

# Краткосрочная профилактика проявлений наследственного ангионевротического отека

Профессор Т.В. Латышева, к.м.н. Е.А. Латышева, И.А. Манто

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Наследственный ангиоотек 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 приводят к инвалидизации и даже к летальному исходу. Отеки могут возникать как без видимых причин, так и под воздействием различных триггерных факторов. Одной из наиболее частых причин развития отеков является механическое воздействие, и наиболее часто приводят к развитию именно жизнеугрожающих отеков различные медицинские вмешательства: инвазивные методы обследования, стоматологические манипуляции, операции. Поэтому пациенты с НАО часто оказываются в ситуации, когда им отказывают в необходимом обследовании или лечении из страха развития отека, или же, напротив, медицинское вмешательство проводится без должной подготовки, следствием чего является необходимость проведения реанимационных мероприятий. Сами пациенты, опасаясь развития отека, отказываются от необходимой медицинской помощи. Осложняет ситуацию и низкая осведомленность врачей о редком заболевании. На сегодняшний день разработаны рекомендации в практику позволяющие не только провести необходимое вмешательство без осложнений, но и улучшить качество жизни больных.

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотек, НАО, краткосрочная профилактика, С1-ингибитор, Беринерт, даназол, ангиоотек, брадикинин.

**Для цитирования:** Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Краткосрочная профилактика проявлений наследственного ангионевротического отека // РМЖ. 2018. № 8(1). С. 53–58.

## ABSTRACT

### Short-term prophylaxis of hereditary angioedema

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

“National Research Center — Institute of Immunology” Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Hereditary angioedema (HAE) due to the deficiency of the C1-inhibitor is an orphan disease characterized by derma deep layers' and membrane mucosa's edema development. Edema can be debilitating, it can significantly reduce patient's quality of life and often lead to disability and even to death. Edema can occur both for no apparent reason, and under the influence of various trigger factors. Injury is one of the most common causes of edema, while there is a special group of triggers, which most often provoke life-threatening edema: various medical interventions such as diagnostic, dental and surgical. That is why patients with HAE are often denied the necessary examination or treatment due to the fear of edema, or, vice versa, medical interventions are provided without proper preparation, which leads to resuscitation, including tracheostomy. In addition, patients themselves are afraid of the edema development and reject the necessary medical care. Low awareness of medical staff about this rare disease worsens the situation. For today, there are some recommendations which have been developed to reduce the risk of edema. The introduction of these recommendations into practice allows not only to perform the required intervention without complications, but also to improve the quality of patient's life.

**Key words:** hereditary angioedema, HAE, short-term prophylaxis, C1-inhibitor, Berinert, danazol, angioedema, bradykinin.

**For citation:** Latysheva T.V., Latysheva E.A., Manto I.A. Short-term prophylaxis of hereditary angioedema // RMJ. 2018. № 8(1). P. 53–58.

## Этиология НАО

Наследственный ангионевротический отек с дефицитом С1 ингибитора (НАО) — заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются рецидивирующие отеки слизистых оболочек и глубоких слоев дермы различной локализации, в т. ч. жизнеугрожающей [1, 2]. К развитию отеков приводит повышенное высвобождение медиатора брадикинина (низкомолекулярного нанопептида, вызывающего увеличение прони-

цаемости сосудистой стенки и экстравазацию плазмы) вследствие дефицита или нарушения функциональной активности ингибитора С1-эстеразы (С1-ИНГ) [3–5]. Наиболее часто в основе развития заболевания лежит мутация в гене SERPING1, в настоящее время описаны и мутации в других генах при данном заболевании, но они встречаются существенно реже. Описано уже более 250 причинно-значимых мутаций. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу, однако, подобно другим

аутосомно-доминантным заболеваниям, семейная история не всегда прослеживается: в 25% случаев НАО развивается из-за спонтанной мутации. НАО — крайне редкое заболевание, его распространенность может различаться в разных регионах и составляет примерно 1:50 000 человек. Такая невысокая распространенность приводит к крайне низкой осведомленности врачей о заболевании и, как следствие, к его плохой и поздней выявляемости, а также к неправильной тактике ведения и подбору терапии. НАО без дефицита С1-ингибитора (устаревшее название — НАО III типа) встречается крайне редко, истинная его распространенность неизвестна, и в данной статье этот тип заболевания рассмотрен не будет [1–5].

## Диагностика НАО

С целью диагностики НАО с дефицитом С1-ИНГ используются показатели уровня С1-ИНГ и его функциональной активности, а также уровня С4 компонента комплемента в крови (табл. 1). НАО I типа (85% случаев) диагностируется в случае, когда уровень С1-ИНГ составляет менее 30% от нормы. НАО II типа (15% случаев) диагностируется при выявлении снижения функциональной активности С1-ИНГ более чем на 50% от нормы при нормальном или повышенном уровне С1-ИНГ. Для постановки диагноза изменения должны быть зарегистрированы не менее чем в 2 исследованиях, которые необходимо повторить с интервалом 1–3 мес. Уровень С4 компонента комплемента у пациентов с НАО I и II обычно снижен (<50% от нормы), но низкая чувствительность и специфичность данного анализа ограничивают его диагностическую ценность, поэтому данный показатель может быть использован только в качестве скринингового маркера для отбора пациентов в связи с его доступностью в рутинной практике и низкой ценой [1, 7, 8]. Секвенирование гена SERPING1 также может быть полезным при постановке диагноза (особенно для детей и при пренатальном обследовании), однако данное обследование является более дорогостоящим, и при его стандартном проведении могут быть пропущены некоторые мутации, например, образование скрытых сайтов сплайсинга [2].

## Клинические проявления НАО

Основными клиническими проявлениями НАО являются периферические отеки, абдоминальные атаки (обусловленные отеком стенки кишки) и отеки верхних дыхательных путей (ВДП). Практически все пациенты с НАО страдают от рецидивирующих периферических отеков — это наиболее частое клиническое проявление заболевания. Характерной особенностью отеков является отсутствие крапивницы и изменений кожных покровов (покраснение, температура) над отеком. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека. Наиболее частая локализация — верхние и нижние конечности. В отличие

от гистаминовых, отеки, обусловленные брадикинином, нарастают более медленно, но и более медленно регрессируют. В среднем отек сохраняется около 72 ч [6, 7, 9].

Следующим по частоте симптомом (прослеживается более чем у 50% больных) являются абдоминальные атаки, которые могут возникать как вместе с периферическими отеками, так и изолированно, что существенно затрудняет диагностику. Клиническая картина может варьировать от легкого дискомфорта до симптомов «острого живота», которые становятся причиной необоснованных хирургических вмешательств. С помощью УЗИ и КТ органов брюшной полости можно выявить отек участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза [7, 9–11].

Наибольшую угрозу для жизни пациента несут отеки ВДП: отек гортани, отек языка, отек связочного аппарата и небной занавески. Клинически это проявляется нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором. Следует оценить звучность голоса, возможность глотательных движений, провести осмотр доступных обследованию ВДП. Время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо и может составлять от 20 мин до 14 ч. Отеки ВДП могут быть первым клиническим проявлением заболевания [1, 2, 9].

Тяжесть клинических проявлений заболевания у разных пациентов сильно отличается даже в рамках одной семьи, т. е. течение заболевания не зависит от варианта вызвавшей его мутации [1, 2, 7–9].

## ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ НАО

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 (некоторые контрацептивы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II), укусы насекомых, ряд продуктов питания (острое, пищевые добавки, алкоголь), изменения погоды [1, 2, 7, 12].

К триггерным факторам, сопряженным с повышенным риском развития отеков (в т. ч. 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 2 сут от проведения манипуляции. Очень важно помнить, что манипуляции, в прошлом проведенные без осложнений, не являются гарантией безопасности каждого последующего медицинского вмешательства [12–14].

Редко пациентам с НАО отказывают в проведении обследования и лечения ввиду низкой осведомленности врачей о тактике ведения таких пациентов. Кроме того, сами пациенты живут, опасаясь внезапных ангиоотечек, и поэтому стараются избегать всех провоцирующих факторов, в т. ч. и необходимых медицинских вмешательств. Это приводит к еще большему снижению качества жизни больных

**Таблица 1.** Лабораторная диагностика наследственного и приобретенного ангиоотека

Показатель	НАО I типа	НАО II типа
Уровень С1-ингибитора	↓ (<30% от нормы)	N/↑
Функциональная активность С1-ингибитора	↓ (<50% от нормы)	↓ (<50% от нормы)
С4	↓ (<50% от нормы)	↓ (<50% от нормы)

в связи с ростом сопутствующей патологии [11–14]. В свою очередь, наличие некомпенсированных хронических заболеваний (например, кариеса, тонзиллита, холецистита) также является триггерным фактором развития отеков, поэтому при отсутствии адекватной коррекции таких заболеваний формируется порочный круг, прогрессивно ухудшающий течение основного заболевания [11]. В связи с этим наличие четкого протокола ведения пациента перед медицинским вмешательством имеет огромное значение для минимизации риска развития осложнений, а следовательно, для снижения инвалидизации и смертности. Кроме того, наличие такого плана значительно повышает шанс пациентов на своевременное оказание качественной медицинской помощи [15]. Огромное значение постановки верного диагноза и подбора адекватной терапии для пациента было наглядно продемонстрировано в исследовании, проведенном K. Bork et al.: из 70 рассмотренных летальных случаев от асфиксии во время обструкции дыхательных путей у 63 пациентов не был уставлен диагноз, и только у 7 пациентов заболевание было верифицировано [9].

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ИНВАЗИВНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С НАО

В данной статье будут освещены аспекты подготовки пациентов с НАО к медицинским вмешательствам и инвазивным процедурам, т. е. вопросы краткосрочной профилактики.

В 2012 г. H. Farkas et al. опубликовали данные исследования, подтверждающие эффективность краткосрочной профилактики у пациентов с НАО. Были проанализированы данные анамнеза пациентов с НАО относительно развития осложнений после оперативных и диагностических вмешательств до и после постановки диагноза, т. е. до и после внедрения краткосрочной профилактики в план ведения больных. Ввиду сложности сбора валидных данных стоматологические манипуляции не учитывались. Были получены следующие результаты: только в 3 из 55 случаев развивались отеки после медицинского вмешательства у пациентов с НАО, получавших краткосрочную профилактику, в то время как без этой терапии отеки развивались в 39 из 89 случаев, что свидетельствует о значительной статистической разнице (тест Фишера,  $p < 0,0001$ ) [15].

Согласно имеющимся данным, основанным на принципах доказательной медицины, при проведении инвазивных медицинских вмешательств пациентам с НАО рекомендуется соблюдать следующие общие правила:

1. Использовать препарат для краткосрочной профилактики (ингибитор С1-эстеразы — Беринерт) для подготовки к плановым и срочным вмешательствам за 1–6 ч до процедуры. При его отсутствии в качестве препаратов второй линии могут быть использованы свежезамороженная плазма и даназол [1, 2, 6, 8].
2. Не прерывать прием базисной терапии (если пациент ее получает) [1].
3. Иметь при себе препарат для лечения отеков (ингибитор С1-эстеразы Беринерт или антагонист брадикининовых В2-рецепторов (икатибант) в дозе, необходимой для купирования 2 атак. Следует убедиться в том, что пациент и персонал обучены технике введения препаратов [1, 2, 6, 8, 14].
4. Избегать, если возможно, интубационного наркоза и отдавать предпочтение другим видам анестезии [1, 14].

5. Предпочитать проводниковую анестезию общей анестезии [14].
6. Обеспечить возможность проведения реанимационных мероприятий, в частности по восстановлению проходимости дыхательных путей [14].
7. Убедиться, что пациент не получает запрещенные при НАО препараты: иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащие препараты [1, 2, 6, 8].
8. Помнить, что поскольку отеки при НАО обусловлены действием брадикинина, данная группа отеков нечувствительна к использованию сГКС, антигистаминных средств и адреналина, следовательно, использовать эти препараты для краткосрочной профилактики и купирования отеков не имеет смысла [1, 2, 16].

Согласно последней редакции международных рекомендаций по ведению пациентов с НАО, единственным препаратом для краткосрочной профилактики, основанной на принципах доказательной медицины (как при плановом, так и при срочном медицинском вмешательстве), является концентрат плазматического С1-ИНГ [2]. Это концентрат ингибитора С1-эстеразы, полученный из донорской крови, оказывающий влияние на все звенья патогенеза при лечении НАО. На территории России зарегистрирован единственный препарат ингибитора С1-эстеразы — **Беринерт**. Беринерт подтвердил свою эффективность и безопасность в клинических испытаниях как за рубежом, так и на территории РФ. Во всем мире Беринерт является препаратом С1-ИНГ с более чем 30-летним опытом применения (более 500 тыс. курсов лечения). Опубликованы данные о его безопасном использовании у всех возрастных категорий больных, в т. ч. у детей и беременных женщин [16, 17]. Поэтому при наличии выбора следует всегда отдавать предпочтение именно этому препарату, особенно если планируется объемное медицинское вмешательство или нет возможности избежать интубационного наркоза [1, 2].

Концентрат С1-ИНГ должен применяться для профилактической премедикации как можно ближе к началу процедуры. Согласно инструкции, принятой на территории Российской Федерации, профилактическая доза препарата перед инвазивной процедурой или оперативным вмешательством составляет 1000 МЕ для взрослого и 15–30 МЕ/кг для ребенка. Препарат вводится внутривенно [2, 18]. Проведение такой премедикации позволяет свести к минимуму риск возможных жизнеугрожающих отеков, однако необходимо помнить, что даже применение концентрата донорского С1-ИНГ эстеразы человека не дает абсолютной гарантии: есть сообщения о клинических случаях и сериях случаев, когда отеки развивались даже после относительно малых операций на фоне премедикации [2, 15, 19]. Поэтому даже при проведении премедикации на время оперативного вмешательства пациент должен иметь с собой средства для купирования острых отеков [1, 2].

К сожалению, в рутинной практике в России применение Беринерта может быть ограничено ввиду низкой обеспеченности пациентов и медицинских учреждений данным препаратом. В такой ситуации необходимо готовить пациента к планируемому вмешательству с помощью препаратов второй линии: даназола, свежезамороженной плазмы, антифибринолитиков.

При плановых медицинских вмешательствах в качестве лекарства для краткосрочной профилактики может быть



использован даназол. Данный препарат относится к фармакологической группе аттенуированных андрогенов. К настоящему времени накоплен очень большой опыт использования аттенуированных андрогенов при НАО. Даназол назначают по схеме 200 мг/сут 7 дней до и 4–5 дней после оперативного вмешательства (если пациент находился на базисной терапии даназолом, то дозу увеличивают в 2 раза от исходной) с дальнейшей отменой или переходом на прежнюю дозу базисной терапии [1, 14, 20]. Следует помнить, что аттенуированные андрогены имеют достаточно много побочных эффектов, и есть категории пациентов, которым противопоказано назначение этих препаратов, несмотря на их эффективность. Однако короткие курсы даназола, как правило, не имеют клинически значимых последствий для здоровья пациента [14].

Несмотря на постановление правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента», многие пациенты и лечебные учреждения не обеспечены специализированными препаратами для краткосрочной профилактики отеков при НАО [22]. При отсутствии даназола и Беринерта единственным доступным средством, способным снизить риск развития отека во время медицинского вмешательства, является нативная или свежезамороженная плазма, которая также является донором ингибитора С1-эстеразы. Ее назначают в дозе 250,0 мл за 1–6 ч до процедуры. Кроме того, при плановом оперативном вмешательстве возможно совместное использование даназола и плазмы. Так как плазма не стандартизирована по содержанию С1-ИНГ и может содержать такие компоненты, как XII фактор свертывания крови, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, ее переливание не всегда может привести к ожидаемому эффекту. Описаны случаи не только отсутствия эффекта от введения плазмы, но и усиления отеков [1, 6, 20]. Кроме того, безопасность плазмы в сравнении с таковой препаратов С1-ИНГ значительно ниже, что связано с более высоким риском передачи трансмиссивных инфекций, а также с аллосенсибилизацией [2].

В настоящее время не рекомендуется использование антифибринолитиков в качестве препаратов для краткосрочной профилактики, по крайней мере в качестве монотерапии [2]. Ряд экспертов считают, что возможно использование аминокaproновой кислоты в качестве дополнительного метода профилактики развития отеков: в дополнение к даназолу рекомендуется введение аминокaproновой кислоты в/в капельно 200,0 мл [1]. Также перед проведением стоматологических манипуляций применяют полоскание полости рта 5% раствором аминокaproновой кислоты.

В том же исследовании Farkas et al. (2012) было проведено сравнение препаратов, используемых для краткосрочной профилактики. В исследовании были рассмотрены 134 манипуляции (стоматологические, диагностические или хирургические), проведенные 57 пациентам с НАО на фоне краткосрочной профилактики. Беринерт был назначен в 87 случаях, даназол — в 38, транексамовая кислота — в 9. На фоне премедикации транексамовой кислотой отек развился в 3 из 9 случаев (33%), даназолом — в 5 из 38 (13%), Беринертом — только в 5 из 87 случаев (6%). Таким образом, это исследование явилось од-

ним из подтверждающих более высокую эффективность Беринерта в качестве метода краткосрочной профилактики в сравнении с другими препаратами [16].

Гораздо чаще, чем с медицинскими вмешательствами, пациенты сталкиваются с бытовыми триггерными факторами, это могут быть стрессовые ситуации (экзамен, переезд, личные переживания), менструации, инфекционные заболевания, укусы насекомых, физические нагрузки. Воздействие некоторых триггерных факторов нередко известно заранее, поэтому возможно к ним подготовиться. При невозможности проведения профилактики С1-ИНГ рекомендуется назначение даназола (или увеличение его дозы) по схеме, рекомендуемой для подготовки к медицинским манипуляциям. У некоторых пациентов (при доказанной ранее эффективности) возможно назначение или увеличение дозы транексамовой кислоты. Также считается эффективным назначение или удвоение дозы препарата на период инфекционных заболеваний (начиная с предоперационного этапа).

Перед проведением медицинского вмешательства необходимо тщательно собрать информацию о лекарственных средствах, принимаемых пациентом. Некоторые препараты существенно ухудшают течение заболевания и увеличивают риск развития отеков, в т. ч. жизнеугрожающих. К таким препаратам относятся иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащие препараты. Эти лекарства должны быть немедленно заменены на препараты из других фармакологических групп [1, 16].

Существуют особенности краткосрочной профилактики развития отеков у детей, а также беременных и кормящих женщин. В данных группах использование других препаратов, кроме концентрата ингибитора С1-эстеразы человека Беринерта, крайне нежелательно [16, 22–25]. Беременным и кормящим женщинам противопоказан прием даназола в течение всего периода беременности и лактации. Роды пациенток с НАО должны проходить исключительно в медицинском учреждении, предварительно необходима консультация аллерголога-иммунолога. Практика показывает, что физиологические неосложненные роды крайне редко осложняются ангиоотечком, несмотря на серьезную механическую травму, однако большинство экспертов считает необходимым проведение премедикации с целью минимизации возможных рисков. Пациентка должна находиться под пристальным наблюдением на срок не менее чем 72 ч после родов и иметь при себе препараты для купирования отека не менее чем на 2 атаки. В случае необходимости проведения кесарева сечения, эпизиотомии, вакуум-экстракции и других вмешательств необходимо применение концентрата ингибитора С1-эстеразы человека, а случае его отсутствия — свежезамороженной плазмы. Если нет немедленного доступа к препаратам, не следует откладывать медицинское вмешательство, препараты можно ввести позднее, как только это станет возможно [24, 25].

Для детей также является предпочтительным использование концентрата ингибитора С1-эстеразы человека в дозе 15–30 МЕ/кг массы тела за 1–6 ч до процедуры. Если препарат недоступен, возможно использование свежезамороженной плазмы 10 мл/кг массы тела за 1 ч до процедуры. При плановом вмешательстве возможно использование даназола (при коротком курсе вероятность развития побочных эффектов сведена к минимуму) в дозе 10 мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут) в течение 5–7 дней до процедуры и 2–3 дня после нее. Если



- Показан для лечения и профилактики острых приступов НАО<sup>1</sup>
- Воздействует на основную причину возникновения приступов НАО<sup>2</sup>
- Обеспечивает быстрый терапевтический эффект с началом действия в течение 30 мин<sup>3,4</sup>
- Действует длительно – с очень низким риском возобновления симптомов или необходимости повторного введения препарата<sup>2,3</sup>
- Разрешено самостоятельное введение в домашних условиях<sup>1</sup>

#### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕРИНЕРТ®

**Группировочное наименование:** ингибитор С1-эстеразы человека. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. **Состав. Действующее вещество:** ингибитор С1-эстеразы человека 400–625 МЕ (500 МЕ) в 1 флаконе с лиофилизатом. **Показания к применению.** Наследственный ангионевротический отек (НАО) I или II типа. Лечение и профилактика острых приступов НАО. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет. **Форма выпуска.** Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 500 МЕ. По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону

с растворителем и 1 устройству для добавления растворителя со встроенным фильтром с инструкцией по применению в картонной пачке. Дополнительно прилагается комплект для внутривенного введения. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 30 месяцев. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БЕРИНЕРТ® ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ**

**Список литературы:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Беринерт®. Регистрационный номер ЛП-001607. 2. Weiler CR, Van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:958-972. 3. Creig TJ et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:801-8. 4. Creig TJ et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks – final results of the I.M.P.A.C.T. study. *Allergy.* 2011. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x.

имеются абсолютные противопоказания к использованию андрогенов, возможно применение транексамовой кислоты (20–40 мг/кг/сут, разделенные на 3–4 дозы) в течение 2 дней до и после процедуры [16, 22, 23]. Но необходимо учитывать, что, согласно инструкции, даназол противопоказан к применению у детей и применяется «off label» и только при недоступности С1-ИНГ.

Любая профилактическая премедикация не исключает развития «прорывных» приступов, поэтому пациенты должны быть не только обеспечены препаратами (Беринерт или икатибант) для купирования отеков, но при недостаточном ответе на фармакотерапию должна быть возможность осуществления интубации. Пациента следует оставить под наблюдением анестезиолога-реаниматолога при появлении первых признаков компрессии ВДП [2, 15].

На сегодняшний день основной проблемой при ведении больных с НАО в нашей стране является низкая осведомленность врачей об этом заболевании и, как следствие, его низкая выявляемость. Пациентов годами ведут с неверными диагнозами, назначают неподходящую терапию (или не назначают вовсе), отказывают в проведении актуальной медицинской помощи. В нашей практике часто встречаются пациенты, у которых развитие отеков после стоматологической манипуляции расценивается как лекарственная непереносимость местных анестетиков, из-за этого им проводят многие болезненные манипуляции без анестезии (что также может привести к отеку) или отказывают в помощи. К счастью, на сегодняшний день в арсенале врачей достаточно препаратов, позволяющих минимизировать риск развития осложнений на фоне медицинской манипуляции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беринерт — препарат относительно новый на российском фармакологическом рынке, но он уже успел продемонстрировать свою эффективность в качестве препарата и для купирования отеков, и для долгосрочной и краткосрочной профилактики. Безусловно, по показателям безопасности и эффективности данный препарат является «золотым стандартом» и препаратом выбора в качестве краткосрочной профилактики. К сожалению, обеспеченность Беринертом в нашей стране крайне низка, однако его отсутствие ни в коем случае не должно становиться основанием для отказа в проведении необходимого медицинского вмешательства. При этом, учитывая более высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений на фоне премедикации свежемороженой плазмой и даназолом, медицинские работники должны быть готовы к оказанию помощи в необходимом объеме для купирования возможной атаки НАО. Для минимизации рисков и улучшения прогноза при проведении медицинского вмешательства требуется коллегиальное ведение пациента лечащим врачом-специалистом и аллергологом-иммунологом. Следует помнить, что риск развития отека на фоне или после медицинского вмешательства может быть значительно повышен за счет периперативного стресса, который испытывает пациент. Причиной тревоги может быть как сама медицинская манипуляция, так и ожидание осложнений в виде отеков. С целью контроля беспокойства пациента прежде всего необходимо провести беседу с ним, чтобы он имел представление о плане вмешательства, действиях, принятых для минимизации риска развития отеков, а также

о доступности реанимационной помощи. При необходимости следует провести психоневрологическую консультацию и подобрать соответствующую терапию.

Подводя итог сказанному выше, хочется отметить, что долгожданное появление в России высокоэффективного и безопасного средства для краткосрочной профилактики ангиоотечков — С1-ИНГ (Беринерта) позволяет оказывать медицинскую помощь пациентам с НАО на качественно ином уровне, обеспечивая не только безопасность пациенту, но и «спокойствие» врачу. При правильном проведении премедикации потенциально жизнеугрожающие манипуляции (такие как удаление зубов, эндоскопические исследования, роды и др.) становятся рутинными и для пациентов с НАО. При отсутствии С1-ИНГ необходимо проводить премедикацию препаратами второй линии (даназол, плазма), понимая, что данные средства не могут рассматриваться как адекватная альтернатива С1-ИНГ и гарантировать такую же степень безопасности. Поэтому подобные манипуляции следует проводить в медицинских учреждениях, оснащенных блоком интенсивной терапии.

И все же одной из главных составляющих успеха является повышение осведомленности о данном заболевании как аллергологов-иммунологов, так и смежных специалистов, поскольку своевременно поставленный диагноз и правильная тактика лечения способны снизить смертность и риск инвалидизации и повысить уровень качества жизни больных.

## Литература

- Ильина Н.И., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 461–482 [Irina N.I., Khaitov R.M. Allergologia i immunologiya: natsional'noye rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2009. S. 461–482 (in Russian)].
- Maurer M., Magerl M., Anstogel I. et al. The international WAO/EAAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. P. 1–22. doi: 10.1111/all.13384.
- Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Pol Arch Med Wewn*. 2016. Vol. 126 (1–2). P. 76–85.
- Cicardi M., Suffritti C., Perego F., Caccia S. Novelty in the Diagnosis and Treatment of Angioedema // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26 (4). P. 212–221.
- Bas M., Adams V., Suvorava T. et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin // *Allergy*. 2007. Vol. 62 (8). P. 842–856.
- Craig T., Aygören-Pürsün E., Bork K. et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema // *World Allergy Organ J*. 2012. Vol. 5 (12). P. 182–199.
- Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21 (5). P. 333–347.
- Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. HAWK under the patronage of EAAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). 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.
- 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.
- Ali M.A., Borum M.L. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know // *Clin Exp Gastroenterol*. 2014. Vol. 7. P. 435–445.
- Rubinstein E., Stolz L.E., Sheffer A.L. et al. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency // *BMC Gastroenterology*. 2014. Vol. 14. P. 71.
- Zotter Z., Csuka D., Szabó E. et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Orphanet J Rare Dis*. 2014. Vol. 9. P. 44.
- Williams A.H., Craig T.J. Perioperative management for patients with hereditary angioedema // *Allergy Rhinol (Providence)*. 2015. Vol. 6 (1). P. 50–55.
- MacBeth L.S., Volcheck G.W., Sprung J., Weingarten T.N. Perioperative course in patients with hereditary or acquired angioedema // *J Clin Anesth*. 2016. Vol. 34. P. 385–391.
- Farkas H., Zotter Z., Csuka D. et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor — a long-term survey // *Allergy*. 2012. Vol. 67 (12). P. 1586–1593.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>