

# Семейный случай наследственного ангионевротического отека второго типа

**И.В. Демко**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

**Е.А. Собко**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

**Н.А. Шестакова**<sup>3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

**М.М. Давлетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9747-6335>, Davletovamaria30@gmail.com

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14

## Резюме

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, которое относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений. Основными проявлениями НАО являются локализованные, остро возникающие, транзиторные, склонные к рецидивированию отеки кожи или слизистых оболочек, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. Причиной отеков является генетический дефект, обуславливающий дисфункцию или недостаток ингибитора эстеразы C1 компонента комплемента, что приводит к увеличению образования брадикинина, повышающего проницаемость сосудистой стенки, в связи с чем терапия системными кортикостероидами и антигистаминными препаратами неэффективна. Клинической особенностью отеков является отсутствие зуда и гиперемии кожи, а также сопутствующей крапивницы. Актуальность проблемы связана с низкой осведомленностью врачей о данном заболевании, что является причиной его редкого выявления и поздней постановки диагноза. Представлено клиническое наблюдение НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора, но со значительно сниженной его функцией и мутацией в гене *SERPINE1* у трех пациентов. Особенностью данного случая явились поздняя постановка диагноза (через 10–29 лет после начала болезни), отягощенная наследственность (наличие аналогичной мутации у трех кровных родственников), сочетание в клинической картине у матери и детей периферических отеков, отеков лица, языка, гортани и абдоминальных атак. Симптомы значимо нарушали повседневную деятельность, снижали качество жизни больных, и они длительное время использовали препараты, не оказывающие влияние на течение заболевания. В связи с тяжестью течения заболевания, матери была рекомендована долгосрочная профилактика препаратом ланаделумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело, связывающее калликреин плазмы, препятствуя высвобождению брадикинина – основного медиатора отеков при НАО.

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотек, первичный иммунодефицит, брадикинин, C1-ингибитор, ланаделумаб

**Для цитирования:** Демко ИВ, Собко ЕА, Шестакова НА, Давлетова ММ. Семейный случай наследственного ангионевротического отека второго типа. *Медицинский совет*. 2025;19(9):139–145. <https://doi.org/10.21518/ms2025-191>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## A family case of hereditary angioedema type II

**Irina V. Demko**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

**Elena A. Sobko**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

**Natalia A. Shestakova**<sup>3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

**Maria M. Davletova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9747-6335>, Davletovamaria30@gmail.com

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 14, Yadrintsevskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia

## Abstract

Hereditary angioedema (NAO) is a rare, potentially life-threatening genetically determined disease that belongs to primary immunodeficiency without infectious manifestations. The main manifestations of NAO are localized, acute, transient, recurrent edema of the skin or mucous membranes, which persist from several hours to several days. The cause of edema is a genetic defect that causes dysfunction or deficiency of the C1 esterase inhibitor of the complement component, which leads to an increase in the formation of bradykinin, which increases the permeability of the vascular wall, and therefore therapy with systemic corticosteroids and antihistamines is not effective. The clinical feature of edema is the absence of itching and hyperemia of the skin, as well as concomitant urticaria. The relevance of the problem is associated with the low awareness of doctors about this disease, which is the reason for its rare detection and late diagnosis. A clinical case of NAO with normal C1 inhibitor levels, but with significantly reduced function and mutation in the *SERPINE1* gene in three patients is presented. The peculiar-

ity of this case was the late diagnosis (10–29 years after the onset of the disease), burdened heredity (the presence of a similar mutation in 3 blood relatives), a combination of peripheral edema, swelling of the face, tongue, larynx and abdominal attacks in the clinical picture of the mother and children. The symptoms significantly disrupted daily activities, reduced the quality of life of patients, and they used drugs for a long time that did not affect the course of the disease. Due to the severity of the disease, the mother was recommended long-term prophylaxis with lanadelumab, which is a human monoclonal antibody that binds plasma kallikrein, preventing the release of bradykinin, the main mediator of edema in NAO.

**Keywords:** hereditary angioedema, primary immunodeficiency, bradykinin, C1 inhibitor, lanadelumab

**For citation:** Demko IV, Sobko EA, Shestakova NA, Davletova MM. A family case of hereditary angioedema type II. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-191>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

С ангиоотеками сталкиваются врачи практически каждой специальности. Отеки могут развиваться у пациента один раз в жизни или рецидивировать. Они могут сопровождаться или не сопровождаться крапивницей. Ангиоотек называют отек с захватом всей дермы и подкожной жировой клетчатки и/или слизистой оболочки и подслизистого слоя, вызванный временным увеличением проницаемости сосудов. Отеки могут быть обусловлены различными медиаторами: медиаторами тучных клеток, брадикинином, могут возникать в результате дисфункции эндотелия, приема различных медикаментов и пр.

Наследственный ангиоотек (НАО) – это редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений.

Основными проявлениями НАО являются асимметричные, локализованные, остро возникающие, транзиторные, склонные к рецидивированию отеки кожи и слизистых/подслизистых оболочек, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. Отеки при НАО обусловлены брадикинином, в связи с чем характерными особенностями таких отеков являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, а также, соответственно, эффекта от терапии системными кортикостероидами (сГКС) и антигистаминными препаратами, что кардинально отличает их от отеков, обусловленных высвобождением медиаторов тучными клетками. Факторами, провоцирующими приступы отеков при НАО, являются стресс, переутомление, различные травмы, инфекции, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, экзогенных эстрогенов, лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм брадикинина, хирургические вмешательства, стоматологические или эндоскопические процедуры. Отеки при НАО не сопровождаются крапивницей, однако могут наблюдаться незудящиеся высыпания розово-красного цвета, они могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться предвестниками развития АО, которые иногда интерпретируются как крапивница [1–3]. Симптомы этого заболевания обычно начинаются в детстве и учащаются в период полового созревания [4].

Низкая осведомленность врачей многих специальностей о данной патологии обосновывает актуальность проблемы НАО. Нередко такие пациенты годами находятся в поисках причины заболевания, ходят по врачам различных специальностей, им проводится большое количество

необоснованных обследований, они длительно без эффекта получают лечение антигистаминными препаратами и сГКС, имеют диагноз непереносимости местных анестетиков, из-за чего не могут получить необходимое лечение в стоматологии и пр., нередки случаи повторных оперативных вмешательств по поводу острого живота. Следовательно, когда на прием приходит пациент с рецидивами отеков, врачу любой специальности необходимо помнить о НАО. Важно оценить внешний вид отека, выяснить причину, приведшую к его развитию, длительность его существования, наличие субъективных ощущений, сопутствующей крапивницы и эффективность применяемых лекарственных препаратов. Важен также семейный анамнез отеков, и в ситуации, когда в семье несколько членов имеют аналогичные проявления, диагноз должен быть заподозрен уже при первом обращении.

Этиология НАО связана с одной из 450 мутаций в гене *SERPING1*, кодирующих синтез ингибитора эстеразы C1 компонента комплемента. В результате дисфункции или недостатка C1-ингибитора происходит увеличение образования брадикинина, который, связываясь со своими рецепторами на эндотелии сосудов, увеличивает их проницаемость, вследствие чего формируется отек [5, 6].

Патогенез НАО без дефицита C1-ингибитора до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при НАО I/II типов дает основания предполагать, что ключевым медиатором отека также является брадикинин.

НАО можно условно разделить на два основных типа: НАО, обусловленный дефицитом ингибитора C1-эстеразы (C1-ИНГ), и НАО с нормальным уровнем белка C1-ИНГ и нормальной его функцией. Наиболее распространенным является первый вариант, который встречается от 1:50 000 до 1:100 000 случаев, в то время как распространенность второго варианта неизвестна.

НАО с дефицитом C1-ИНГ делится на НАО 1-го типа, обусловленный снижением количества и функциональной активности C1-ИНГ в плазме, и НАО 2-го типа, когда при сниженной функциональной активности C1-ИНГ его уровень в плазме крови нормальный или даже повышенный. В клинической практике преимущественно встречается НАО 1-го типа – в 85% всех случаев НАО.

Среди причин НАО с нормальным уровнем C1-ИНГ выделяют мутацию в гене XII фактора свертывания крови (НАО-FXII), мутацию в гене плазминогена (НАО-PLG), мутацию в гене ангиопоэтина-1 (НАО-ANGPT1), мутацию в гене кининогена-1 (НАО-KNG1), мутацию в гене миоферлина

(HAO-MYOF), мутацию в гене heparan sulfate (HS) glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 (HAOS3ST6), также встречается HAO с неизвестной мутацией (UNK-HAO). Критерием диагноза при HAO с нормальным уровнем C1-ИНГ и его функциональной активности является типичная клиническая картина в сочетании с положительным семейным анамнезом и выявленной мутацией [1, 2].

Терапия HAO состоит из трех основных направлений – это купирование отеков, краткосрочная (премедикация) и долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов). Необходимо подобрать терапию для купирования острого отека, длительного контроля рецидивирующих отеков, а также премедикации при различных вмешательствах. Назначение долгосрочной профилактики зависит от конкретной клинической ситуации, включая частоту, локализацию, тяжесть ангиоотечков и влияние их на качество жизни пациента.

В терапии используются препараты антагонистов брадикининовых В2-рецепторов (икатибант), ингибитор С1-эстеразы человека, свежемороженая плазма, транексамовая кислота, синтетические андрогены, прогестагены и моноклональные антитела (ланаделумаб), ингибирующие калликреин плазмы.

Пациенты с HAO 1-го и 2-го типов обеспечиваются препаратами для купирования АО на дому и обучаются технике самостоятельного введения препарата даже на доклинической стадии заболевания [1].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д., 39 лет, с 10 лет страдает АО. Отеки на вид бледные, не сопровождаются зудом. Эффекта от неоднократного применения сГКС и антигистаминных препаратов не было, отеки проходили самостоятельно в течение нескольких дней. Эпизодов уртикарных высыпаний не отмечала. Эквивалентов аллергии на бытовые, эпидермальные, растительные аллергены, пищевые продукты, лекарственные препараты у больной не было. Неоднократно в течение жизни проводился поиск паразитарной инвазии (анализ кала, дуоденальное зондирование) – гельминтоз не выявлялся. В подростковом возрасте отеки были редкие – несколько раз в год. Беременности в 19, 23 и 28 лет протекали без особенностей. Однако с 29 лет частота АО увеличилась, пациентка стала четко отмечать провоцирующие факторы, которыми являлись различные механические воздействия, травмы, длительная физическая нагрузка, стресс, стали беспокоить повторяющиеся боли в животе, сопровождающиеся диареей. В период возникновения отеков пациентка самостоятельно вводила сГКС (преднизолон), принимала антигистаминные препараты (хлоропирамин), эффекта от которых, однако, не отмечала. В 37 лет развился АО с локализацией в области гортани, языка, сопровождавшийся затрудненным дыханием, купировавшийся самостоятельно через несколько дней. В 38 лет во время четвертой беременности однократно отмечался отек половых губ, в остальном беременность протекала нормально. Родоразрешение четвертой беременности было проведено путем кесарева сечения, отеков в период операции не наблюдалось. Других оперативных вмешательств в течение

жизни не было. При лечении у стоматолога отеки не возникали. За последний год частота АО увеличилась до четырех раз в месяц, включая отеки с локализацией в области лица и гортани, а также абдоминальные атаки (два раза за последние 3 мес.). Отеки сопровождались чувством распирания, давления, при отеке в области суставов возникала скованность движений и распирающие боли в суставах, ограничивающие движения и нарушающие сон, симптомы стали значительно нарушать повседневную активность. Пациентка обратилась к аллергологу Краевой клинической больницы г. Красноярска с целью уточнения диагноза и подбора адекватной терапии.

Учитывая клиническую картину, типичную для HAO, было проведено исследование количества и функциональной активности C1-ИНГ компонента комплемента (от 15.01.2024 г.). Лабораторные данные показали нормальный уровень (C1-ингибитор количественный 0,367 (N 0,21–0,43)), но значительно сниженную его функциональную активность. Исследуя мутации в гене *SERPING1* (*C1NH*) (NM 000062), ответственные за развитие HOA I и II (от 27.02.2024 г.), в экзоне 8 обнаружен патогенный вариант с.1397 G > A в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, результаты лабораторных исследований в совокупности с типичной клинической картиной, отсутствием эффекта от сГКС и антигистаминных препаратов позволили поставить диагноз «Первичный иммунодефицит: дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек II типа».

Прослеживается семейный анамнез АО у данной пациентки. Так, у сына АО рецидивируют с 7 лет, в течение последних 3 лет частота рецидивов увеличилась до 2 раз в месяц. Отеки локализуются в области конечностей, лица, гортани, случаются абдоминальные атаки, провоцируемые факторами, как правило, являются различные механические воздействия. По поводу резких болей в животе его неоднократно госпитализировали с диагнозом «Острый живот». В январе 2024 г. развился выраженный отек мошонки, использовались сГКС, антигистаминные препараты, которые положительного эффекта не оказали.

При исследовании C1-ИНГ сына (от 15.01.2024 г.), так же как и у пациентки, выявлено нормальное количество (C1-ингибитор количественный 0,445 (N 0,21–0,43)) и значительное снижение его функции (C1-ингибитор функциональный 12% (N 70–130)). Генетическое обследование (от 27.02.2024 г.) выявило наличие мутации в гене *SERPING1* – с.1397 G > A (*p.(Arg466His)*, CM890025) в гетерозиготном состоянии.

Дочь пациентки АО в области лица и рук беспокоят с 9-летнего возраста с частотой 1–2 раза в месяц, отеки не выраженные, провокационным фактором являются различные механические воздействия. Кроме того, с периодичностью 1–3 раза за полгода ее беспокоят эпизоды невыраженной боли в животе, диареи без видимой причины. Отеков в области шеи, гортани, языка не было. Никакое лечение по поводу АО девочка не получала, к врачам не обращалась.

При исследовании дочери C1-ИНГ (от 18.01.2024 г.), так же как и у пациентки, выявлено нормальное количество

(C1-ингибитор количественный 0,305 (N 0,21–0,43)) и снижение его функции (C1-ингибитор функциональный 15% (N 70–130)). Генетическое обследование (от 27.02.2024 г.) выявило мутацию в гене *SERPING1* – с.1397 G > A.

Таким образом, учитывая данные лабораторных исследований, диагноз сына и дочери совпадает с диагнозом пациентки – «Первичный иммунодефицит: дефект в системе комплемента. Наследственный ангионевротический отек II типа».

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, препараты для купирования назначаются на все АО, возникающие у пациента, краткосрочная профилактика должна проводиться перед любыми инвазивными вмешательствами с НАО I и II типов, в т. ч. пациентам на доклинической стадии заболевания, в то время как решение о долгосрочной профилактике принимается индивидуально, в зависимости от особенностей течения (частота, выраженность, локализация, скорость развития АО), наличия противопоказаний, коморбидной патологии, влияния заболевания на качество жизни, а также технических возможностей для получения той или иной терапии.

Кроме того, разработан ряд опросников, позволяющих объективизировать симптомы и оценить степень тяжести, таких как Angioedema Quality of Life (AE-QoL) – «Оценка качества жизни пациента с АО»; Angioedema Activity Score 28 (AAS28) – «Шкала активности АО 28»; HAE Activity Score (HAE-AS) – «Шкала активности НАО»; Angioedema Control Test (AECT) – «Тест-контроль АО» [1].

Согласно клиническим рекомендациям основными критериями назначения долгосрочной профилактики у детей и взрослых являются:

- наличие значительного отека в области лица/шеи, особенно с нарушением проходимости дыхательных путей (два и более в течение последних 3 мес.),
- наличие абдоминальных атак (две и более в течение последних 3 мес.),
- наличие сочетания различных типов жизнеугрожающих атак (например, лицо/шея и абдоминальные атаки) (две и более в течение последних 3 мес.),
- наличие выраженных периферических отеков, мешающих обычной жизненной активности, или периферических отеков с выраженным болевым синдромом (два и более ежемесячно на протяжении не менее 3 мес. или не менее шести за последние 3 мес.).

Взрослым пациентам и детям старше 12 лет с НАО I и II типов для долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ланаделумаба, а детям с 2-летнего возраста – ингибитор C1-эстеразы для внутривенного введения [1].

В связи с тяжестью течения заболевания у пациентки в течение последнего года, соответствующей критериям назначения долгосрочной профилактики – сочетание различных типов частых жизнеугрожающих атак (лицо, гортань абдоминальные атаки), выраженные периферические отеки, в т. ч. в области суставов, с болевым синдромом, нарушающие повседневную деятельность, сон, высокое негативное воздействие заболевания на качество жизни больной, показана долгосрочная профилактика. Препаратом выбора стал ланаделумаб в дозе 150 мг/мл 2 мл 1 раз

в 4 нед. подкожно. Лечение больная переносит удовлетворительно, побочных реакций не наблюдается. Подкожный способ введения и достаточно большие интервалы между инъекциями являются удобными для пациентки и обеспечивают высокую приверженность к терапии.

К сожалению, в настоящее время ни один из препаратов для долгосрочной профилактики отеков не может полностью обеспечить отсутствие жизнеугрожающих отеков, поэтому все пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования отеков [7]. Так, при возникновении жизнеугрожающих отеков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома пациентке рекомендовано использовать икатибант 30 мг/пк медленно. В случае рецидива приступа НАО повторно ввести икатибант в дозе 30 мг через 6 ч или ингибитор C1-эстеразы человека 20 МЕ/кг (с учетом массы тела 75 кг на одно введение 1500 МЕ в/в медленно). При планировании оперативного вмешательства за 6 ч до операции использовать ингибитор C1-эстеразы человека 1500 МЕ в/в медленно, доза должна быть выбрана с учетом клинических обстоятельств (типа процедуры, тяжести заболевания). Пациентке необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отеков во время проведения оперативного вмешательства. Госпитализация должна осуществляться в многопрофильный стационар. Также использование ингибитора C1-эстеразы человека в дозе 1500 МЕ в/в (в условиях стационара) показано накануне стоматологических манипуляций, в т. ч. малых, в период действия стрессорных факторов. Необходимо обучение пациентки технике самостоятельного введения препаратов на дому с целью раннего купирования АО и предотвращения фатального исхода. Запрещено использование ингибиторов АПФ/блокаторов АТ-рецепторов, эстроген-содержащих препаратов.

Сыну пациентки с учетом высокой частоты рецидивов в последние 3 года (до 2 раз в месяц), включая жизнеугрожающие отеки в области лица, гортани, частые абдоминальные атаки, по поводу которых его неоднократно госпитализировали с диагнозом «Острый живот», также назначена долгосрочная профилактика. Препаратом выбора у детей до 12 лет является ингибитор C1-эстеразы для внутривенного введения в дозе 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю, применяемый с 2-летнего возраста. Безопасность и эффективность долгосрочной профилактики препаратом ингибитора C1-эстеразы подтверждена многочисленными описаниями клинических случаев и не placebo-контролируемыми исследованиями [7].

Дочери пациентки в связи с нетяжелыми симптомами, отсутствием жизнеугрожающих атак в настоящее время рекомендована только краткосрочная профилактика и наличие препаратов для купирования приступов НАО: икатибант и ингибитор C1-эстеразы.

У таких больных важно регулярно (не реже 1 раза в год) оценивать эффективность и безопасность назначенной терапии, а также по необходимости пересматривать дозу и/или интервалы лечения в соответствии с клиническим ответом [1, 7].

Пациенты с НАО наблюдаются врачом аллергологом-иммунологом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

НАО – заболевание, требующее пристального внимания не только врачей-специалистов аллергологов-иммунологов, но и врачей других специальностей в связи с риском развития отеков жизнеугрожающих локализаций (области головы и шеи), требующих незамедлительного применения специфических лекарственных препаратов. В связи с этим необходимо четко различать АО аллергического генеза, часто встречающиеся в клинической практике, и АО при НАО. С целью дифференциальной диагностики важно попытаться установить провоцирующий фактор, обращать внимание на асимметричность отеков, отсутствие гиперемии и зуда области отека, а также сопутствующей крапивницы. При неоднократных отеках в анамнезе необходимо выяснить длительность сохранения симптомов и эффективность применяемых лекарственных препаратов. Необходимо помнить, что при отсутствии эффекта от терапии антигистаминными препаратами и сГКС в течение первых суток нужно подумать о НАО [8–10]. Следует выяснить у пациента, беспокоят ли его боли в животе. У пациентов с НАО эпизоды отека стенки желудочно-кишечного тракта могут клинически проявляться выраженными болями в животе, имитирующими острый живот, сопровождаться диареей и рвотой [11]. Часто такие пациенты годами лечатся с диагнозом «Хронический панкреатит и холецистит», им проводятся неоднократные хирургические вмешательства. В некоторых случаях отек слизистой оболочки кишечника может быть настолько выраженным, что возникает клиника острой кишечной непроходимости, экстрavasация жидкости может быть так велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии и гипотонии [5]. Кроме кожных проявлений и абдоминальных приступов, которые встречаются наиболее часто, у пациентов также могут возникать приступы АО верхних дыхательных путей (языка, глотки, гортани), приводящие к асфиксии. Было показано, что более 50% пациентов хотя бы раз в жизни переживают АО гортани [12]. Генитальный отек, отек мочевого пузыря, мышц или суставов также возможны при этом заболевании [11].

Таким образом, приступы НАО могут быть опасными для жизни и иметь клинически значимые осложнения. Риск непредсказуемого развития отеков влияет и на эмоциональную сферу пациентов с НАО. Около 65% пациентов испытывают страх боли, а более 85% испытывают страх удушья. НАО значительно влияет на качество жизни. Так, 43% пациентов живут в постоянной депрессии, 41% считают, что НАО помешал им воплотить потенциал, 58% – НАО задержал карьерный рост, 9% – приступ лишил минимум одного дня отдыха [12–15]. Поэтому важно как можно в более ранние сроки от начала клинических проявлений установить диагноз, предотвратив в т. ч. и значимое влияние заболевания на жизнь пациента. Показано, что дебют симптомов, несмотря на наследственный генез заболевания, может произойти в любом возрасте [2, 4, 16], частота приступов значительно варьирует у разных пациентов. Вместе с тем с течением времени выясняется, что чем в более раннем возрасте начинаются симптомы, тем тяжелее протекает заболевание [17, 18].

В представленном случае диагноз был установлен только спустя 29 лет от начала симптомов, неоднократно применялись препараты, которые никак не вмешивались в патогенез заболевания, следовательно, не имели клинического эффекта, однако включали известные побочные действия.

Стоит обратить внимание и на семейный анамнез АО у таких пациентов. Так, был представлен семейный случай заболевания, когда у матери и двух детей в клинической картине отмечалось сочетание периферических отеков, отеков лица, языка, гортани и абдоминальных атак.

При наличии типичных клинических симптомов диагноз подтверждается исследованием количества и функции C1-INH плазмы крови [1, 2]. Генетическое тестирование может подтвердить мутацию гена *SERPING1* и должно проводиться в случаях *de novo* при отсутствии семейного анамнеза, а также при клиническом подозрении на НАО, когда исследование комплемента не дало результатов. Примерно 25% случаев соответствуют мутациям гена *SERPING1* *de novo* [11].

Выбор препаратов для терапии пациентов с НАО зависит от конкретного клинического случая. Представленный случай пациентки с частыми рецидивирующими ангиоотеками, в т. ч. жизнеугрожающей локализации, с абдоминальными атаками, значимо снижающими качество жизни, так же как и у ее сына, требует долгосрочной профилактики, основная задача которой – уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность. В российских клинических рекомендациях по данному заболеванию представлены четкие критерии назначения такой терапии. Кроме того, дополнительным инструментом являются разработанные опросники для пациентов. Для долгосрочной профилактики НАО I, II типа рекомендовано использовать ланаделумаб, ингибитор C1-эстеразы человека для внутривенного введения, даназол, транексамовую кислоту и прогестагены. Препаратом выбора для взрослых пациентов и детей старше 12 лет с НАО I и II типов для проведения долгосрочной профилактики является назначение ланаделумаба, который и был выбран для данной пациентки. Ланаделумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG1/κ-легкая цепь), которое связывает калликреин плазмы и ингибирует его протеолитическую активность, таким образом, не происходит расщепление кининогена и высвобождение брадикинина, являющегося основным медиатором отеков при НАО [1, 19, 20, 21]. Препаратом выбора у 7-летнего сына больной явился ингибитор C1-эстеразы человека для внутривенного введения, разрешенный с 2-летнего возраста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом НАО является тяжелым бременем для пациентов и значительно снижает качество их жизни. Знание врача любой специальности о таком заболевании позволит вовремя устанавливать диагноз, предотвратить необоснованные лечебные манипуляции, фатальные исходы и повысит качество жизни пациентов.



Поступила / Received 03.06.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2025  
Принята в печать / Accepted 12.04.2025

## Список литературы / References

1. Близначев ЕА, Викторова ЕА, Вишнева ЕА, Джобова ЭМ, Ильина НИ, Кузьменко НБ и др. Наследственный ангионевротический отек: проект клинических рекомендаций. 2022. 69 с. Режим доступа: [https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf).
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui JJ, Aygören-Pürsün E et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961–1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
3. Ferreira MB, Baeza ML, Santos AS, Prieto-García A, Leal R, Alvarez J et al. Evolution of Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023;33(3):332–362. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0909>.
4. Lumry WR, Settipane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(1):S08–S13. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200050>.
5. Wedner HJ. Hereditary angioedema: Pathophysiology (HAE type I, HAE type II, and HAE nC1-INH). *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(1):S14–S17. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200081>.
6. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):513–525. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.001>.
7. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Манто ИА. Долгосрочная профилактика ангиоотеков у пациентов с НАО. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(3):75–83. <https://doi.org/10.36691/RJA1213>.  
Latysheva TV, Latysheva EA, Manto IA. Long-term prophylaxis in HAE patients. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(3):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1213>.
8. Аравийская ЕР, Астафьева НГ, Базаев ВТ, Баранов АА, Борзова ЕЮ, Вишнева ЕА др. Крапивница: клинические рекомендации. 2023. 97 с. Режим доступа: [https://raaci.ru/dat/pdf/CR\\_urticaria%20\(1\).pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/CR_urticaria%20(1).pdf).
9. Пампура АН, Захарова ИН, Варламов ЕЕ, Симаклова МА. Острая крапивница: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2021;(1):187–192. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-187-192>.  
Pampura AN, Zakharova IN, Varlamov EE, Simakova MA. Acute urticaria: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):187–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-187-192>.
10. Zuberbier T, Latiff AHA, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. <https://doi.org/10.1111/all.15090>.
11. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>.
12. Gomez-Traseira C, Perez-Fernandez E, Lopez-Serrano MC, Garcia-Ara MC, Pedrosa M, Lopez-Trascasa M et al. Clinical Pattern and Acute and Long-term Management of Hereditary Angioedema Due to C1-Esterase Inhibitor Deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25:358–364. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727765>.
13. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:407–414. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3394>.
14. Chong-Neto HJ. A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100758. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100758>.
15. Morioke S, Aikyo T, Tanaka A, Matsubara D, Saito R, Iwamoto K et al. Survey of hereditary angioedema episodes and quality of life impairment through a patient-participatory registry. *J Cutan Immunol Allergy*. 2024;7:12626. <https://doi.org/10.3389/jcia.2024.12626>.
16. Павлова ТБ, Шинкарева ВМ. Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Иркутской области. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(3):110–112. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-110-112>.  
Pavlova TB, Shinkareva VM. Registry of patients with primary immunodeficiency disorders in the Irkutsk region. *Siberian Medical Review*. 2022;(3):110–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-110-112>.
17. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:597–616. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.005>.
18. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382:1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>.
19. Banerji A, Bernstein JA, Jonston DT. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022;77(3):979–990. <https://doi.org/10.1111/all.15011>.
20. Fain O, Du-Thanh A, Gobert D, Launay D, Inhaber N, Boudjemia K et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00664-4>.
21. Petkova E, Yordanova V, Staevska M, Valerieva A. Safety Aspects and Rational Use of Lanadelumab Injections in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE): Clinical Insights. *Drug Healthc Patient Saf*. 2022;14:195–210. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S345443>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Собко

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Собко, Н.А. Шестакова

Написание текста – Н.А. Шестакова

Сбор и обработка материала – М.М. Давлетова, Н.А. Шестакова

Обзор литературы – Н.А. Шестакова

Анализ материала – М.М. Давлетова, Н.А. Шестакова

Редактирование – Е.А. Собко, И.В. Демко

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Демко

## Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Sobko

Study concept and design – Elena A. Sobko, Natalia A. Shestakova

Text development – Natalia A. Shestakova

Collection and processing of material – Maria M. Davletova, Natalia A. Shestakova

Literature review – Natalia A. Shestakova

Material analysis – Maria M. Davletova, Natalia A. Shestakova

Editing – Elena A. Sobko, Irina V. Demko

Approval of the final version of the article – Irina V. Demko

**Согласие пациентов на публикацию:** пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing their data.

## Информация об авторах:

**Демко Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

**Собко Елена Альбертовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; sobko29@mail.ru

**Шестакова Наталья Алексеевна**, к.м.н., врач аллергологического отделения клиники иммунопатологии, Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14; barsk@rambler.ru

**Давлетова Мария Маратовна**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Davletovamaria30@gmail.com

#### ***Information about the authors:***

**Irina V. Demko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; demko64@mail.ru

**Elena A. Sobko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sobko29@mail.ru

**Natalia A. Shestakova**, Cand. Sci. (Med.), Allergologist-Immunologist, Department of Allergology, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 14, Yadrintsevskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia; barsk@rambler.ru

**Maria M. Davletova**, Clinical Resident of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Davletovamaria30@gmail.com