

Федеральное медико-биологическое агентство

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)**

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

**НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО
АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРОГЕСТИНОВ**

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР 12. №4 -2024

Москва,

2024

Предисловие

1. Разработано в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)

Директор – член-корр. РАН, д-р. мед. наук, профессор Хаитов М.Р.
Заместитель директора по клинической работе, главный врач,
д-р мед. наук, профессор Ильина Н.И.

2. Исполнители:

заведующий отделением интенсивной терапии,
д-р мед. наук, профессор Латышева Т.В.

заведующий отделением иммунопатологии,
д-р мед. наук Латышева Е.А;

врач аллерголог-иммунолог отделения
иммунопатологии, канд.мед. наук Манто И.А.

3. В настоящем документе реализованы требования:

- Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020)
«Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- 21-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации
«Этические принципы медицинских исследований с участием человека в
качестве объекта исследования» (прин. 06.1964 18-й Генеральной
ассамблеей ВМА, с попр. 2020);

- Приказа Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении
правил надлежащей клинической практики» (рег. в Минюсте России
23.08.2016);

4. Введение в действие – с момента утверждения

5. Введено впервые.

Содержание

Предисловие.....	2
Введение.....	4
1.Область применения.....	5
2.Нормативные ссылки.....	6
3. Термины и определения, сокращения.....	7
4.Общая информация.....	8
4.1.Определение НАО.....	8
4.2. Эпидемиология.....	8
4.3. Классификация.....	8
4.4. Генетика.....	9
4.5. Патогенез.....	10
4.6. Клиническая картина.....	10
4.7. Диагностика.....	13
4.8. Дифференциальный диагноз.....	14
5. Лечение.....	18
5.1. Купирование отеков.....	18
5.2. Краткосрочная профилактика.....	21
5.3. Долгосрочная профилактика.....	22
5.4. Прогестины – новый метод долгосрочной профилактики у женщин с НАО.....	26
Заключение.....	33
Библиография.....	34

Введение

Наследственный ангионевротический отек с дефицитом С1-ингибитора (НАО) – это орфанное заболевание, характеризующееся развитием отеков глубоких слоев дермы и слизистых оболочек. Отеки могут носить изнурительный характер, значительно снижать качество жизни пациента и нередко приводить к инвалидизации и даже к летальному исходу. Отеки могут возникать как без видимых причин, так и под воздействием различных триггерных факторов. Пациенту с НАО должна быть подобрана патогенетически обоснованная терапия для профилактики и купирования АО. Подбор терапии должен осуществляться, принимая во внимание индивидуальные особенности пациента, особенности доступности лечения и технической возможности его проведения с учетом социальной активности пациента. На фоне приема правильно подобранных препаратов можно добиться значительного снижения активности болезни и улучшения качества жизни пациента. При этом стандартная терапия антигистаминными препаратами, и глюкокортикостероидами, адреналином неэффективна. В настоящее время существует крайне мало терапевтических опций для курации пациентов с НАО, а имеющиеся препараты имеют существенные недостатки: дороговизна, выраженные побочные эффекты, неудобства приема. Поэтому поиск новых препаратов, которые позволили бы уменьшить бремя болезни с наименьшим нарушением повседневной активности, продолжается. В качестве средств для долгосрочной профилактики отеков у молодых женщин, страдающих НАО, предложены прогестины.

УТВЕРЖДАЮ



ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России,
член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.Р. Хаитов

« 17 » декабря 2024 г.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГЕСТИНОВ

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 №4 - 2024

1. Область применения

Методические рекомендации распространяются на проблемы по распространенности, этиологии, патогенезу, диагностике, тактике ведения и лечения пациентов с наследственным ангиоотечком (НАО).

В документе устанавливаются современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике лечения (в том числе с помощью нового метода лечения – прогестинами) пациентов с НАО.

Методические рекомендации предназначены для учреждений ФМБА России и могут применяться в работе практикующих врачей всех специальностей, в том числе и врачей аллергологов-иммунологов, студентов и преподавателей медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов.

2. Нормативные ссылки

Настоящий документ разработан на основании рекомендаций и требований следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

- Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»;
- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»;
- Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
- Государственный реестр лекарственных средств
<https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual> ;
- ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт РФ "Надлежащая клиническая практика" (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст);
- ГОСТ Р 56606-2015. Национальный стандарт РФ "Контроль технического состояния и функционирования медицинских изделий. Основные положения" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 5.10.2015 № 1451-ст);
- ГОСТ Р 57501-2017. Национальный стандарт РФ "Техническое обслуживание медицинских изделий. Требования для государственных закупок" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 08.06.2017 № 513-ст);
- Клинические рекомендации «Наследственный ангиоотек». Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:D84.1. Год утверждения (частота пересмотра):2024;
- Рекомендации Р ФМБА России 1-2023 «Порядок разработки, изложения, представления на согласование и утверждение нормативных и методических документов, разрабатываемых научными организациями по заказу ФМБА России, в Комиссию Федерального медико-биологического агентства по рассмотрению

нормативных и методических документов, разработанных при выполнении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, осуществлении научно-технической и инновационной деятельности»;

- Лицензия № ФС-99-01-009011 от 06.03.2015 на осуществление медицинской деятельности (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»);

- Положение о Комитете по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, созданном в 1996 г., последняя редакция Положения о Комитете по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, утверждена протоколом № 12 от 18.08.2022.

3. Термины и определения, сокращения

АО	– ангиоотёк
АПФ	– ангиотензин превращающий фермент
НАО	– наследственный ангиоотёк
БК	– брадикинин
в/в	– внутривенно
ВМК	– высокомолекулярный кининоген
В2	– брадикининовые рецепторы 2 типа
г	– грамм
кг	– килограмм
КК	– калликреин
КТ	– компьютерная томография
ЛОР	– врач-оториноларинголог
МЕ	– международные единицы
мг	– миллиграмм
мл	– миллилитр
МКБ-10	– Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения
НАО-FXII	– НАО вследствие мутации в гене XII фактора свертывания крови

НАО-ANGPT1	– НАО вследствие мутации в гене ангиопоэтина 1
НАО-PLG	– НАО вследствие мутации в гене плазминогена
НАО-KNG1	– НАО вследствие мутации в гене кининогена 1
ПАО	– приобретенный ангиоотёк
п/к	– подкожно
сГКС	– кортикостероиды для системного применения
С1-ИНГ	– С1-ингибитор
УЗИ	– ультразвуковое исследование
фаС1-ИНГ	– функциональная активность С1-ингибитора
SERPING1	– Serpin Family G Member 1
FXII	– XII фактор свертывания крови
UNK-НАО	– НАО вследствие неизвестной мутации
С4	– С4 фракция компонента
С1q	– С1q фракции компонента компонента
MLPA	– Multiplex ligation-dependent probe amplification

4. Общая информация

4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАО

Наследственный ангиоотёк (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее, генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием медиатора брадикинина (БК) [1, 2].

4.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

НАО – это орфанное заболевание. Распространенность НАО с дефицитом С1-ИНГ 1:50 000 [3, 4]. Несмотря на то, что заболевание наследуется не сцепленно с полом, количество пациентов женского пола превалирует над количеством пациентов мужского пола [5].

4.3. КЛАССИФИКАЦИЯ

НАО с дефицитом С1-ИНГ:

- НАО I-го типа обусловлен снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме [3];

- НАО II-го типа обусловлен снижением функциональной активности С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен (15% всех случаев НАО) [3];

НАО без дефицита С1-ИНГ (без патологии системы комплемента):

- НАО с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО - FXII);

- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);

- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);

- НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО – KNG1);

- НАО с неизвестной мутацией (УНК-НАО), устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом [3, 6, 7].

НАО без дефицита С1-ингибитора (устаревшее название – НАО 3 типа) встречается крайне редко, истинная его распространенность неизвестна. При этой форме НАО уровень С1-ингибитора и его функциональной активности либо не изменены, либо снижены незначительно [8]. В данной работе речь пойдет только о НАО с дефицитом С1-ингибитора (I и II типов).

4.4. ГЕНЕТИКА

В основе развития НАО с дефицитом С1-ИНГ лежит мутация в гене *SERPING1*, кодирующей синтез и функциональную активность фермента С1-ингибитор (serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1) (ОМIM по. 606860; GenBankNM_000062.2) [9]. Наследование заболевания происходит по аутосомно-доминантному типу (описаны единичные случаи наследования по аутосомно-рецессивному пути). Пациенты являются в абсолютном большинстве случаев гетерозиготами, за редким исключением детей от родственных браков [9, 10]. В 25% случаев мутация возникает de novo (то есть у пациентов отсутствует предшествующий семейный анамнез)

4.5. ПАТОГЕНЕЗ

Ключевую роль в развитии АО при НАО играет брадикинин. У пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ накопление брадикинина происходит вследствие дефицита количества и/или функциональной активности С1-ИНГ (в результате мутации в гене *SERPING1*). С1 ингибитор регулирует работу нескольких систем: системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути и фибринолитической системы [11]. В контексте НАО наибольшее значение имеет влияние фермента на калликреин-кининовую систему. В отсутствие фермента происходит неконтролируемое превращение прекалликреина в калликреин (КК). Этот эффект усиливает активизация 12 фактора свертывания крови (FXII) в результате запуска свертывания крови по внутреннему механизму (также в отсутствии С1-ИНГ). Более того, калликреин (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 у них также активизирована и система фибринолиза. Однако, ряд показателей работы этих систем при обследовании могут отличаться от нормальных (например, характерен повышенный уровень D-димера) [12, 13].

4.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для НАО характерен ранний дебют заболевания в первой или второй декаде жизни, однако, возможно более позднее появление первых симптомов вплоть до пожилого возраста [14, 15]. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез, однако, у 25% пациентов он отсутствует [14]. Клиническая картина заболевания проявляется АО различной локализации, нечувствительными к терапии антигистаминными препаратами и сГКС [1, 3].

К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся периферические отеки, абдоминальные атаки, АО верхних дыхательных путей.

От периферических отеков страдают практически все пациенты с НАО. Отеки рецидивирующие, не сопровождаются крапивницей. АО могут быть различной локализации: верхние и нижние конечности – наиболее частая локализация. Они медленно нарастают, их средняя продолжительность составляет 2–4 суток. Возможно наличие покалывания, жжения в месте отека. Отеки наружных половых органов могут приводить к болезненному мочеиспусканию, затруднению мочеиспускания. Отеки могут быть очень болезненными [14, 16].

Абдоминальные атаки – второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО. Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей или запором, вздутием. Кроме того, абдоминальную атаку может сопровождать выраженная слабость вплоть до потери сознания. С помощью визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости) можно выявить отёк участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки часто являются причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику «острого живота». Нередко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания, что затрудняет постановку диагноза [14, 16].

Отеки, способные привести к асфиксии (потенциально фатальные отеки): отёк гортани, отёк языка, отёк связочного аппарата и нёбной занавески. Заподозрить наличие у пациента таких отеков можно по жалобам на чувство затруднения дыхания, жалобам на чувство затруднения глотания, осиплости голоса или нарушению тембра голоса, свистящему шумному дыханию. Время от появления первых симптомов до полной асфиксии непредсказуемо. При отеке языка отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости [14, 16].

К более редким клиническим проявлениям заболевания относятся следующие симптомы:

- интенсивные головные боли (возникающие при отёке мозговых оболочек), сопровождающиеся ощущением сдавления головы, ощущением давления в глазных яблоках, нечувствительных к действию анальгетиков;

- сильные боли при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание, затруднение мочеиспускания вплоть до анурии, возникающие при отёке мочевого пузыря и уретры;

- отёки мышц, характеризующиеся ограниченным уплотнением мышцы;

- отёки суставов;

- боль и/или ощущение сдавления в области грудной клетки, не сопровождающееся изменениями на электрокардиограмме;

- боль в области почек;

- боль в области пищевода [16].

У пациентов могут быть «предвестники» отёков: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др. [14, 15]. Особым вариантом предвестников является маргинальная эритема. Маргинальная эритема – не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов – двух суток. Могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться «предвестниками» [17].

Атаки у пациентов с НАО носят, как правило, непредсказуемый характер, однако, хорошо известны многие триггерные факторы, при воздействии которых, риск развития отека значительно возрастает. В качестве триггеров могут выступать: эмоциональное напряжение, физические нагрузки, механическая травма (даже самая незначительная, например, давление от ремня или обуви), инфекционные заболевания, использование некоторых препаратов (эстроген-содержащие препараты, иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II), укусы насекомых, ряд продуктов питания (острое, пищевые добавки, алкоголь), изменения погоды [1, 3]. К триггерным факторам, сопряженным с повышенным риском развития отеков (в том числе жизнеугрожающей локализации), относятся многие медицинские процедуры: стоматологические манипуляции, инвазивные

методы исследования и лечения, хирургические вмешательства (в особенности, связанные с необходимостью применения интубационного наркоза). Отеки, связанные с этими процедурами, как правило, возникают в течение ближайших двух суток от проведения манипуляции. Очень важно, что манипуляции, в прошлом проведенные без осложнений, не являются гарантией безопасности каждого последующего медицинского вмешательства [18].

4.7. ДИАГНОСТИКА

Золотым стандартом диагностики является двукратное исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности с интервалом не менее, чем в 1 месяц и не менее, чем через 3 дня после отмены концентрата С1 ингибитора – плазмы крови. При НАО I типа, встречающимся примерно у 85% пациентов, низкими являются как концентрация, так и функциональная активность С1-ИНГ. При НАО II типа, встречающемся примерно в 15 % случаев, концентрация С1-ИНГ либо нормальная, либо повышена, в то время как функциональная активность С1-ИНГ снижена (таблица 1) [3, 8, 19].

Таблица 1 – Лабораторная диагностика НАО с дефицитом С1-ингибитора (НАО I и II типов)

	НАО I тип	НАО II тип
Уровень С1 ингибитора	↓ (<50% от нормы)	N/↑
Функциональная активность С1 ингибитора	↓ (<50% от нормы)	
С4	↓ (<50% от нормы)	

Кроме того, у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ обычно снижен уровень С4 компонента комплемента. Однако чувствительность и специфичность данного анализа ограничены: этот показатель может быть снижен при многих других заболеваниях. Также нельзя исключить диагноз только на основании нормального значения С4 компонента комплемента. Поэтому данный показатель может быть использован только в качестве дополнительного или скринингового метода обследования. Например, в ситуации, когда выполнение исследования уровня С1-ИНГ и его функциональной активности невозможно [3, 20]. Исследование уровня других компонентов комплемента (в частности С2, С3, СН50)

неинформативно [3, 21].

Проведение генетического обследования не является обязательным для верификации диагноза НАО с дефицитом С1-ИНГ. Более того, в ряде случаев выявить мутацию не удастся (секвенирование ДНК может пропустить некоторые мутации, например, образование скрытых сайтов сплайсинга), что не является поводом для исключения диагноза [20].

Однако, генетическое обследование можно выполнить в качестве альтернативы повторному исследованию С1-ИНГ и его функциональной активности. Кроме того, в ряде случаев генетическое обследование может быть полезным. Пренатальное молекулярно-генетическое обследование дает возможность предупредить родителей о возможности рождения ребёнка с патологией в системе комплемента и решить вопрос о сохранении беременности [4, 14, 15]. Выполнение генетического анализа бывает целесообразно детям пациентов с НАО до 1 года, так как в этой возрастной группе исследование уровня и функциональной активности С1-ингибитора неинформативно. В таком случае данные обследования позволяют поставить диагноз до манифестации заболевания и разработать эффективную тактику ведения пациента, акцентированную на предотвращение развития жизнеугрожающих отеков (например, подготовка к оперативным вмешательствам, стрессовым ситуациям) [15, 16]. Также генетическое обследование может быть полезно в сложных клинических случаях при наличии расхождения между данными анамнеза и лабораторными показателями [3, 21].

4.8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основная сложность в дифференциальной диагностике НАО заключается в том, что к развитию очень сходной клинической картины могут привести абсолютно разные патофизиологические процессы. Первым этапом проведения дифференциальной диагностики является ответ на вопрос «ангиоотеки ли это?». Ангиоотёк – это один из видов отёка, возникающий из-за локального повышения проницаемости сосудов под воздействием медиаторов, в результате чего жидкая часть крови выходит из сосудов в межклеточное пространство кожи, подкожной

клетчатки, слизистых оболочек. Также вызывают повышение проницаемости сосудов медиаторы (активные вещества) [22].

Существует ряд заболеваний, которые могут имитировать клиническую картину АО (псевдоангиотеки): синдром Мелькерссона-Розенталя, гипотиреоз (микседема), синдром верхней полой вены, анасарка и гипопроотеинемические отеки. При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием, сопровождающимся отеком любой локализации, следует помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток, если отек сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается. В большинстве случаев исключение возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра без необходимости исследования уровня С1-ИНГ и его функциональной активности [17].

На следующем этапе диагностики происходит конкретизация диагноза. В основе патогенеза ангиотеки лежит ряд патофизиологических процессов: вазодилатация и увеличение сосудистой проницаемости, приводящие к экстравазации жидкости в подкожный и подслизистый интерстиций. Однако запускать данные патофизиологические процессы могут совершенно разные медиаторы: медиаторы тучных клеток (гистамин, лейкотриены, триптаза, простагландины), брадикинин. Именно то, какой медиатор запустил патофизиологический процесс ангиотеки, и обуславливает не только клинические проявления заболевания, но и подбор терапии и прогноз для пациента. Таким образом, основной вопрос второго этапа дифференциальной диагностики можно сформулировать следующим образом: «Какой медиатор вызвал АО?» [22, 23, 24].

Существует ряд клинических признаков, отличающих АО, вызванные медиаторами тучных клеток, от АО, вызванных брадикинином (таблица 2). Так, для отеков, вызванных медиаторами тучных клеток, характерны абсолютно другие триггерные факторы (например, пищевой продукт, лекарственное средство, укус насекомого). Для АО, индуцированных медиаторами тучных клеток, характерно развитие анафилаксии. Несмотря на то, что АО, вызванные медиаторами тучных клеток, могут локализоваться на любых участках тела, наиболее характерной

локализацией является лицо и верхние дыхательные пути. Однако потенциальной причиной смерти является не обструкция дыхательных путей (как в случае отеков, вызванных брадикинином), а анафилактический шок. Важно понимать, что клинические признаки не являются абсолютными критериями для постановки или исключения диагноза. Например, считается, что классические брадикининовые АО должны быть холодными, бледными и не должны сопровождаться зудом. Тем не менее, только на основании того, что у пациента АО горячие, сопровождаются зудом и покраснением кожных покровов, исключить диагноз нельзя [25, 26].

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика ангиоотечек, вызванных брадикинином и медиаторами тучных клеток и/или базофилов

	АО, вызванные брадикинином	АО, вызванные медиаторами тучных клеток и/или базофилов
Крапивница	–	++
Отек верхних дыхательных путей	++	–
Бронхоспазм	+/-	++
Боли в животе	++	+/-
Гипотензия	+/-	+
Продолжительность	36–120 часов	<48 часов
Эффективность сГКС и антигистаминных препаратов	Нет эффекта	Есть эффект
Характерные триггерные факторы	Травма, стресс, прием иАПФ, эстрогенсодержащих препаратов	Прием препаратов, пища, укус насекомого
Диагностический критерий	Уровень и функциональная активность С1ингибитора, С1q, антитела к С1ингибитору	Специфические IgE, кожные пробы, триптаза

Ангиоотеки, вызванные брадикинином, подразделяются на НАО и Приобретенный ангиоотек (ПАО) и отеки, вызванные приемом АПФ (таблица 3). Эти отеки имеют наиболее сходную клиническую картину. ПАО и АО, вызванные приемом АПФ, встречаются крайне редко.

Таблица 3 – Дифференциальная диагностика ангиоотечек, вызванных брадикинином

	Наследственные ангиоотеки			Приобретённые ангиоотеки	
	НАО I типа	НАО II типа	НАО –нС1-ИНГ	ПАО	АО, вызванные иАПФ
С1-ингибитор	↓	N/↑	N	↓	N
Функциональная активность С1-ингибитора	↓	↓	N	↓	N
С4	↓	↓	N	↓	N
С1q	N	N	N	↓	N
Антитела к С1-ингибитору	–	–	–	+	–
Генетическая мутация	g1 Serpin	g1 8 экзон Serpin	FXII ANGPTI PLG KNG1	–	–

Клиническая картина приобретенной формы АО с дефицитом С1-ингибитора (ПАО) имеет сходную картину с НАО. В данном случае дефицит ингибитора С1-эстеразы возникает вследствие образования к нему аутоантител или его повышенного потребления на фоне онкологических или аутоиммунных заболеваний. Эта форма АО наиболее часто ассоциирована с В-клеточными заболеваниями. В абсолютном большинстве случаев первые клинические симптомы ПАО появляются после 40 лет. Для постановки диагноза необходимо сочетание типичных клинических симптомов со снижением функциональной активности С1-ингибитора. Также характерным признаком является снижение С4 компонента комплемента (таблица 2). У некоторых пациентов снижение функциональной активности С1-ингибитора и С4 компонента комплемента могут быть зарегистрированы только во время отека. В 70% случаев удается выявить снижение С1q и/или антитела к С1-ингибитору [8, 27].

Ангиоотеки, вызванные приемом иАПФ, связаны с изменением метаболизма брадикинина (замедление его разрушения), данный вид АО должен быть заподозрен у пациентов, принимающих иАПФ, особенно в возрасте старше 65 лет. Женщины подвержены заболеванию чаще, чем мужчины. Первые АО на фоне

приема иАПФ могут развиваться в период от нескольких недель до нескольких лет от начала терапии ингибиторами АПФ. Любые ингибиторы АПФ, а также блокаторы рецепторов ангиотензина могут вызвать отеки. Типичной локализацией отеков являются: лицо, голова, шея, язык, абдоминальные атаки менее характерны. Жизнеугрожающие отеки составляют 25–39% от всех отеков, индуцированных приемом иАПФ [7]. Для этого типа отеков характерны нормальные уровни С1-ингибитора и его функциональной активности, С4 и С1q компонентов комплемента. Диагноз может быть установлен на основании анамнестических данных о приеме иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, а также после исключения других возможных причин отеков (особенно НАО и ПАО) [1, 8, 27].

Отдельную диагностическую сложность составляет дифференциальная диагностика абдоминальных атак, так как нередко клиническая картина очень похожа на синдром острого живота. Существенно затрудняет диагностику то, что практически половина пациентов с НАО во время развития абдоминальной атаки не имеют клиники периферических отеков. Более того, отеки у пациента с абдоминальными атаками могут отсутствовать даже в анамнезе [28].

5. Лечение

В основе терапии НАО лежат 3 основных направления: долгосрочная профилактика, краткосрочная профилактика, купирование отеков (таблица 4).

Таблица 4 – Терапия наследственного ангионевротического отека

Направление терапии	Препараты
Купирование отеков	- Икатибант; - Ингибитор С1-эстеразы человека; - Свежезамороженная плазма
Краткосрочная профилактика	- Ингибитор С1-эстеразы человека; - Аттенуированные андрогены (даназол); - Свежезамороженная плазма
Долгосрочная профилактика	- Аттенуированные андрогены (даназол); - Антифибринолитики (транексамовая кислота); - Прогестины (дезогестрел, левоноргестрел, диенгест, линестренол); - Ингибитор С1-эстеразы человека

5.1. КУПИРОВАНИЕ ОТЕКОВ

Атаки при НАО непредсказуемы и потенциально фатальны. Должны быть купированы все отеки, способные привести к асфиксии: отек гортани, отек языка,

отек связочного аппарата и нёбной занавески; отеки в области лица и шеи; тяжелые абдоминальные атаки; в ряде случаев, тяжелые периферические отеки (например, отек половых органов у мужчин). Данные отеки могут привести к инвалидизации (осложнения длительной гипоксии головного мозга, наложение цистостомы при длительной обструкции мочевыводящих путей, наложение трахеостомы и др.) или смерти больных вследствие асфиксии [3, 4, 29]. Очень важно, чтобы препараты для купирования жизнеугрожающих и тяжелых отеков были введены как можно раньше, так как позднее введение может привести к снижению эффективности терапии и развитию фатального исхода. Неотложная терапия НАО проводится без отмены препаратов базисной терапии [3, 30, 31]. Как уже было сказано выше, данная группа отеков нечувствительна к использованию сГКС, антигистаминных средств и адреналина [4, 21].

Препараты, используемые для купирования брадикининовых отеков, по механизму действия подразделяются на: донаторы ингибитора С1-эстеразы (свежезамороженная плазма и концентрат ингибитора С1-эстеразы человека) и антагонист брадикининовых рецептов 2 типа (действуют на уровне блокады брадикининовых рецепторов) (таблица 5). Приоритетным считается использование специализированных препаратов: концентрата ингибитора С1-эстеразы человека и антагониста брадикининовых рецепторов 2 типа – Икатибант [3, 32–34]. Оба препарата зарекомендовали себя как эффективные и безопасные средства для купирования отеков [21, 35]. В случае их отсутствия может быть использована свежезамороженная плазма [36, 37].

Таблица 5 – Препараты, назначаемые пациентам с Наследственный ангиоотек I и II типа для купирования отеков

Препарат	Взрослые	Дети
Икатибант	30 мг п/к	С 2-х лет, в зависимости от массы тела 12–25 кг, доза: 10 мг 26–40 кг, доза: 15 мг 41–50 кг, доза: 20 мг 51–65 кг, доза: 25 мг > 65 кг, доза: 30 мг
Ингибитор С1-эстеразы человека	20 МЕ в/в	20 МЕ в/в
Свежезамороженная плазма	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела в/в

Икатибант – высокоселективный антагонист брадикининовых рецепторов 2 типа (B2R). Препарат предназначен для подкожного введения и производится в виде предзаполненного шприца, готового к использованию. Это является преимуществом препарата, так как использование препарата легко осуществимо в домашних условиях без технических ошибок, что делает возможным раннее введение препарата. Препарат имеет высокий профиль безопасности и переносимости, однако, практически у всех пациентов отмечаются реакции в месте введения препарата: покраснение, волдыри, зуд, болезненность. Препарат зарегистрирован для использования у взрослых пациентов и детей старше 2 лет [24, 38]. Описаны случаи успешного и безопасного применения беременными женщинами [39].

Концентрат донорского ингибитора C1-эстеразы человека – пастеризованный нанофильтрованный, полученный из плазмы человека концентрат ингибитора C1-эстеразы. Производится в виде флаконов с лиофилизатом, который после восстановления 10 мл воды медленно вводят внутривенно, в каждом флаконе 500 МЕ ингибитора C1-эстеразы человека. Препарат может храниться при комнатной температуре. Рекомендованная доза препарата из расчета 20 МЕ/кг массы тела. Возможно повторное введение препарата в случае отсутствия эффекта или при недостаточном эффекте через 1 час. Ингибитор C1-эстеразы человека имеет хороший профиль безопасности и переносимости [3, 8, 28, 35, 40].

В случае отсутствия доступа к специализированным препаратам с целью купирования АО может быть использована свежемороженая плазма. Недостатком данной терапии является то, что плазма здорового донора не стандартизирована по содержанию C1-ИНГ, поэтому эффект от введения плазмы непредсказуем. Кроме того, описаны случаи усиления отека на фоне введения свежей или свежемороженой плазмы, так как в этих препаратах также содержатся такие компоненты как XII фактор свертывания крови, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, переливание которых может потенцировать повышение уровня брадикинина, и, как следствие, усиление отека [21, 41].

Каждый пациент, страдающий НАО, должен быть обеспечен препаратами для купирования минимум 2 атак НАО [3]. Пациенты (а также, желательно, его родственники или опекуны) должны быть обучены технике подкожного (в случае использования икатибанта) и/или внутривенного (в случае использования ингибитора С1-эстеразы) введения препаратов [4, 42].

5.2. КРАТКОСРОЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Инвазивные методы лечения (в том числе стоматологические манипуляции и оперативные вмешательства) и диагностики являются очень мощными триггерами для развития отеков, в том числе жизнеугрожающей локализации. Отеки, связанные с данными процедурами, обычно возникают в течение 48 часов [3]. Краткосрочная профилактика подразумевает проведение адекватной подготовки к этим процедурам с помощью препаратов: ингибитора С1-эстеразы человека, даназола и свежзамороженной плазмы – и позволяет свести риск развития АО после них к минимуму (таблица 6) [25, 43].

Таблица 6 – Препараты, назначаемые пациентам с НАО I и II типов для краткосрочной профилактики.

Препарат	Взрослые	Дети
Ингибитор С1-эстеразы человека	1000 МЕ в/в	15-30 МЕ/кг массы тела в/в
Даназол	2,5–10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2–3 дня (максимальная доза 600 мг)	
Свежзамороженная плазма	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела

Препаратом первой линии для подготовки к плановым и срочным медицинским вмешательствам является ингибитор С1-эстеразы человека [3]. Концентрат С1-ИНГ должен применяться для профилактической премедикации как можно ближе к началу процедуры [3]. Препарат вводится внутривенно непосредственно перед процедурой в дозе 1000 МЕ в/в взрослым пациентам или 15–30 МЕ/кг пациентам детского возраста [15, 25, 43, 44].

В случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы человека подготовка к оперативному вмешательству возможна с помощью препаратов второй линии:

даназола [15, 45] и свежезамороженной плазмы [36, 46]. Если пациент уже получает даназол в качестве долгосрочной профилактики, то дозу увеличивают в 2 раза от исходной с дальнейшим переходом на прежнюю дозу базисной терапии [15].

Любая профилактическая премедикация (даже концентрат ингибитора С1-эстеразы человека) не исключает развития «прорывных» приступов, поэтому необходимо обеспечить возможность проведения реанимационных мероприятий, в частности, по восстановлению проходимости дыхательных путей [3, 29] и доступ к препаратам для купирования отека [43, 44].

Перед проведением медицинского вмешательства необходимо собрать информацию о лекарственных средствах, принимаемых пациентом. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащие препараты должны быть немедленно заменены на препараты из других фармакологических групп [3, 47].

5.3. ДОЛГОСРОЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Основная задача долгосрочной профилактики – уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на жизнь пациента [1, 3]. Решение о начале долгосрочной профилактики принимается для каждого пациента индивидуально, учитывая тяжесть течения заболевания (частота, сила и скорость развития отеков), доступность квалифицированной медицинской помощи, влияние заболевания на качество жизни, наличия противопоказаний. Успешная долгосрочная профилактика требует высокой степени приверженности к терапии, поэтому необходимо принимать во внимание предпочтения пациента (таблица 7) [3, 47, 48].

Таблица 7 – Препараты, назначаемые пациентам с НАО I и II типов для краткосрочной профилактики

Препараты	Взрослые	Дети
Даназол	100 мг через 1 день – 600 мг/сутки	2,5 мг/кг массы тела
Транексамовая кислота	30–50 мг/кг массы тела, разделенных на 4 приема (до 6 мг)	20–40 мг/кг массы тела, разделенных на 4 приема
Ингибитор С1-эстеразы	500–3000 МЕ в/в	20 МЕ/кг массы тела

Прогестины	Согласны инструкции к конкретному препарату	Не применяются
------------	---	----------------

В настоящее время мировым сообществом рекомендуется придерживаться следующих общих правил в отношении долгосрочной профилактики для пациентов с НАО [3, 49, 50]:

- терапия подбирается индивидуально в зависимости от особенностей течения заболевания, наличия противопоказаний, наличия технических возможностей для получения той или иной терапевтической опции. Необходимо принимать во внимание предпочтения пациента;

- оценивать эффективность долгосрочной профилактики, корректировать дозу и интервалы приема, а также оценивать ее необходимость следует на каждом визите, не реже 1 раза в год;

- 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;

- прием препаратов для долгосрочной профилактики не прерывается на время приема препаратов для краткосрочной профилактики и для купирования отеков;

- критерием эффективности терапии может быть только самочувствие пациента, никакие из биомаркеров не могут быть использованы в качестве показателей;

- антигистаминные препараты и сГКС неэффективны и не могут быть использованы в качестве препаратов для долгосрочной профилактики отеков;

- контроль сопутствующей патологии;

- запрещен прием эстроген-содержащих препаратов, иАПФ, блокаторов АТ-рецепторов.

Аттенуированные андрогены применяются в качестве препаратов для долгосрочной профилактики с 1976 года, накоплен очень большой опыт по их применению у пациентов с НАО по результатам контролируемых и наблюдательных исследований. Однако, применение этих препаратов сопряжено с

риском развития побочных эффектов [3, 21, 50]. Несмотря на более чем 40-летний опыт использования аттенуированных андрогенов у пациентов с НАО, механизм их действия до сих пор неясен. На основании того, что были получены данные о повышении уровня С1-ИНГ у пациентов, получающих аттенуированные андрогены, предполагается, что эти препараты способны стимулировать синтез С1-ИНГ в печени [21]. На фармакологическом рынке России доступен только Даназол в форме выпуска в виде капсул по 200 мг. Даназол назначают в стартовой дозе 400–600 мг 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. В любом случае, необходимо выявить и применять наименьшую эффективную дозу [3].

Перед началом приема андрогенов следует оценить наличие абсолютных противопоказаний, провести клиническое обследование, а также уточнить список препаратов, применяемых пациентом [21]. Следует с осторожностью назначать аттенуированные андрогены вместе с другими препаратами, обладающими гепатотоксичными свойствами, в особенности, со статинами. Категорически запрещено назначение аттенуированных андрогенов вместе с симвастатином [21]. Даназол способен потенцировать эффект антикоагулянтов, повышать концентрацию карбамазепина, приводить к инсулин-резистентности, тем самым понижая эффективность противодиабетических препаратов [21], повышать уровень токсичности для почек циклоспорина и такролимуса [21].

Запрещено использование андрогенов в особых группах пациентов [3]. 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 побочным эффектам аттенуированных андрогенов 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 [3, 21, 51]. Применение

андрогенов у детей и подростков также крайне нежелательно, в виду большого количества побочных эффектов. У детей андрогены способствуют маскулинизации и развитию гипогонадизма у мальчиков и нерегулярному менструальному циклу у девочек. Возможно негативное влияние на поведенческие реакции. 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 [3, 21, 24].

Антифибринолитики эффективны в плане долгосрочной профилактики симптомов только у небольшого количества пациентов с НАО. Однако, они обладают менее выраженными побочными эффектами в сравнении с аттенуированными андрогенами [21]. Предполагаемый механизм действия заключается в снижении потребления С1-ингибитора за счет ингибирования фибринолиза. Транексамовую кислоту назначают в стартовой дозе 4 г/сутки (разделенных на 4 приема) с последующим снижением до минимальной необходимой суточной дозы [21]. Антифибринолитики могут быть использованы у детей, подростков и беременных женщин [14, 15]. Основным неудобством, связанным с приемом антифибринолитиков, является кратность приема 3–4 раза в день, в случае транексама при фасовке таблеток по 250 мг пациенту может быть необходимо принимать по 16 таблеток в день, в связи с чем перед началом терапии нужно проводить тщательную подготовительную работу с пациентом (особенно взрослыми) во избежание низкой комплаентности. Кроме неудобного режима приема, существенно ограничивают использование антифибринолитиков частые сосудистые реакции: тошнота, слабость, головокружение. Все пациенты, получающие антифибринолитики в качестве долгосрочной профилактики, должны быть обследованы перед назначением, а также проходить регулярные обследования [21]. Несмотря на то, что на фоне приема высоких доз антифибринолитиков

предполагается наличие риска повышенного тромбообразования, мы в своей клинической практике не наблюдали такое нежелательное явление.

Единственным специализированным препаратом для долгосрочной профилактики на российском рынке является Ингибитор С1-эстеразы человека [3]. Особенно это касается беременных женщин, детей и подростков [3, 14, 52]. Он влияет непосредственно на причину возникновения ангиоотеков у пациентов с НАО, устраняя дефицит С1-ИНГ [12]. Несмотря на то, что пока ингибитор С1-эстеразы человека официально не зарегистрирован для долгосрочной профилактики НАО, опубликовано большое количество клинических случаев, серий клинических случаев, а также не плацебо контролируемых исследований по успешному применению Ингибитора С1-эстеразы человека в качестве препарата для долгосрочной профилактики [12, 53].

Для достижения наилучшего эффекта препарат следует вводить внутривенно 2 раза в неделю (доза подбирается индивидуально) [3]. Дозой-медианой может считаться 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю. Однако, для достижения желаемого эффекта может быть достаточно и меньшей дозы или, наоборот, понадобится значительно более высокая доза [53].

5.4 ПРОГЕСТИНЫ – НОВЫЙ МЕТОД ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ЖЕНЩИН С НАО

В течение последних 10 лет в качестве опции для долгосрочной профилактики АО у женщин с НАО успешно применяются прогестины [54, 55]. Прогестины – синтетические аналоги прогестерона. Прогестерон является природным гормоном, синтезируемым и высвобождаемым желтым телом яичника во время лютеиновой фазы. Термин прогестагены включает в себя прогестерон и прогестины (прогестагены = прогестерон + прогестины). Прогестины представлены широким спектром различных молекул, которые принято разделять на структурно родственные прогестерону, структурно родственные тестостерону и структурно родственные спиролактону.

Изначально прогестины были разработаны для поддержания беременности. На сегодняшний день прогестины также используются для терапии

доброкачественных заболеваний молочных желез, нарушения менструального цикла, бесплодия, эндометриоза, маточных кровотечений, а также в качестве гормональной контрацепции и гормон-заместительной терапии.

Прежде всего, воздействие прогестагенов на клетки и ткани человека происходит за счет их связывания с прогестероновыми рецепторами (ПР). Наиболее богаты ПР матка, шейка матки, влагалища, молочные железы и головной мозг. Однако прогестагены способны взаимодействовать не только с ПР, но и с андрогенными (АР), эстрогенными (ЭР), минералкортикоидными (МКР) и глюкокортикоидными рецепторами (ГКР). И в зависимости от вида связи прогестины могут обладать прогестероновыми, эстрогенными, противоэстрогенными, андрогенными, противоандрогенными свойствами [56]. Этот феномен основан на структурном сходстве прогестероновых, андрогенных, глюкокортикоидных, эстрогеновых, минералокортикоидных рецепторов, так как они относятся к одному суперсемейству. Различные прогестины могут связывать один и более из этих рецепторов и иметь к ним разную аффинность. Разница во взаимодействии обусловлена нюансами строения конкретной молекулы.

Взаимодействие с ПР. Все прогестины обладают прогестагеновыми свойствами. Активизируя ПР гипофиза, большинство прогестагенов (за исключением дидрогестрона) способно подавлять синтез гонадотропных гормонов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Таким образом, эти препараты оказывают антигонадотропное действие и являются антигонадотропинами [56, 57]. Атенуированные андрогены также обладают антигонадотропным действием и изначально предполагалось, что антигонадотропный эффект прогестинов обусловлен именно их андрогенными свойствами, однако, позже были описаны прогестины (19-нортестостерон и 19-норпрогестерон), которые обладают слабыми андрогенными свойствами и выраженными антигонадотропными свойствами [58].

По степени выраженности антигонадотропного эффекта прогестины можно разделить на 3 группы:

- препараты, не обладающие антигонадотропными способностями – дидрогестрон;

- препараты, обладающие слабо выраженными антигонадотропными способностями. Производные тестостерона в низких дозах: диеногест, дезогестрел, левоноргестрел, тиболон, линестрол (в дозе 0,5 мг/сутки) [14, 54, 59];

- препараты, обладающие выраженными антигонадотропными способностями. Некоторые производные тестостерона в высоких дозах линестрол в дозах 5–10 мг/день, норэтистерон в дозах 5–10 мг/день. Ацетилированные прегнанты: медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, хлорамдиона ацетат, ципротерона ацетат. Ацетилированные норпрегнаны: номегестрола ацетат.

Практически все прогестины, взаимодействуя с ЭР рецепторами, способны оказывать антиэстрогеновый эффект. Антиэстрогеновый эффект прогестагенов в эндометрии обусловлен супрессией эстрогеновых рецепторов и активации 17 β -гидроксидегидрогеназы 2 типа, которая конвертирует эстрадиол в эстрон и эстрон-сульфатрансферазы и которая обеспечивает конъюгацию эстрона [60]. Однако, целый ряд прогестинов, относящихся к производным тестостерона, обладают и проэстрагеновым эффектом (их называют эстраны). Это объясняется тем, что продуктом метаболизма этих молекул является этинилэстрадиол. Прием препаратов из группы эстранов в высоких дозах ассоциирован с такими побочными эффектами, как увеличение молочных желез у женщин и гинекомастия у мужчин.

Некоторые прогестины способны оказывать стимулирующее воздействие на андрогеновые рецепторы. Большая часть таких прогестинов относятся к группе производных тестостерона, однако, есть несколько представителей и производных прогестерона. Андрогенная активность прогестинов может варьироваться от крайне выраженной до очень низкой.

Некоторые прогестины (в основном из группы ацетилированных прегнанов) оказывают потенцирующее действие на глюкокортикоидные рецепторы. Прием этих препаратов в больших дозах может привести к развитию таких побочных эффектов, как синдром Кушинга, стероидный диабет, подавление функции надпочечников, а также к таким симптомам как депрессия, раздражительность.

Некоторые прогестины способны взаимодействовать с МКР и потенциально могут оказывать антиминералокортикоидный эффект. Однако, клинически такой эффект не был отмечен.

Таким образом, прогестины неоднородны по своему влиянию на клетки и ткани человека. На сегодняшний день точный механизм действия прогестинов при НАО неизвестен, однако, предполагается, что наибольшим эффектом должны обладать препараты с антигонадотропными, андрогенными и противоэстрогенными свойствами.

В целом, прогестины хорошо переносятся, и на фоне их приема побочные эффекты развиваются нечасто. Наиболее часто женщины страдают от кровянистых выделений, которые могут быть регулярными и интермиттирующими, мажущими или по типу небольших кровотечений. Также могут развиваться такие побочные эффекты, как акне, смена настроения, тошнота и рвота, головная боль, увеличение груди и ее повышенная чувствительности. Чаще всего эти симптомы беспокоят женщин в первые месяцы приема препаратов и проходят с течением времени. На сегодняшний день возможность развития рака молочных желез вследствие приема прогестинов не подтверждена исследованиями [54].

На данном этапе опубликовано небольшое количество серий клинических случаев и исследований, демонстрирующих эффективность прогестинов при НАО.

Суммируя данные трех небольших публикаций, было отмечено улучшение течения заболевания у 5 из 8 женщин на фоне терапии норгестриеноном (62,5 %) [14, 61–63].

В 2007 году были опубликованы результаты исследования эффективности тиболона у 8 женщин с НАО. Пациентки были представительницами двух семей (3 из одной семьи и 5 из другой), их возраст варьировался в диапазоне 25–58 лет (2 из них были в постменопаузе). За 3 месяца до начала исследования пациенткам была отменена долгосрочная профилактика даназолом, при возникновении отеков пациентки использовали Ингибитор С1-эстеразы человека. Тиболон был назначен в стартовой дозе 2,5 мг, при необходимости доза повышалась 1 раз в течение 3–6 недель до максимальной. Пациентки вели дневник 3 месяца до начала терапии и в

течение 3-х месяцев терапии тиболоном, в котором отмечали частоту и интенсивность отеков, количество использованных ампул ингибитора С1-эстеразы человека, а также признаки андрогенизации (которые были в дальнейшем оценены по шкале Ferriman and Gallwey). Было отмечено значительное снижение частоты и интенсивности отеков и потребности в скорпомощной терапии на фоне терапии тиболоном ($p \leq 0,001$). Во время терапии тиболоном выявлено небольшое повышение концентрации С1-ИНГ и значительное повышение концентрации его функциональной активности, у 3-х пациенток его значение достигло нормального уровня ($p \leq 0,001$). За время наблюдения пациентки не жаловались на появление признаков андрогенизации [55].

В 2008 году были опубликованы данные ретроспективного исследования PREHAЕАТ, посвященного особенностям течения НАО у женщин. Установлено, что улучшение симптомов НАО отмечалось у 64% пациенток на фоне приема прогестинов. Кроме того, было выявлено, что внутриматочные устройства хорошо переносятся пациентками в 83% случаев.

В опубликованном в 2012 году консенсусе по ведению женщин с НАО эксперты дополнили данные от вышеперечисленных исследований своим опытом по влиянию прогестинов на течение НАО у пациенток. Впервые сделан акцент на более выраженное положительное влияние прогестинов, обладающих сильными антигонадотропными свойствами (Линестрол в дозе 10 мг, Номегестрола ацетат, Хлорамдиона ацетат), на клиническую картину заболевания. Интересно, что ципротерона ацетат был выделен как прогестин, ухудшающий течение НАО, несмотря на выраженный антигонадотропный эффект. По всей видимости, это связано с сильными антиандрогенными свойствами препарата. Отмечено, что использование внутриматочных устройств не только безопасно, но также может улучшить течение заболевания. Опыт экспертов показал, что использование посткоитальных контрацептивов, содержащих только прогестины, безопасно у пациенток с НАО [14].

В 2013 году были опубликованы результаты французского ретроспективного исследования, основной целью которого было сравнить частоту атак до приема

прогестинов и на фоне их приема. Также ученые собирали данные о влиянии прогестинов с разной антигонадотропной активностью на течение заболевания. В исследовании приняло участие 8 французских центров. В исследование было включено 55 пациенток с неаллергическими АО: 14 пациенток с НАО 1 типа, 2 пациентки с НАО 2 типа, 19 пациенток с НАО без дефицита С1-ИНГ (из них FXII-НАО – 10 пациенток) и еще 20 пациенток с идиопатическими АО (с АО резистентными к терапии антигистаминными препаратами, чувствительными к терапии транексамовой кислотой и/или ухудшающимися на фоне терапии эстроген-содержащими препаратами). В соответствии с активностью клинической картины пациенток разделили на 4 группы: представительницы 1-ой группы страдали от АО реже, чем 1 раз в месяц, представительницы 2-ой группы – 1 раз в месяц, представительницы 3-ей группы – чаще, чем 1 раз в месяц, 4-ой группы – 1 раз в неделю или чаще.

К препаратам с более низкой антигонадотропной активностью были отнесены прогестины, производные нортестостерона в низких дозах в виде таблеток: левоноргестрел, дезогестрел, норгестриенон, имплантат (дезогестрел), внутриматочное устройство (левоноргестрел). Из антигонадотропинов пациентки принимали: линестрол (10 мг/день), номегестрола ацетат, хлорамдиона ацетат. На момент назначения прогестинов пациентки получали долгосрочную профилактику (антифибринолитики и аттенуированные андрогены) по схеме, рекомендованной врачом, а также по необходимости получали скоромощную терапию Икатибантом или Ингибитором С1-эстеразы человека.

В среднем, курс приема прогестин-содержащего препарата составил $32,4 \pm 29$ месяцев. В целом, препараты снизили интенсивность клинических проявлений заболевания у 45 из 55 пациенток (81,8 %). 20 из них не испытывали никаких симптомов заболевания на протяжении 3–72 месяцев (в среднем 18,3 месяца) и при этом не нуждались в использовании препаратов для долгосрочной профилактики (7 из них до этого получали долгосрочную профилактику). 25 пациенток (45,4 %) отметили частичное улучшение симптомов, 12 из них по-прежнему получали долгосрочную профилактику (1 пациентка – даназол, а все остальные –

транексамовую кислоту). 7 пациенток (12,7 %) не отметили влияние прогестинов на течение заболевания.

Кроме того, исследование показало, что тип используемого прогестина имеет значение. 41 пациентка проходила курс лечения только одним прогестином: 24 получали только прогестины с низкой антигонадотропной активностью и 17 пациенток – антигонадотропины. Оставшиеся 14 пациенток имели опыт приема препаратов из обеих групп. На фоне приема препаратов с высокой антигонадотропной активностью показано улучшение в 89,5 % случаев, а на фоне приема препаратов с низкой антигонадотропной активностью – в 61,3 % случаев. Также в исследовании отмечалось, что прогестины одинаково хорошо продемонстрировали себя как у пациенток, у которых течение заболевания ухудшалось на фоне пубертатного периода и беременности, так и у остальных пациенток.

Немаловажно, что в исследовании не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов на фоне приема прогестинов [54].

При принятии решения о назначении прогестинов пациенткам с НАО прежде всего необходимо начать с консультации гинеколога для исключения наличия у пациентки противопоказаний к приему препаратов (рисунок 1)[64].



Рисунок 1 – Алгоритм назначения прогестинов у больных НАО.

Заключение

В данных методических рекомендациях отражены современные подходы к ведению больных с НАО. Особое внимание уделено описанию механизма действия, режиму приема и алгоритму назначения новых препаратов для долгосрочной профилактики НАО у женщин – прогестинов. Внедрение нового метода лечения позволит снизить затраты на долгосрочную профилактику заболевания, свести к минимуму количество жизнеугрожающих атак, при которых необходимо применение дорогостоящих средств, снизить частоту повторных госпитализаций, снизить количество побочных эффектов от терапии, сократить дни пребывания пациентов в условиях отделения реанимации интенсивной терапии, снизить число дней по листу нетрудоспособности, повысить качество жизни больных.

Библиография

- [1] Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Ильиной Н.И., Хаитова Р.М. – М.: Гэотар-медиа, 2009. 461–482 с.
- [2] Aygören-Pürsün E. et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. // *N. Engl. J. Med.* –2018. – Vol. 379. – № 4. –P. 352–362.
- [3] Maurer M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73. – № 8. – P. 1575–1596.
- [4] Bork K. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioödeme, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German S // *Allergo J. Int.* – 2019. – Vol. 28. –№ 1. – P. 16–29.
- [5] Alonso M.L.O. et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single center cohort // *Int. J. Dermatol.* – 2019. – P. ijd.14676.
- [6] Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting // *J. Allergy Clin. Immunol.* –2018. –Vol. 141. – № 3. – P. 884–885.
- [7] Marcelino-Rodriguez I. et al. Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics // *Front. Genet.* – 2019. – Vol. 10.
- [8] Cicardi M. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. –№ 5. – P. 602–616.
- [9] Germenis A.E., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited // *Clin. Rev. Allergy Immunol. Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* – 2016. –Vol. 51. – № 2. –P. 170–182.
- [10] Germenis A.E., Speletas M. The Genetics of Hereditary Angioedema the Iceberg Slowly Emerges // *J. Angioedema.* – 2016. – Vol. 2. – № 1. – P. 8–17.
- [11] Davis A., Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104. – № 11. –P. 886–893.
- [12] Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor

concentrate for the treatment of hereditary angioedema // *Immunotherapy*. –2014. –Vol. 6. – № 5. –P. 533–551.

[13] Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* Elsevier Inc. – 2017. – Vol. 37. –№ 3. – P. 513–525.

[14] Caballero T. 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. –Vol. 129. – № 2. – P. 308–320.

[15] Farkas H. 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. – Vol. 72. –№ 2. –P. 300–313.

[16] Aabom A. et al. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema // *Orphanet J. Rare Dis.* –2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 55.

[17] Weldon D. Differential Diagnosis of Angioedema // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2006. –Vol. 26. – № 4. –P. 603–613.

[18] Zotter Z. et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2014. –Vol. 9. – № 44. – P. 1–6.

[19] Caballero T. 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. – Vol. 21. –№ 5. – P. 333–347.

[20] Pedrosa M. et al. Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children // *J. Clin. Immunol.* – 2016. –Vol. 36. –№ 1. –P. 16–18.

[21] Caballero T. 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. – Vol. 21. –№ 6. – P. 422–441.

- [22] Bas M. et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – № 8. – P. 842–856.
- [23] Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Polish Arch. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 126. – № 1–2. – P. 76–85.
- [24] Cicardi M. et al. Novelties in the diagnosis and treatment of angioedema // *J. Investig. Allergol. – Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 212–221.
- [25] Aygören-Pürsün E. et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68. – № 8. – P. 1034–1039.
- [26] Zuberbier T. et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 73. – № 7. – P. 1393–1414.
- [27] Zanichelli A. et al. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 5. – № 5. – P. 1307–1313.
- [28] Rubinstein E. et al. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 71.
- [29] Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130. – № 3. – P. 692–697.
- [30] Craig T.J. et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* – 2013. – Vol. 111. – № 3. – P. 211–215.
- [31] Kawalec P. et al. Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2013. – Vol. 81. – № 2. – P. 95–104.
- [32] Lumry W.R. et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema:

the FAST-3 trial // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 107. – № 6. – P. 529-537.

[33] Cicardi M. et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. // *N. Engl. J. Med.* –2010. –Vol. 363. – № 6. – P. 532–541.

[34] Lumry W.R. et al. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3 // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. –Vol. 168. – № 1. – P. 44–55.

[35] Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. Оказание неотложной медицинской помощи пациентам с ангиоотеками, индуцированными брадикинином. // *Медицинский алфавит.* –2017. –Vol. 5. – P. 33–39.

[36] Prematta M. et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2007. Vol. 98, № 4. P. 383–388.

[37] Pickering R.J. et al. REPLACEMENT THERAPY IN HEREDITARY ANGIOEDEMA // *Lancet.* – 1969. – Vol. 293. –№ 7590. – P. 326–330.

[38] Farkas H. et al. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Elsevier Inc.* – 2017. Vol. 5. – № 6. – P. 1671-1678.

[39] Farkas H. et al. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* –2016. –Vol. 42. – № 8. –P. 1026–1028.

[40] Беринерт инструкция.

[41] No Title Федеральные клинические рекомендации.

Maurer M. et al. Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment // *PLoS One* / ed. Stover C.M. –2013. –Vol. 8– № 2. –P. e53773.

[42] Mühlberg H., Ettl N., Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angio-oedema // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2016. – Vol. 41. – № 4. – P. 366–371.

[43] Bork K. et al. 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 Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology.* – 2011. – Vol. 112. – № 1. – P. 58–64.

[44] Magerl M. et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry // *Ann. Allergy, Asthma Immunol. The Authors.* – 2017. – Vol. 118. – № 1. – P. 110–112.

[45] Farkas H. et al. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1999. – Vol. 57. – № 4. – P. 404–408.

[46] Peled M. et al. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases. // *Quintessence Int.* – 1997. – Vol. 28. – № 3. – P. 169–171.

[47] Craig T. et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Ann. Allergy, Asthma Immunol. Elsevier Inc.* – 2018. – Vol. 121. – № 6. – P. 673–679.

Xu Y.Y. et al. Mutational spectrum and geno-phenotype correlation in Chinese families with Hereditary Angioedema // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 67. – № 11. – P. 1430–1436.

[48] 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. Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* – 2019. – Vol. 56. – № 2. – P. 207–218.

[49] Greve J. et al. Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency // *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft.* – 2016. – Vol. 14. – № 3. – P. 266–275.

[50] Banerji A., Sloane D.E., Sheffer A.L. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* – 2008. – Vol. 100. – № 1 Suppl 2. – P. S19-22.

[52] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата фиразир®.

[51] Sabharwal G., Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update //

F1000Research. – 2017. – Vol. 6. – № 0. – P. 1205.

[52] Frank M.M. et al. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 138. – № 5. – P. e20160575.

[53] Craig T. et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. // *Allergy Rhinol. (Providence)*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 13–19.

[54] Saule C. et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol. 43. – № 4. – P. 475–482.

[55] Ott H.W. et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2007. – Vol. 66. – № 2. – P. 180–184.

[56] *Progestogens in Obstetrics and Gynecology* / ed. Carp H.J.A. Cham: Springer International Publishing, 2015.

[57] Brady B.M. et al. Demonstration of progesterone receptor-mediated gonadotrophin suppression in the human male // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2003. – Vol. 58. – № 4. – P. 506–512.

[58] Couzinet B. et al. The antigonadotropic activity of progestins (19-nortestosterone and 19-norprogesterone derivatives) is not mediated through the androgen receptor. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1996. – Vol. 81. – № 12. – P. 4218–4223.

[59] Madelenat P., Koskas M. Mise au point sur la contraception progestative // *J. Gynécologie Obs. Biol. la Reprod*. – 2008. – Vol. 37. – № 7. – P. 637–660.

[60] Kuhl H. *Pharmacology of Progestogens* // *J. Reprod. Med. Endocrinol*. – 2011. – № 8. – P. 157–177.

[61] Laurent J., Jamin C., Lagrue G. [Hereditary angioneurotic edema: norgestrienone is not effective in every case]. // *Presse Med*. – 1987. – Vol. 16. – № 42. – P. 2132.

[62] Wautier J.L., Caen J.P. [Norgestrienone, a possible therapeutic agent in hereditary angioneurotic edema]. // *Presse Med*. – 1986. – Vol. 15. – № 40. – P. 2023.

[63] Amar L. et al. Hereditary angio-oedema: Effective treatment with the progestogen-only pill in a young woman // *Br. J. Dermatol*. – 2004. – Vol. 151. – № 3. – P. 713–714.

[64] Манто И.А. Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора. Дисс.канд. мед. наук. 128 С.

Библиографические данные

УДК 616-039.71

МКС 07.100.01

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, прогестины, С1-ингибитор, краткосрочная профилактика НАО, долгосрочная профилактика НАО.

Список исполнителей**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)**

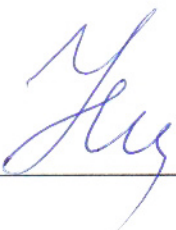
Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

**НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО
АНГИНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРОГЕСТИНОВ**


Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР.12 №4 -2024

заместитель директора
по клинической работе,
главный врач, д-р мед.
наук, профессор

Ильина Н.И.

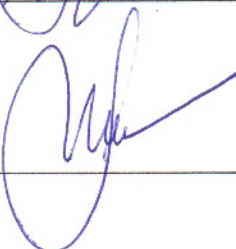
Исполнители:

заведующий отделением
интенсивной терапии,
д-р мед. наук, профессор

Латышева Т.В.

заведующий отделением
иммунопатологии,
д-р мед. наук

Латышева Е.А.

врач аллерголог-
иммунолог отделения
иммунопатологии,
канд. мед. наук

Манто И.А.