1 esterase inhibitor deficiency is encouraging and becoming accessible to the medical society.

Keywords: hereditary angioedema, hereditary angioedema without C1 esterase inhibitor deficiency, differential diagnostics, primary diagnostics, C1 esterase inhibitor, genetic analysis

For citation: D.S. Fomina, E.N. Bobrikova, S.A. Serdotetskova. Features of diagnostics and clinical approaches to case management of patients with hereditary angioedema without C1 esterase inhibitor deficiency. Analysis of the clinical case. Russian Journal of Allergy. 2020;17(1): 58-65. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.006

В повседневной клинической практике нередко встречаются пациенты с жалобами на возникновение ангиоотечков (АО) различной локализации. В большинстве случаев они сопровождаются уртикарными высыпаниями, зудом и другими полиморфными кожными проявлениями. Изолированные АО встречаются крайне редко, примерно в 10% случаев от общего числа всех АО, и согласно позиции современных согласительных документов, классифицируются как наследственные и приобретенные варианты заболевания. Знание современных подходов к диагностике, классификации и алгоритмов оказания помощи этой редкой категории пациентов актуально для врачей практически любой специальности.

Изолированные ангиоотеки — группа заболеваний, возникающих вследствие реакции сосудов кожи и слизистых оболочек на действие ряда медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина), в результате чего повышается проницаемость сосудистой стенки, и происходит переход плазмы крови в окружающие ткани. АО — это преходящий подкожный или подслизистый отек, не образующий ямок при надавливании, в отличие от интерстициального отека, который характеризуется стойкой ямкой в результате давления [1].

Известно, что наиболее распространены и изучены АО с опосредованным гистамином патогенезом. В этих условиях настороженность медицинских специалистов опосредованным брадикинином формам АО крайне необходима. Брадикининовые АО в большинстве случаев не отвечают или имеют неполный эффект на то же лечение, что и опосредованные гистамином ангионевротические отеки, и могут быть вызваны многими причинами. В настоящий момент принято выделять две большие группы АО, индуцируемых брадикинином: приобретенные ангиоотеки (ПАО) и три типа наследственных ангиоотечков (НАО). ПАО могут возникать вследствие побочных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также на фоне аутоиммунных процессов, гемобластозов, солидных опухолей, а

также без определенных причин (идиопатические формы).

НАО относится к редким (орфанным) заболеваниям и принадлежат к группе первичных иммунодефицитов. Данная патология составляет не более 2% от всех случаев АО, выявляется в общей популяции с частотой 1:10 000 — 1:50 000, вне зависимости от пола и расы. В настоящий момент в мировом медицинском сообществе и в Российской Федерации активно применяются просветительские и практические меры с целью преодоления проблем поздней диагностики НАО (сейчас в мировой практике НАО диагностируется лишь через 8–13 лет после возникновения первых симптомов заболевания) [2]. Опубликованы и регулярно обновляются основополагающие согласительные документы, а именно «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с НАО» [3], а также международные согласительные документы [4]. В России НАО вошли в льготный перечень орфанных заболеваний, для клиницистов стали доступны современные лабораторные, терапевтические и профилактические методы, постепенно входит в рутинную практику генетический скрининг. В литературе хорошо описаны и постоянно совершенствуются основные алгоритмы диагностики и терапии НАО I и II типов.

Наименее изученным и трудным для диагностики и лечения остается НАО без дефицита ингибитора C1-эстеразы (C1-ИНГ). Клинически он идентичен первому и второму типу. Однако скрининговые методы диагностики НАО I и II типов (определение C4 компонента комплемента в сыворотке крови, а также определение количественного уровня и функциональной активности C1-ИНГ) не являются клинически значимыми, при НАО без дефицита C1-ИНГ эти лабораторные показатели практически всегда остаются в пределах нормы. Поэтому при диагностике данной патологии необходимы тщательный сбор анамнеза и генетическое обследование.

Ценность информации по каждому доказанному случаю НАО без дефицита C1-ИНГ велика, поэтому в данной статье поэтапно проанализированы мате-

риалы немногочисленных научных источников по пациентам с НАО без дефицита С1-ИНГ и приведен собственный опыт наблюдения пациенток фертильного возраста с подтвержденной мутацией, приводящей к недостаточности фактора XII (Хагемана).

В 2000 г. немецкие ученые из Майнцского университета имени Иоганна Гутенберга под руководством профессора Конрада Борка впервые описали клинический фенотип НАО, не ассоциированный с дефицитом или функциональным дефектом С1-ИНГ, он был назван НАО III типа (в настоящий момент применяется термин «НАО без дефицита С1-ИНГ») [5]. Первые случаи НАО III типа были описаны еще в 1985 г. (7 женщин из одной семьи) [6]. В 1999 г. в немецком городе Майнц были обследованы 10 семей, в ходе обследования диагноз НАО III был подтвержден 36 женщинам.

К 2000 г. уже было известно, что НАО I и II типов являются заболеваниями с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванными количественными или качественными генетически детерминированными дефектами генов, кодирующих синтез С1-ИНГ. Проявления НАО I и II типов описаны как периодически возникающие отеки мягких тканей, дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. НАО I типа встречается в 85% случаев от всей популяции НАО. При данном типе НАО отмечается дефицит С1-ИНГ, обусловленный мутацией в гене *SERPINC1*. При этом уровень С1-ИНГ может варьироваться от неопределяемого до менее 30% от нормального. НАО II типа встречается значительно реже — в 15% случаев. При данном типе уровень С1-ИНГ в крови в пределах нормы или повышен, отмечается лишь снижение функциональной активности С1-ИНГ. Все три типа НАО имеют сходные клинические проявления.

При НАО без дефицита С1-ИНГ определяется нормальный уровень этого ингибитора на фоне неизменной функциональной активности. Первые отеки могут возникать в возрасте от 1 года до 65 лет, однако пик заболеваемости наблюдается в первые десятилетия жизни, преимущественно в возрасте от 16 до 20 лет [7]. Примечательно, что страдают данным заболеванием преимущественно женщины, доказана связь появления симптомов НАО без дефицита С1-ИНГ с высоким уровнем эстрогенов в крови; характерны обострения или дебют АО во время беременности, при применении оральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. В клинической картине чаще преобладают кожные симптомы (отеки мягких тканей лица, верхних и нижних конечностей, области гениталий), абдоминальные атаки встречаются несколько чаще (в 40% случаев), а отеки языка реже (в 20% случаев), чем у пациентов с другими типами НАО. Частота возникновения отеков у группы пациентов с НАО

без дефицита С1-ИНГ типа ниже, чем у пациентов с НАО других типов [8].

Как и в случае с «классическими» НАО I и II типов, исследователи сосредоточились на поиске мутаций, обуславливающих возникновение НАО без дефицита С1-ИНГ. На первом этапе (в 2001 г.) на базе двух больших центров в Берлине было инициировано микросателлитное исследование по определению полного генома в четырех наиболее крупных семьях из десяти семей, у членов которых был установлен НАО без дефицита С1-ИНГ [9]. Значимых результатов получено не было.

После этого ученые сосредоточились на генах-кандидатах. Рабочая гипотеза заключалась в активации кинин-образующего каскада. В результате в период с 2006 по 2013 г. были подтверждены четыре основные мутации в гене, кодирующем XII фактор свертывания крови (FXII, ген *F12*). Эти мутации также наследовались по аутосомно-доминантному типу: ар. Thr 309 Arg миссенс-мутация (у 2 из 23 семей); огромная делеция (с.971_1018+24del 72) в 9-м экзоне и 9-м интроне гена *F12* (у 2 из 23 семей); ар. Thr309Lys миссенс-мутация (у 19 из 23 обследуемых семей), впервые определенная в семье итальянского происхождения с эстрогензависимым АО (члены семьи проживали в Канаде и в Италии). Важно отметить, что больные и бессимптомные носители, жившие в Канаде, имели полиморфизмы в генах ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и аминопептидазы П (АПП), связанные с более низкими уровнями этих циркулирующих ферментов и ответственные за деградацию брадикинина и его активных метаболитов. Наконец, в 2013 г. была обнаружена новая мутация гена *F12*, дупликация 18 пар оснований (с.892_909dup) у 37-летней женщины с рецидивирующим АО и нормальным уровнем С1-ИНГ. Мутация находилась в той же области фактора XII, что и три мутации, описанные ранее в случаях наследственного АО с нормальной функцией С1-ИНГ. Этот факт мог свидетельствовать о важной роли пролин-богатой зоны белка фактора XII в формировании АО [9].

Во всех семьях, кроме одной, определенные мутации в гене *F12* встречались у двух и более родственников, что позволяло говорить о возникновении спонтанных мутаций *de novo*. Дополнительные семейства с НАО и нормальным уровнем С1-ИНГ были идентифицированы как несущие мутацию Thr309Lys, в то время как другие мутации фактора XII были описаны в разных родословных. Все мутации *F12* относились к «стабильным» генам с ограниченным числом мутаций (40), известных на тот период. Все это с большой вероятностью свидетельствовало о том, что мутации гена *F12* влияют каким-то образом на причины НАО без дефицита С1-ИНГ [10].

Однако выяснилось, что данные мутации встречаются лишь у 24,5% пациентов, страдающих ан-

гиоотеками с нормальным уровнем C1-эстеразы. Патогенез оставшихся 76,5% не был ясен. В консенсусном отчете было предложено НАО с нормальным содержанием C1-ИНГ разделить на два подтипа: мутации фактора XII (НАО-FXII) и неизвестные причины (НАО-U). Одновременно было отмечено, что, хотя роль брадикинина недостаточно изучена при НАО с нормальным C1-ИНГ, препараты, ингибирующие образование брадикинина, эффективны при появлении отеков данной группы [11].

В 2015 г. были представлены результаты масштабного клинико-генетического исследования, в котором авторы поставили цель оценить различия передачи, наследования, клинических признаков и лабораторных показателей между пациентами с НАО-FXII и НАО-U (от *англ.* unknown – неизвестный). В исследовании участвовали шестьдесят девять пациентов с НАО-FXII из 23 неродственных семей и 196 пациентов с НАО-U из 65 неродственных семей.

К сожалению авторов, это исследование имело ограничения. В первую очередь основной генетический дефект НАО-U пока неизвестен. Следовательно, нельзя исключать, что НАО-U представляет собой ряд различных генотипов с разными мутациями и патогенезом. Если диагноз НАО-FXII может быть подтвержден определением мутации в гене *F12* [11, 12], то в настоящее время это невозможно для спорадических пациентов с НАО-U, потому что основной генетический дефект неизвестен и бессимптомных носителей мутаций в этих семьях невозможно выявить. Помимо наличия или отсутствия мутации гена *F12* НАО-FXII и НАО-U имеют как сходные, так и разные характеристики. Обе эти группы НАО наследуются по аутосомно-доминантному типу с признаками неполной пенетрантности, представлены в основном женщинами и в значительно меньшей степени мужчинами. С другой стороны, НАО-FXII и НАО-U различаются по разным критериям, включая распространенность, распределение по полу, возрасту, клиническим проявлениям, локализации отеков, по степени влияния эстрогенов на тяжесть АО. В исследовании [13] соотношение мужчин и женщин составляло 1:68 в НАО-FXII и 1:6,3 в НАО-U. Соотношение наследований мутации по материнской или отцовской линии было 35:14 для НАО-FXII и 109:12 для НАО-U. Средний возраст в дебюте клинических симптомов составлял 20,3 года у пациентов с НАО-FXII и 29,6 года у пациентов с НАО-U. Частота асфиксии, обусловленной АО, была идентична у НАО-FXII и НАО-U. Прием гормональных контрацептивов или беременность оказывали значительно большее влияние на течение НАО-FXII, чем на течение НАО-U. Слегка сниженная активность C1-ИНГ и концентрация C4 встречались чаще у пациентов с НАО-FXII, чем с НАО-U. Анализ активности факторов FXI и FXII, ингибитор активатора плазминогена I и АЧТВ были без суще-

ственных различий между группами больных. Не было обнаружено различий при определении белка C1-ИНГ, C1q, альфа2-макроглобулина, антитромбина III и АПФ. В семьях с НАО-FXII число девочек с мутациями *F12* значительно увеличивалось, а у потомства мужского пола частота встречаемости снижалась [11]. Обобщая вышесказанное, можно утверждать, что НАО-FXII и НАО-U различаются по гендерному распределению, генетике, клиническим симптомам и степени влияния эстрогенов.

Фенотип НАО без дефицита C1-ИНГ встречается реже, чем наследственные отеки первого и второго типа. Подтвердить, но не опровергнуть диагноз НАО без дефицита C1-ИНГ можно при первичном генетическом исследовании, при этом доля случаев, не подтвержденных мутациями, по-видимому, снижается. Для пациентов с НАО без дефицита C1-ИНГ характерны мутации в гене *F12*, часть мутации наследственно закреплена, крайне редко регистрируются мутации *de novo*.

В международной и российской клинической практике в настоящий момент нет разработанных и утвержденных стандартов терапии для пациентов с НАО без дефицита C1-ИНГ. Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных с НАО в индивидуальный план ведения пациентов с НАО без дефицита C1-ИНГ предлагается включать поддержку проходимости дыхательных путей, объема циркулирующей крови (симптоматическая терапия) и отмену приема эстрогенов [3].

Современные взгляды на ведение этой категории пациентов будут рассмотрены после **описания клинической ситуации** из собственного опыта авторов данной статьи.

К аллергологу-иммунологу амбулаторно обратилась пациентка 32 лет с жалобами на периодически возникающие АО в области мягких тканей лица, верхних и нижних конечностей, половых органов (рис. 1, 2). Симптомы беспокоили пациентку с 2001 г., с возраста 14 лет. Отеки возникали как без видимой причины, так и на фоне локального давления, ушибов, например, при ношении узкого белья, в местах давления ремнем тяжелой сумки, при занятиях спортом. Отеки были плотными по консистенции, сопровождалась покалыванием и ощущением распирания, что трактовалось пациенткой как наличие зуда; кожа над отеком была незначительно гиперемирована. Перед возникновением отека пациентка отмечала ауру в виде гиперестезии кожи, чувства покалывания в месте будущего отека. Явления отека нарастали в течение 10–12 ч, купировались от 3 до 5 сут в зависимости от выраженности отека. Пациентка неоднократно отмечала возникновение ангиотека в области языка, затруднение дыхания, глотания. При возникновении жизнеугрожающих симптомов больная вызывала скорую

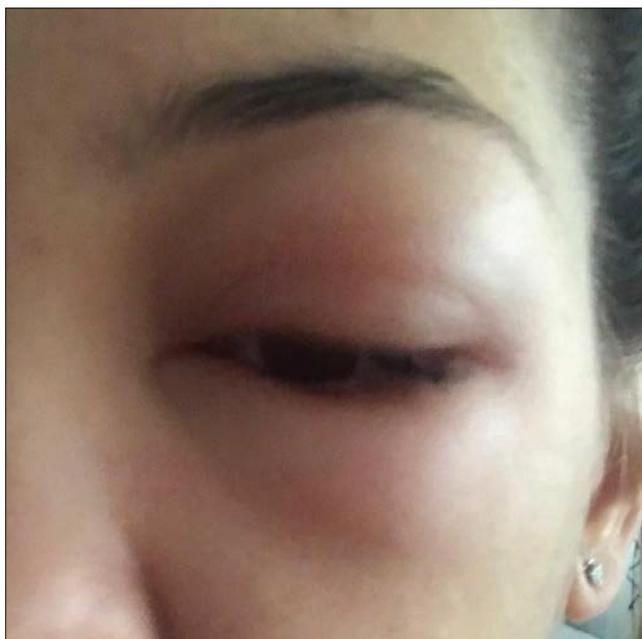


Рис. 1. Пояснения – в тексте



Рис. 1. Пояснения – в тексте

медицинскую помощь, на догоспитальном этапе парентерально вводились высокие дозы системных глюкокортикоидов, антигистаминные препараты первого поколения, со слов пациентки, с положительным лечебным эффектом. От дальнейшей госпитализации пациентка отказывалась. Случаев отека гортани, глотки в медицинской документации

не зафиксировано. При возникновении отеков в области мягких тканей лица, конечностей, половых органов пациентка самостоятельно принимала антигистаминные препараты, использовала гидрокортизоновую мазь местно. Со слов пациентки, данная терапия имела положительный эффект в виде купирования ощущения распирания, однако явления отеков все равно сохранялись в течение нескольких суток.

Ранее пациентка неоднократно обращалась за амбулаторной помощью к различным специалистам, включая аллерголога, было проведено аллергологическое обследование. Бытовой, эпидермальной, пылевой, пищевой сенсибилизации не выявлено. Больной была назначена базисная терапия антигистаминными препаратами II поколения, на фоне которой ангиоотеки рецидивировали с той же частотой. Со слов женщины, в 2017 г. она в течение полугода принимала трехфазные оральные контрацептивы. На фоне данной терапии ухудшения состояния и учащения появления отеков пациентка не отмечала. В настоящий момент ангиоотеки возникают с частотой 1–2 раза в месяц с преимущественной локализацией в области мягких тканей лица, верхних и нижних конечностей.

Со слов больной, она не страдает никакими хроническими заболеваниями. Менструации с 14 лет, регулярные, безболезненные. Беременностей не было. Из операций пациентка перенесла лишь артроскопию коленного сустава по поводу спортивной травмы, без осложнений. Пациентка отрицала наличие у себя непереносимости каких-либо лекарственных препаратов. Наследственный анамнез не отягощен: у матери явлений рецидивирующих ангиоотечек не наблюдалось, родственники не умирали в раннем возрасте от инфекционных заболеваний. У сестры пациентки периодические возникали фиксированные отеки правой голени, сохраняющиеся в течение недели, что ранее расценивалось как явления лимфостаза.

На первом этапе диагностики проведено общеклиническое обследование и определены уровни С3, С4 компонентов комплемента в сыворотке крови. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови не имели каких-либо клинически-значимых изменений. СРБ, АСЛО, гормоны щитовидной железы оставались в пределах нормы, были выявлены антитела класса IgG к *Helicobacter pylori*. По данным ЭГДС был диагностирован: поверхностный гастрит, эндоскопические признаки печеночной гастропатии, по данным УЗИ печени – эхо-картина незначительной гепатомегалии, диффузных изменений поджелудочной железы, дискинезии желчевыводящих путей; по данным УЗИ почек – признаки нефроптоза обеих почек, признаки мочекишечного диатеза почек. С3 компонент комплемента – в пределах нормы, С4 компонент комплемента – в пределах нормы.

На втором этапе обследования пациентка была направлена на дополнительное лабораторное обследование: определение количественного уровня и функциональной активности С1-ИНГ в крови на высоте отека для исключения дефицита в период активных клинических проявлений. Количественный показатель составил 0,278 г/л (норма: 0,21–0,43 г/л), а функциональный – 91% (норма: 70–130%). Генетическое обследование проводилось в ФГБУ «Медико-генетический научный центр», в результате прямого секвенирования по Сенгеру всех экзонов (1–14) и области интрон-экзонных соединений гена *F12* обнаружен рецессивный патогенный вариант с.1681-1G>A(IVS13-1G>A) в гетерозиготном состоянии, который в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии с другой рецессивной мутацией в гене *F12* приводит к недостаточности фактора XII Хагемана (болезни Хагемана).

На основании жалоб пациентки, данных анамнеза, данных клинического обследования, а также на основании генетического исследования пациентке был впервые установлен диагноз: первичный иммунодефицит: наследственный ангионевротический отек без дефицита ингибитора С1-эстеразы. Мутация в области интрон-экзонных соединений гена *F12*, рецессивный патогенный вариант с.1681-1G>A(IVS13-1G>A) в гетерозиготном состоянии.

У родной сестры пациентки найдена идентичная мутация в гене *F12*.

С апреля 2019 г. в качестве базисной терапии пациентке эмпирически была назначена транексамовая кислота в дозе 2 г в сутки под контролем коагулограммы. На фоне приема данной терапии явления АО не беспокоили в течение месяца. Однако пациентка самостоятельно отменила прием данного препарата. На четвертый день после отмены транексамовой кислоты пациентка отметила возникновение асимметричного АО правой параорбитальной области (рис. 3), предплечий обеих рук, после чего обратилась за амбулаторной помощью в профильный центр аллергологии и иммунологии. После осмотра лечащим врачом было принято решение о госпитализации пациентки в связи с развитием АО с жизнеугрожающей локализацией (область «голова-шея»). В условиях профильного стационара пациентке был введен икатибант 3,0 п/к двукратно



Рис. 1. Пояснения – в тексте

с 6-часовым интервалом – без эффекта, следующим этапом С1-ИНГ человека в дозе 1000 Ед с неполным положительным эффектом в виде уменьшения отека в объеме. Со слов пациентки, после введения С1-ИНГ человека ангиоотек купировался быстрее (в течение суток), чем без применения данного препарата (в течение 3–4 сут). Также с пациенткой была проведена беседа о необходимости регулярного приема препаратов для базисной терапии. В настоящее время в качестве препарата для долгосрочной профилактики пациентка продолжает принимать транексамовую кислоту в дозе 2 г в сутки, на этом фоне явления АО не беспокоят.

В данной клинической ситуации с момента дебюта отеков до постановки диагноза прошло не менее 18 лет. Первые симптомы проявились на фоне пубертатного периода, когда уровень эстрогенов колеблется в широких пределах. Субъективные ощущения пациентки относительно положительного влияния антигистаминных препаратов и системных глюкокортикоидов на приступы АО затрудняли диагностику НАО, не говоря о том, что информация о третьем типе НАО носила разрозненный, единичный, весьма неконкретный характер. Кроме того, проведение генетического обследования было ограничено по многим причинам. В данном случае диагноз НАО-ФХП был подтвержден, и встал вопрос планирования лечения и профилактики.

В последние десятилетия ведение пациентов с НАО всех типов оптимизируется благодаря лучшему пониманию патогенеза заболеваний и увеличению доступности одобренных методов лечения, включая самопомощь на дому. Общие принципы следующие: семья больного с установленным диагнозом НАО должна быть обследована на наличие специфических мутаций и информирована о наследственном характере заболевания; всем пациентам рекомендуется иметь при себе информацию, объясняющую характер заболевания в случае острого приступа. Кроме того, все пациенты должны иметь планы последующих визитов, действий во время атак АО, включая доступ к неотложной терапии по требованию [3, 4].

Оптимальное лечение НАО без дефицита С1-ИНГ еще предстоит определить. Сейчас ясно, что следует избегать двух разных классов лекарств, которые способствуют накоплению брадикинина. Экзогенные эстрогены (пероральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия) обладают множественными эффектами, способствующими накоплению брадикинина, и связаны с клиническими обострениями, как обусловленными эстрогенами [14], так и возникающих при классических формах НАО [3, 4]. Ингибиторы АПФ также могут замедлять разрушение брадикинина, способствуя его накоплению. Прием данных групп препаратов связан с обострением АО как при классических формах НАО (I и II типов), так и при НАО с нормаль-

ным уровнем С1-ИНГ. Описан случай ухудшения НАО-ФХП при применении блокатора рецепторов ангиотензина II (лозартана); механизм этого эффекта неясен [14]. Представляется целесообразным избегать назначения блокаторов рецепторов ангиотензина у пациентов с НАО без дефицита С1-ИНГ.

Наиболее полно возможности терапии пациентов с мутацией в гене *F12* были недавно представлены основной исследовательско-аналитической группой ученых во главе с профессором Bork [15]:

– **С1-ингибитор эстераз** – у пациентов с ангиоотеками в области лица и абдоминальными атаками эффективность С1-ИНГ (Беринерт) зависит от индивидуальных особенностей пациента. В большинстве случаев назначение С1-ИНГ доказало свою эффективность, однако степень выраженности положительного ответа на терапию может быть различной (в отличие от пациентов с классическими фенотипами НАО);

– **прогестины** – их эффективность после отмены эстрогенсодержащих препаратов доказана у большинства пациентов. Однако трудно определить, связан ли положительный эффект лечения с отменой эстрогенов или же с назначением прогестинов. Эффективность прогестинов неспецифична для НАО III типа, они также эффективны при НАО I и II типов и при идиопатических ангиоотеках;

– **транексамовая кислота** – используется при классических формах НАО, но ее эффективность ниже, чем у синтетических андрогенов. Считается, что этот антифибринолитический агент действует посредством ингибирования плазмина. Существует риск возникновения тромботических осложнений при его применении. Транексамовая кислота успешно использована у одного пациента с АО, связанным с эстрогеном [11]. Существует мнение, что основное применение этого препарата уместно в тех случаях, когда нет эффекта от отмены эстрогенов;

– **даназол** – синтетический андроген с доказанной эффективностью в лечении НАО I и II типов, однако эффективность для пациентов с НАО без дефицита С1-ИНГ пока не ясна. Применение данного препарата противопоказано у детей, беременных и кормящих женщин, пациентов с раком молочной железы, андроген-зависимыми опухолями;

– **икатибант** – доказана эффективность в качестве препарата неотложной помощи у пациентов с отеком гортани, абдоминальными атаками, АО в области лица, противопоказан для профилактики приступов.

Таким образом, для пациентов с эстрогензависимым АО с неконтролируемым течением после отмены эстрогенов, ингибиторов АПФ доступны различные варианты лечения, хотя информации все еще недостаточно. В первую очередь в эффективных и безопасных методах терапии нуждаются пациентки, планирующие беременность. В настоящее время предпочтение отдано заместительной терапии нативным С1-ИНГ или рекомбинантным С1-ИНГ.

В настоящей статье мы попытались не только привести клиническую ситуацию редчайшего типа врожденного иммунодефицита, каким является НАО без дефицита С1-ИНГ, но и проиллюстрировать длительный процесс всестороннего изучения этого типа АО. В настоящий момент судить о распространенности фенотипов НАО без дефицита С1-ИНГ не представляется возможным в связи с недостаточностью эпидемиологических данных. Определить спорадические случаи НАО без дефицита С1-ИНГ очень сложно, так как генетические дефекты до сих пор неизвестны. Как классические, так и при НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ принадлежат к семейству разнообразных генетических нарушений метаболизма брадикинина, которые способствуют его периодическому накоплению, что приводит к возникновению АО. Как при классических, так и при НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ воздействие эстрогенов и андрогенов на множественные компоненты в метаболических путях брадикинина способствует экспрессии клинического фенотипа и имеет важные последствия для лечения. Ограниченные данные обнадеживают, что замещение С1-ИНГ эффективно при лечении острых приступов, вызванных мутациями в *F12*.

На данный момент клиницисты для успешной терапии НАО без дефицита С1-ИНГ должны учитывать три положения:

1. Отмена эстрогенсодержащих лекарств, ингибиторов АПФ и последующая терапия прогестинами.
2. Для купирования острых неотложных ситуаций (АО с жизнеугрожающей локализацией, абдоминальные атаки) возможно применение С1-ИНГ или икатибанта, однако их эффективность зависит от индивидуальных особенностей пациента.
3. Для профилактики возникновения АО на период ремиссии в качестве базисной терапии могут быть назначены транексамовая кислота или даназол.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angioedema. *Lancet*. 2012;379:474-481. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60935-5.
2. Banerji A, Yu Li et al. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3) 212-223. DOI: 610.2500/aap.2018.39.4123.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотеком (НАО). М., 2014. Доступно по: <http://nrcii.ru/docs/nao.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2019 [Federal Clinical Guideline for diagnostics and treatment of patients with hereditary angioedema. М., 2014]. Available at: <http://nrcii.ru/docs/nao.pdf>.
4. 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;73:1575-1596. DOI: 10.1111/all.13414.
5. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000; 356(9225):213-721. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)74079-4.

6. Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):546-550. DOI: 10.1067/mai.2000.108106.
7. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:413-418. DOI: 10.1016/j.anai.2013.12.023.
8. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol.* 2014;149:142-145. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00002-7.
9. Kiss N, Barabas E, Varnai K, Halasz A, Varga LA, Prohaszka Z et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol.* 2013;149:142-145. DOI: 10.1016/j.clim.2013.08.001.
10. 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;343:1286-1289. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092.
11. Marcos C, Lopez Lera A, Varela S, Linares T, Alvarez-Eire MG, Lopez-Trascasa M. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109:195-200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.05.022.
12. Bork K, Wulff K, Witzke G, Stanger C, Lohse P, Hardt J. Antihistamine-resistant angioedema in women with negative family history: estrogens and F12 gene mutations. *Am J Med.* 2013;126:1142. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.05.017.
13. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015;70:1004-1012. DOI: 10.1111/all.12648.
14. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119:267-274. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064.
15. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy.* 2017;72:320-324. DOI: 10.1111/all.13076.

Информация об авторах / Information about the authors

Фомина Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, главный аллерголог-иммунолог г. Москвы, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Центра аллергологии и иммунологии ГКБ № 52. Российская Федерация, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.

ORCID ID: 0000000250836637

Бобрикова Елена Николаевна, главный внештатный аллерголог по Северному и Северо-Западному административным округам Москвы, зав. КДО Центра аллергологии и иммунологии ГКБ № 52. Российская Федерация, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.

ORCID ID: 0000000265345902

Сердотецкова Софья Александровна, врач аллерголог-иммунолог КДО Центра аллергологии и иммунологии ГКБ № 52. Российская Федерация, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.

ORCID ID: 0000000184721152

E-mail: darklynx813@gmail.com

Fomina Daria S., PhD, Leading Moscow allergist-immunologist, docent of the department of Clinical Immunology and Allergology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Head of the Allergology and Immunology center of Clinical City Hospital № 52. 3, Pehotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

ORCID ID: 0000000250836637

Bobrikova Elena N., MD, Leading parttime allergist of North and Northwest administrative districts of Moscow, Head of the Consultingdiagnostic Department of the Allergology and Immunology center of Clinical City Hospital № 52. 3, Pehotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

ORCID ID: 0000000265345902

Serdotetskova Sofia A., MD, allergist-immunologist of the Consultingdiagnostic Department of the Allergology and Immunology center of Clinical City Hospital № 52. 3, Pehotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

ORCID ID: 0000000184721152

E-mail: darklynx813@gmail.com

Участие авторов

- Составление плана статьи – Д.С. Фомина.
- Сбор и обработка материала – Д.С. Фомина, С.А. Сердотецкова, Е.Н. Бобрикова.
- Описание клинического случая – С.А. Сердотецкова, Е.Н. Бобрикова.
- Написание текста – Д.С. Фомина, С.А. Сердотецкова.
- Редактирование – Д.С. Фомина, Е.Н. Бобрикова.

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.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.