

# Наследственный ангиоотек: подходы к диагностике и лечению, анализ клинического семейного случая

О.В. Скороходкина<sup>1</sup>✉, ORCID: 0000-0001-5793-5753, olesya-27@rambler.ru

А.В. Лунцов<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2552-2107, luntsov@gmail.com

А.А. Васильева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3382-4781, a-v.doc@mail.ru

О.А. Барейчева<sup>2</sup>, olga-alex21@mail.ru

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

## Резюме

Наследственный ангиоотек (НАО) относится к группе редких, орфанных, генетически детерминированных дефектов, представляющих значительную медико-социальную проблему из-за выраженного влияния на качество жизни и потенциальной летальности, а также возникающих сложностей, связанных со своевременной постановкой диагноза и назначением адекватного лечения. В статье представлены данные о современной классификации НАО, клинических проявлениях заболевания, подходах к верификации диагноза и принципах лечения. Терапия НАО определяется необходимостью эффективного купирования острых приступов заболевания, проведением профилактики отеков перед медицинскими вмешательствами, а также, по показаниям, долговременной профилактики. В статье обсуждается дифференцированный подход к лечению НАО, дана характеристика различных вариантов терапевтических вмешательств. В клиническом случае описана история нескольких поколений семьи с проявлениями НАО. Продемонстрирован современный подход к диагностике заболевания на основе детализации анамнеза, клинических симптомов, результатов лабораторных исследований. Проведен анализ эффективности лечения и показана высокая эффективность патогенетической терапии НАО препаратом ингибитора С1-эстеразы человека.

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотек, С1-ингибитор, купирование острых атак наследственного ангиоотека, кратковременная и долговременная профилактика наследственного ангиоотека, ингибитор С1-эстеразы человека

**Для цитирования:** Скороходкина О.В., Лунцов А.В., Васильева А.А., Барейчева О.А. Наследственный ангиоотек: подходы к диагностике и лечению, анализ клинического семейного случая. *Медицинский совет*. 2021;(12):34–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-34-40>.

**Конфликт интересов:** материал подготовлен при поддержке компании CSL Bering. Это никак не повлияло на мнение авторов.

# Hereditary angioedema: approaches to diagnosis and treatment, analysis of a clinical family case

Olesya V. Skorohodkina<sup>1</sup>✉, ORCID: 0000-0001-5793-5753, olesya-27@rambler.ru

Alexey V. Luntsov<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2552-2107, luntsov@gmail.com

Alla A. Vasileva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3382-4781, a-v.doc@mail.ru

Olga A. Bareycheva<sup>2</sup>, olga-alex21@mail.ru

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia

## Abstract

Hereditary angioedema belongs to the group of rare, orphan, genetically determined defects that represent a significant medical and social problem due to the pronounced impact on the quality of life and potential mortality, as well as the emerging difficulties associated with timely diagnosis and the appointment of adequate treatment. The article presents data on the modern classification of hereditary angioedema, clinical manifestations of the disease, approaches to diagnosis verification and treatment principles. Therapy of hereditary angioedema is determined by the need for effective relief of acute attacks of the disease, prevention of edema before medical interventions, and, if indicated, long-term prophylaxis. The article discusses a differentiated approach to the treatment of hereditary angioedema, characterizes various options for therapeutic interventions. In a clinical case, the history of several generations of a family with manifestations of hereditary angioedema is described. A modern approach to the diagnosis of the disease based on detailed history, clinical symptoms, and laboratory research results has been demonstrated. The analysis of the effectiveness of treatment was carried out and the high efficiency of pathogenetic therapy of hereditary angioedema with human C1-esterase inhibitor was shown.

**Keywords:** hereditary angioedema, C1-inhibitor, relief of acute attacks of hereditary angioedema, short-term and long-term prophylaxis of hereditary angioedema, human C1-esterase inhibitor

**For citation:** Skorohodkina O.V., Luntsov A.V., Vasileva A.A., Bareycheva O.A. Hereditary angioedema: approaches to diagnosis and treatment, analysis of a clinical family case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-34-40>.

**Conflict of interest:** prepared with the support of CSL Bering. This did not affect the opinion of the authors in any way.

## ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ангиоотек (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отеков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина, относится к первичным иммунодефицитам без проявлений инфекционного синдрома. При этом наследование в подавляющем большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу. Распространенность НАО в среднем составляет 1:50 000 [1, 2].

Следует отметить, что НАО относится к хроническим заболеваниям с тяжелым бременем болезни для пациента, следовательно, оказывает существенное влияние на качество его жизни. Приступы часто непредсказуемые, значительно снижают социальную активность пациента, ограничивают передвижения, сопровождаются болезненностью, вызывают снижение работоспособности, что, в свою очередь, влияет на успехи в учебе и производительность труда. Косвенные затраты пациента и непосредственные медицинские затраты также приводят к снижению качества жизни [3–5].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2020 г.) на сегодняшний день предложена следующая классификация НАО [1]. Выделяется форма НАО с дефицитом С1-ингибитора (вследствие мутации в гене *SERPINC1*), который делится на НАО I типа (85% случаев), обусловленный снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме, и НАО II типа (15% случаев), когда уровень С1-ингибитора в пределах нормы или повышен, но отмечается снижение функциональной активности С1-ингибитора. Кроме того, выделяется форма НАО без дефицита С1-ИНГ, т.е. не связанная с нарушениями в системе комплемента. В этом случае заболевание обусловлено мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО – FXII), плазминогена (НАО-PLG), ангиопозина 1 (НАО-ANGPT1), кининогена 1 (НАО – KNG1), а также НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО), который устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности при условии типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом [6–8].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОТЕКА

Характерными особенностями НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. Субъективно пациенты, как правило, ощущают «напряженность» кожи, а в особо тяжелых случаях – боль и жжение. Отеки нарастают медленно и медленно регрессируют, в среднем сохраняются около 72 ч, но могут персистировать и более продолжительное время [8–10]. Следует отметить, что НАО I и II типов не различаются по своим клиническим проявлениям. При этом приступы ангиотека

разнообразны и по локализации, и по степени тяжести. Известно, что наиболее частой локализацией ангиоотечков являются лицо и конечности (периферические отеки) [11]. Несколько реже наблюдаются отеки в области брюшной полости (абдоминальные атаки), при которых клиническая картина варьирует от незначительного дискомфорта в проекции живота до клиники «острого живота», что нередко приводит к диагностическим ошибкам и неверной тактике ведения больных [12]. В ряде случаев подобные пациенты переносят оперативные вмешательства на органах брюшной полости, и не случайно у таких больных в литературе описан так называемый «географический живот», что следствие проведенных операций и формирования рубцов [13]. Следует отметить, что абдоминальные атаки могут сопровождаться выраженной слабостью и снижением артериального давления ввиду значительного выпота в брюшную полость под действием брадикинина [14].

Менее часто ангиоотеки локализуются в области верхних дыхательных путей (отек гортани, языка, связочного аппарата и мягкого неба). Однако следует подчеркнуть, что эта локализация, несмотря на меньшую распространенность, является жизнеугрожающей, так как обструкция дыхательных путей и асфиксия могут вызвать летальный исход [1, 2]. По данным анамнеза отеки верхних дыхательных путей у пациентов с НАО встречаются в 56% случаев. Клинически они проявляются нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором. Несмотря на медленное нарастание отека время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо и может составлять от 20 мин до 14 ч [2, 11, 15].

Среди провоцирующих факторов, приводящих к развитию ангиоотечков при НАО, следует назвать механическое воздействие, хирургические вмешательства, стоматологические манипуляции, физическую нагрузку, стресс, инфекции, воздействие холода, а также прием некоторых лекарственных препаратов, к которым могут относиться эстрогенсодержащие оральные препараты и ингибиторы АПФ [1, 2, 10]. Так, например, у пациентов с НАО хирургическая стоматология, включая экстракцию зубов, может сопровождаться эпизодами отека, включая отек губ, лица, языка и гортани с обструкцией верхних дыхательных путей. В литературе описаны случаи смерти четырех пациентов от отека гортани, вызванного экстракцией зуба, которая (после бессимптомного латентного периода от 4 до 30 ч) спровоцировала такой отек. Трое из пациентов умерли от асфиксии в ночь после операции, а четвертый скончался во вторую ночь. У трех пациентов отек гортани ранее не наблюдался [15].

## ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНГИОТЕЧКОВ

Своевременная диагностика при НАО часто имеет определяющее значение для прогноза заболевания. При подозрении на НАО с целью верификации диагноза следует проводить исследование, направленное на определение количественного и функционального содержания ингибитора С1-эстеразы, а также на содержание компо-

нентов компонента C4 и C1q [1, 16, 17]. В ряде случаев, в частности при диагностике НАО без снижения C1-ингибитора, необходимо проведение генетического обследования [18]. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики является двукратное исследование уровня C1-ИНГ и его функциональной активности с интервалом не менее чем в 1 мес. При этом для НАО I типа, который, как мы уже упоминали, наблюдается в 85% случаев, характерны как низкая концентрация, так и низкая функциональная активность C1-ИНГ. При НАО II типа концентрация C1-ИНГ сохраняется в пределах нормальных значений, а может быть и повышенной, в то время как функциональная активность C1-ИНГ снижена. Следует отметить, что определение уровня C4-компонента компонента в диагностике НАО имеет лишь вспомогательное значение и рассматривается как дополнительный критерий, подтверждающий диагноз, поскольку снижение этого показателя может наблюдаться и при других заболеваниях [1, 19, 20].

Кроме того, поскольку НАО является генетически обусловленным заболеванием, большое значение имеет семейное консультирование. Известно, что отягощенная наследственность по клиническим проявлениям НАО прослеживается приблизительно в 75% случаях, у ряда пациентов диагностируется НАО в связи с вновь возникшей мутацией. Во всех случаях важна ранняя диагностика заболевания, в том числе у детей с бессимптомным течением, при условии отягощенной наследственности. Тем не менее, несмотря на существующий алгоритм диагностики НАО, в настоящее время диагноз нередко ставится с большой задержкой. Известно, что в мировой практике НАО диагностируется лишь через несколько лет после возникновения первых симптомов заболевания [18, 20]. К сожалению, Российская Федерация не является исключением. В частности, в Республике Татарстан, по данным статистики, в настоящее время проживает 3 902 642 человека<sup>1</sup>. Следовательно, с учетом распространенности заболевания пациентов с НАО должно быть 78 человек. Фактически же на учет состоит лишь 8 пациентов с НАО,

из них 7 взрослых и 1 ребенок, при этом интервал между дебютом заболевания и установлением диагноза у разных пациентов с НАО составляет от 6 до 36 лет.

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОТЕКА

Своевременно назначенное лечение по поводу НАО может обеспечить хорошее качество жизни пациентов, так как позволяет не только эффективно купировать симптомы заболевания, но и обеспечить профилактику обострений. При этом профилактика может быть краткосрочной, например перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями, и долгосрочной, т.е. профилактикой рецидивов [1, 21, 22].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАО отеки дыхательных путей, отеки в области лица и шеи, тяжелые абдоминальные атаки, а в ряде случаев и тяжелые периферические отеки требуют активной терапии в связи с риском развития неблагоприятных исходов [1, 2]. С целью купирования атак НАО в настоящее время возможно применение двух препаратов патогенетической терапии: ингибитора C1-эстеразы человека, а также блокатора рецепторов к брадикинину – икатибанта. В случае отсутствия указанных препаратов по жизненным показаниям при тяжелом ангиотеке необходимо введение свежезамороженной плазмы. Таким образом, краткосрочная профилактика атак НАО проводится предварительным введением препарата ингибитора C1-эстеразы, и также, в экстренных случаях, при отсутствии препарата, – введением свежезамороженной плазмы [23]. При плановом оперативном вмешательстве с целью краткосрочной профилактики возможно назначение даназола. В свою очередь, терапия, направленная на долгосрочную профилактику атак НАО, должна быть персонализирована, ее вариант определяется особенностями течения заболевания, наличием индивидуальных противопоказаний, а также возможностями реализации той или иной терапии в каждом конкретном случае (табл.) [1, 24].

Таким образом, патогенетическая терапия с использованием препарата ингибитора C1-эстеразы человека

<sup>1</sup> Численность населения муниципальных образований Республики Татарстан на начало 2019 года. Режим доступа: <https://tatstat.gks.ru/naselenie>.

● **Таблица.** Принципы лечения наследственного ангиотека [1]

● **Table.** Principles of treatment of hereditary angioedema [1]

Направление терапии	Препараты для взрослых	Препараты для детей
Купирование отеков	1. Икатибант. 2. Ингибитор C1-эстеразы человека. 3. Свежезамороженная плазма*	1. Икатибант (у детей старше 2 лет). 2. Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет). 3. Свежезамороженная плазма*
Краткосрочная профилактика	1. Ингибитор C1-эстеразы человека. 2. Даназол. 3. Свежезамороженная плазма*	1. Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет). 2. Свежезамороженная плазма*. 3. Даназол
Долгосрочная профилактика	1. Даназол. 2. Транексамовая кислота. 3. Прогестагены**. 4. Ингибитор C1-эстеразы человека	1. Ингибитор C1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет). 2. Транексамовая кислота. 3. Даназол (только детям, достигшим V стадии полового созревания)

\*Свежезамороженная плазма должна использоваться только при отсутствии быстрого доступа к терапии с доказанной эффективностью (икатибант, концентрат ингибитора C1-эстеразы человека) и не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии (как в контексте купирования отеков, так и в контексте краткосрочной профилактики), так как не стандартизирована по количеству ингибитора C1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать ангиотек у пациента.

\*\*Прогестагены могут быть использованы только у женщин детородного возраста.

может быть назначена для купирования атак НАО, проведения краткосрочной профилактики, а также с целью долговременной профилактики отеков [25–27]. Следует отметить, что препарат ингибитора С1-эстеразы человека в проведенных клинических исследованиях продемонстрировал наивысшую эффективность при купировании атак НАО, полный эффект от введения препарата прослеживается в 99% случаях. При использовании же икатибанта для лечения возникших тяжелых отеков полный эффект однократного введения препарата отмечается приблизительно в 90% случаях, в ряде ситуаций требуется его повторное введение [28]. В связи с этим использование препарата ингибитора С1-эстеразы при купировании отека может быть предпочтительно, особенно в случаях абдоминальных атак, при которых быстрое наступление терапевтического эффекта не только обеспечивает положительную динамику клинической картины и облегчает состояние пациента, но и позволяет эффективно провести дифференциальную диагностику НАО с другими патологическими состояниями в спектре клинических проявлений «острого живота» [2, 29]. В настоящее время в РФ зарегистрирован единственный препарат ингибитора С1-эстеразы человека – Беринерт®.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В продолжение представляем результаты клинического наблюдения за семьей, в которой проявления ангиоотека имели место в нескольких поколениях.

Пациентка К., 38 лет, обратилась на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу в ноябре 2017 г. с жалобами на возникновение отеков, преимущественно в области конечностей, реже – в области туловища, лица, с частотой эпизодов до 1–2 раз в месяц. В большинстве случаев отеки возникали без видимой причины, но при этом провоцирующим фактором могла быть травматизация и механическое воздействие на кожу. При детализации клинических характеристик обращало на себя внимание сохранение отеков у пациентки до 3–4 дней и отсутствие влияния на выраженность и длительность персистирования отека приема антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. Важно отметить, что ангиоотек не сопровождался уртикарными высыпаниями и зудом.

Из анамнеза известно, что первые симптомы у пациентки возникли в возрасте 18 лет, таким образом, период времени с момента начала заболевания до обращения к аллергологу-иммунологу составил 20 лет. Первыми проявлениями в дебюте заболевания был отек лица, а также эпизоды абдоминального синдрома с болью в области живота, рвотой, жидким стулом, которые отмечались неоднократно, требовали обращений за неотложной помощью в стационар хирургического профиля (во всех случаях симптомы разрешались, диагностические и лечебные хирургические вмешательства не проводились). Кроме того, отдельные эпизоды отека в области лица у пациентки сопровождалась возникновением затрудненного дыхания, при котором отмечалась осиплость голоса или афония. Однако, несмотря на тяжесть симптомов, эпизоды ларингеальных

атак в анамнезе не прогрессировали до степени асфиксии и не требовали проведения трахеотомии или интубации.

Важно отметить, что у пациентки не было клинических проявлений atopических заболеваний, непереносимости пищевых продуктов, лекарственных средств, а также указаний на использование препаратов группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. В анамнезе у пациентки до обращения была одна беременность, которая протекала без патологии и завершилась естественным родоразрешением.

При первичном объективном осмотре отклонения от нормы отсутствовали. Проведенное общеклиническое лабораторное обследование также не выявляло патологических изменений. Так, в общем анализе крови уровень эозинофилов был в пределах нормы (3% в лейкоформуле, 80 клеток в мкл), параметры биохимического анализа крови, уровень С-реактивного белка также были в пределах референсных значений. В свою очередь, по результатам аллергологического обследования (кожные пробы с неинфекционными аллергенами) специфическая гиперчувствительность не выявлялась, уровень IgE общего соответствовал норме.

На основе характерной клинической картины, анамнеза заболевания, проведенного общеклинического и аллергологического обследования был выставлен предварительный диагноз: НАО. В последующем с целью верификации диагноза было назначено исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности, которое выявило резкое снижение количественного параметра (0,0381 г/л, при нормальных значениях 0,21–0,43 г/л). Повторное определение показателя выявило аналогичные результаты, что позволило на этом этапе подтвердить у пациентки диагноз: НАО I типа.

Таким образом, установленный окончательный диагноз позволил определить дальнейшую тактику лечения. С целью купирования отека с локализацией в области лица, горла, дыхательных путей, особенно с симптомами нарушения их проходимости, а также при абдоминальных атаках пациентке было рекомендовано использовать два альтернативных препарата неотложной помощи: икатибант в дозе 30 мг для подкожного введения или ингибитор С1-эстеразы в дозе 1500 МЕ для внутривенного введения. На первом этапе также было проведено обучение самостоятельному подкожному введению препарата икатибант. Кроме того, в индивидуальном плане лечения было предусмотрено проведение краткосрочной профилактики возникновения отека при проведении инвазивных процедур, стоматологических, оперативных вмешательствах с использованием ингибитора С1-эстеразы в дозе 1000 МЕ внутривенно менее чем за 6 ч перед процедурой. В плане долговременной профилактики НАО был назначен даназол в дозе 200 мг 1 раз в сутки внутрь [1, 2].

Дальнейшее наблюдение за пациенткой показало высокую эффективность терапии в плане достижения контроля над заболеванием, тяжелые эпизоды отека удавалось своевременно купировать назначенными препаратами неотложной помощи. Так, в течение прошедшего года потребность в купировании тяжелых отеков возник-



кала 4 раза. В двух случаях – при локализации отека в области лица с симптомами затрудненного глотания, а также при возникновении абдоминальной атаки – был использован препарат ингибитора С1-эстеразы, пациентка отмечала полный эффект купирования симптомов во всех случаях, при этом уменьшение интенсивности проявлений НАО отмечалось уже в течение 1-го часа после введения препарата. Нами также было прослежено у пациентки К. течение второй беременности, которая наступила весной 2018 г. Начиная с I триместра и в последующем частота возникновения отеков уменьшилась, за весь период беременности на сроке 9–10 нед. неоднократно наблюдался ангиоотек мягких тканей живота, в связи с чем пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение центральной районной больницы, при этом отек разрешился самостоятельно в течение 72 ч. В период беременности долгосрочная профилактика НАО не требовалась. В декабре 2018 г. пациентка родила девочку, роды были срочные, с естественным родоразрешением, в период родовой деятельности и родов отеки не наблюдались.

Одновременно в ноябре 2017 г. на консультацию к аллергологу-иммунологу обратился родной брат пациентки К., пациент Ф., 42 года, с аналогичными жалобами на рецидивирующие отеки, со сходной клинической характеристикой и частотой 1–2 раза в месяц, которые беспокоят с 20 лет. Таким образом, и у сестры, и у брата дебют заболевания отмечался приблизительно в одном возрастном периоде.

Первым проявлением заболевания у пациента Ф. была тяжелая форма абдоминальной атаки, с выраженными схваткообразными болями в животе, наличием жидкого стула. Симптомы послужили причиной неотложной госпитализации и были расценены как проявления «острого живота». В связи с этим была проведена диагностическая лапаротомия. Важно отметить, что впоследствии у пациента также отмечались неоднократные эпизоды отеков с затрудненным дыханием и развитием афонии. При возникновении отеков больной неоднократно самостоятельно принимал антигистаминные препараты, при этом эффекта от их приема не наблюдалось.

После оценки объективного статуса, проведения общеклинического и аллергологического обследования, которые не выявили отклонений от нормы, пациенту с учетом наличия подтвержденного диагноза НАО у сестры был выставлен предварительный диагноз НАО. С целью подтверждения диагноза было назначено исследование концентрации и функциональной активности С1-ингибитора. По результатам 2-кратного определения было выявлено снижение (0,0785 г/л, при нормальных значениях 0,21–0,43 г/л), характерное для наследственного НАО I типа.

Дальнейшее назначение адекватной терапии с применением препаратов для купирования тяжелых отеков (икатибант в дозе 30 мг для подкожного введения или ингибитор С1-эстеразы в дозе 1500 МЕ для внутривенного введения), краткосрочной (с использованием ингибитора С1-эстеразы в дозе 1000 МЕ внутривенно менее чем

за 6 ч менее чем за 6 часов перед медицинской, стоматологической или хирургической процедурой) и долгосрочной профилактики (даназол 200 мг 1 раз в сутки внутрь) также продемонстрировало высокую эффективность лечения. В течение прошедшего года пациент трижды использовал препараты неотложной терапии при локализации отека в области лица и горла, был отмечен полный эффект в плане купирования проявлений при применении как икатибанта, так и ингибитора С1-эстеразы.

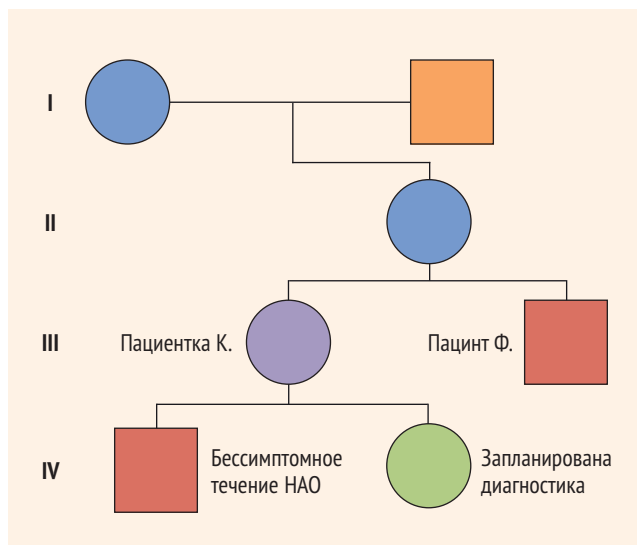
Несомненно, представляет клинический интерес семейных анамнез пациентов, представленных в клиническом случае. Из семейной истории известно, что мать пациентов страдала рецидивирующими отеками. Отеки также характеризовались различной локализацией, и тяжелая ларингеальная атака с клиникой асфиксии послужила причиной летального исхода 10 лет назад. Консультации аллерголога-иммунолога не осуществлялись и диагноз НАО не был установлен как прижизненно, так и по результатам медицинского заключения о смерти. В свою очередь, у бабушки по линии матери также наблюдались ангиоотеки. Заболевание не было идентифицировано как НАО и в возрасте 51 года привело к летальному ангиоотеку гортани после экстракции зуба.

Наконец, у пациентки К. имеется 2 ребенка: у мальчика 12 лет в настоящее время нет и не было клинических проявлений НАО, тем не менее ребенку было проведено определение эстеразного ингибитора С1 (функционального и количественного) с выявлением снижения уровня С1-ингибитора, что позволило верифицировать диагноз НАО на этапе до клинической манифестации симптомов. У младшего ребенка пациентки, девочки 2-летнего возраста, эпизодов отека не было, в настоящее время запланировано лабораторное исследование показателей системы комплемента.

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют особенности течения НАО, который наблюдался в 4 поколениях в одной семье (рис.).

● **Рисунок.** Генеалогическая карта семьи представленных клинических случаев

● **Figure.** Genealogical family chart of the presented clinical cases



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что НАО представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как в значительной степени влияет на качество жизни пациентов, может быть потенциально летальным и требует комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий. Низкая врачебная настороженность, во многом связанная с относительно невысокой частотой встречаемости НАО, определяют в подавляющем большинстве случаев позднюю диагностику заболевания и, как следствие, принятие

неправильных решений в тактике лечения. В свою очередь, проведенное целенаправленное обследование пациентов с характерной клинической картиной рецидивирующего ангиотека, особенно при наличии семейной истории заболевания, позволяет своевременно верифицировать диагноз НАО, назначить адекватную терапию и тем самым значительно снизить риски неблагоприятных исходов заболевания.



Поступила / Received 19.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2021

Принята в печать / Accepted 14.05.2021

## Список литературы

1. Близнетц Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., Джобова Э.М., Ильина Н.А., Кузьменко Н.Б. и др. *Наследственный ангионевротический отек: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recommendations/102.html](https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/102.html).
2. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., Aygören-Pürsün E., Betschel S., Bork K. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. <https://doi.org/10.1111/all.13384>.
3. Lumry W., Settipane R. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl. 1):S08–S13. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200050>.
4. Banerji A., Davis K., Brown T., Hollis K., Hunter S., Long J. et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(6):600–607. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.02.018>.
5. Kessel A., Farkas H., Kivity S., Veszeli N., Köhalmi K., Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):692–698. <https://doi.org/10.1111/pai.12758>.
6. Proper S., Lavery W., Bernstein J. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl. 1):S03–S07. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200040>.
7. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>.
8. Kaplan A., Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.001>.
9. Zuraw B., Christiansen S. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8561-8>.
10. Banerji A., Li Y., Busse P., Riedl M.A., Holtzman N.S., Li H.H. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):212–223. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4123>.
11. Bernstein J. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care.* 2018;24(14):292–298. Available at: <https://www.ajmc.com/view/severity-of-hae-prevalence-and-diagnostic-considerations>.
12. Rubinstein E., Stolz L., Sheffer A., Stevens C., Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:71. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-71>.
13. Soni P., Kumar V., Alliu S., Shetty V. Hereditary angioedema (HAE): a cause for recurrent abdominal pain. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016217196. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217196>.
14. Hahn J., Hoess A., Friedrich D., Mayer B., Schauf L., Hoffmann T., Greve J. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(12):1443–1449. <https://doi.org/10.1111/ddg.13698>.
15. Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(8):1088–1094. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0323>.
16. Henao M., Kraschnewski J., Kelbel T., Craig T. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:701–711. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S86293>.
17. Charest-Morin X., Betschel S., Borici-Mazi R., Kanani A., Lacuesta G., Rivard G. et al. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:83. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0307-0>.
18. Germentis A., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):170–182. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8543-x>.
19. Фомина Д.С., Бобрикова Е.Н., Сердотеева С.А. Особенности диагностики и клинических подходов к ведению пациентов с наследственными ангиотеками без дефицита ингибитора C1-эстеразы. Анализ клинической ситуации. *Российский аллергологический журнал.* 2020;17(1):58–65. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.006>.
20. Bork K., Machnig T., Wulff K., Witzke G., Prusty S., Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>.
21. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment. *Allergol Select.* 2018;2(1):121–131. <https://doi.org/10.5414/ALX1561E>.
22. Nicola S., Rolla G., Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context.* 2019;8:212605. <https://doi.org/10.7573/dic.212605>.
23. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. Оказание неотложной медицинской помощи пациентам с ангиотеками, индуцированными брадикинином. *Медицинский алфавит.* 2017;1(5):33–39. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/61/0>.
24. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Долгосрочная профилактика ангиотек у пациентов с НАО. *Российский аллергологический журнал.* 2019;16(3):75–83. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2019.16.3.75>.
25. Yakaboski E., Motazed T., Banerji A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(1 Suppl.):S47–S50. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200077>.
26. MacBeth L., Volcheck G., Sprung J., Weingarten T. Perioperative course in patients with hereditary or acquired angioedema. *J Clin Anesth.* 2016;34:385–391. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.05.010>.
27. Craig T., Busse P., Gower R., Johnston D., Kashkin J., Li H. et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673–679. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.025>.
28. Baş M., Greve J., Hoffmann T.K., Reshef A., Aberer W., Maurer M. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy*. 2013;68(11):1452–1459. <https://doi.org/10.1111/all.12244>.
29. Henry Li H., Riedl M., Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):207–218. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8684-1>.

## References

1. Bliznets E.A., Viktorova E.A., Vishneva E.A., Dzhobava E.M., Il'ina N.A., Kuzmenko N.B. et al. *Hereditary angioedema: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recommendations/102.html](https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/102.html).
2. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., Aygören-Pürsün E., Betschel S., Bork K. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. <https://doi.org/10.1111/all.13384>.
3. Lumry W., Settipane R. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl. 1):S08–S13. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200050>.
4. Banerji A., Davis K., Brown T., Hollis K., Hunter S., Long J. et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(6):600–607. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.02.018>.

5. Kessel A., Farkas H., Kivity S., Veszeli N., Köhalmi K., Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):692–698. <https://doi.org/10.1111/pai.12758>.
6. Proper S., Lavery W., Bernstein J. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl. 1):S03–S07. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200040>.
7. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>.
8. Kaplan A., Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):513–525. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.001>.
9. Zuraw B., Christiansen S. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8561-8>.
10. Banerji A., Li Y., Busse P., Riedl M.A., Holtzman N.S., Li H.H. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):212–223. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4123>.
11. Bernstein J. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *Am J Manag Care.* 2018;24(14):292–298. Available at: <https://www.ajmc.com/view/severity-of-hae-prevalence-and-diagnostic-considerations>.
12. Rubinstein E., Stolz L., Sheffer A., Stevens C., Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:71. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-71>.
13. Soni P., Kumar V., Alliu S., Shetty V. Hereditary angioedema (HAE): a cause for recurrent abdominal pain. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016217196. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217196>.
14. Hahn J., Hoess A., Friedrich D., Mayer B., Schauf L., Hoffmann T., Greve J. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(12):1443–1449. <https://doi.org/10.1111/ddg.13698>.
15. Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(8):1088–1094. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0323>.
16. Henao M., Kraschnewski J., Kelbel T., Craig T. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:701–711. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S86293>.
17. Charest-Morin X., Betschel S., Borici-Mazi R., Kanani A., Lacuesta G., Rivard G. et al. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:83. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0307-0>.
18. Germeis A., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):170–182. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8543-x>.
19. Fomina D.S., Bobrikova E.N., Serdotetskova S.A. Features of diagnostics and clinical approaches to case management of patients with hereditary angioedema without C1 esterase inhibitor deficiency. Analysis of the clinical case. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal.* 2020;17(1): 58–65. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.006>.
20. Bork K., Machnig T., Wulff K., Witzke G., Prusty S., Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):289. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>.
21. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment. *Allergol Select.* 2018;2(1):121–131. <https://doi.org/10.5414/ALX1561E>.
22. Nicola S., Rolla G., Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context.* 2019;8:212605. <https://doi.org/10.7573/dic.212605>.
23. Latysheva T.V., Latysheva E.A., Martynova I.A. Emergency medical care providing to patients with bradykinin-induced angioedema. *Meditinskiiy alfavit = Medical Alphabet.* 2017;1(5):33–39. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/61/0>.
24. Latysheva T.V., Latysheva E.A., Manto I.A. Long-term prophylaxis in HAE patients. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal.* 2019;16(3):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2019.16.3.75>.
25. Yakaboski E., Motazed T., Banerji A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(1 Suppl.):S47–S50. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200077>.
26. MacBeth L., Volcheck G., Sprung J., Weingarten T. Perioperative course in patients with hereditary or acquired angioedema. *J Clin Anesth.* 2016;34:385–391. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.05.010>.
27. Craig T., Busse P., Gower R., Johnston D., Kashkin J., Li H. et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673–679. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.07.025>.
28. Baş M., Greve J., Hoffmann T.K., Reshef A., Aberer W., Maurer M. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy.* 2013;68(11):1452–1459. <https://doi.org/10.1111/all.12244>.
29. Henry Li H., Riedl M., Kashkin J. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):207–218. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8684-1>.

### Информация об авторах:

**Скорородкина Олеся Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан; olesya-27@rambler.ru

**Лунцов Алексей Владимирович**, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, заведующий Республиканским Центром клинической иммунологии консультативной поликлиники, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; luntsov@gmail.com

**Васильева Алла Александровна**, к.м.н., доцент, кафедра клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; a-v.doc@mail.ru

**Барейчева Ольга Александровна**, врач аллерголог-иммунолог Республиканского Центра клинической иммунологии консультативной поликлиники, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; olga-alex21@mail.ru

### Information about the authors:

**Olesya V. Skorohodkina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; chief specialist allergist-immunologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; olesya-27@rambler.ru

**Alexey V. Luntsov**, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Head of the Republican Center for Clinical Immunology, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia; luntsov@gmail.com

**Alla A. Vasileva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; a-v.doc@mail.ru

**Olga A. Bareycheva**, Allergist-Immunologist, Republican Center for Clinical Immunology, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract, Kazan, 420064, Russia; olga-alex21@mail.ru