

УДК 616-009.863-056.7-053.2

DOI: 10.33454/1728-1261-2021-1-56-58

Особенности и сложности ведения детей, страдающих наследственным ангионевротическим отеком (случай из практики)

В. Ю. Тарасевич

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

Features and difficulties of management of children with hereditary angioedema (a clinical case report)

V. Yu. Tarasevich

Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, 680009, Khabarovsk, Russia; phone +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

Наследственный ангионевротический отек (НАО) относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома. В патогенезе данного заболевания основную роль играют нарушения в системе комплемента. Несмотря на то что НАО является редким заболеванием, оно потенциально угрожает жизни пациента и значительно нарушает качество жизни. Поэтому необходимо достижение полного контроля над заболеванием. Лечение НАО требует индивидуального подхода в зависимости от тяжести течения заболевания и клинической ситуации.

Ключевые слова: дети; наследственный ангионевротический отек; клинический случай.

Hereditary angioedema (HAE) refers to primary immunodeficiencies without an infectious syndrome. In the pathogenesis of this disease, the main role is played by violations in the complement system. Although HAE is a rare disease, it potentially threatens the patient's life and significantly affects the quality of life. Therefore, it is necessary to achieve complete control over the disease. Treatment of HAE requires an individual approach depending on the severity of the disease and the clinical situation.

Key words: children; hereditary angioedema; clinical case.

Наследственный ангиоотек – редкое, потенциально жизнеугрожающее заболевание. Данная нозологическая форма генетически детерминирована и связана с дефицитом или снижением функции C1-ингибитора комплемента, характеризующаяся рецидивирующими отеками глубоких слоев дермы различной локализации, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, иногда и без дополнительной терапии. Характерными особенностями отеков при НАО являются: отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами и антигистаминными средствами.

НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома, в патогенезе данного заболевания основную роль играют нарушения в системе комплемента. Распространенность НАО 1:50000.

Для данного заболевания в большинстве случаев характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Около 25 % пациентов не имеют семейной истории ангиоотечков (мутации de novo).

Ключевую роль в развитии отеков играет генетический дефицит C1-ингибитора комплемента, приводящий к нарушению ингибирования C1r- и C1s-компонентов комплемента, а также аутоактивации фактора Хагемана системы свертывания крови. Следствием этого является усиленное образование брадикинина из кининогена. Накопление вазоактивного вещества – брадикинина, в свою очередь, приводит к развитию обратимого увеличения проницаемости эндотелия. C1-ингибитор предотвращает переход прекалликреина в калликреин, плазминогена в плазмин, активацию XII фактора свертывающей системы крови. При недостатке C1-ингибитора комплемента происходит накопление брадикинина. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистой

стенки, вызывает экстравазацию, в конечном итоге развивается отек.

Существует несколько видов НАО, на этом строится классификация. При НАО 1-го типа (85 % случаев) отмечается дефицит С1-ингибитора в плазме, обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1-ингибитора может варьировать от неопределяемого до менее 30 % от нормального. При НАО 2-го типа (15 % случаев) уровень С1-ингибитора в пределах нормы или повышен, но отмечается снижение функциональной активности С1-ингибитора. НАО 3-го типа встречается редко. Истинная распространенность этого типа НАО неизвестна. Его еще называют эстроген-зависимым. Уровень С1-ингибитора в норме. Считается, что развитие ангиоотечек при НАО III типа связано с генетическим нарушением контроля XII фактора свертывания крови. Отличительной особенностью НАО 3-го типа является нормальный уровень С1-ингибитора и его функциональной активности. Болеют преимущественно женщины. Для детского возраста не характерен.

Основанием для определения диагноза служит типичная клиническая картина заболевания в сочетании с выявлением мутаций в гене XII фактора свертывания крови и/или наличием семейного анамнеза.

Для подтверждения диагноза НАО необходимы лабораторные исследования: уровень С4-компонента системы комплемента, уровень и функциональная активность С1-ингибитора, наличие антител к С1-ингибитору комплемента, определение С1q, С1-INH95 Kd, генетическое исследование.

Лечение включает в себя купирование симптомов, краткосрочную профилактику (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями), долгосрочную профилактику (профилактику рецидивов).

При лечении НАО в период ремиссии терапию подбирают индивидуально, в зависимости от тяжести течения заболевания и клинической ситуации: ϵ -аминокапроновая кислота, даназол, заместительная терапия С1-ингибитором донорским или рекомбинантным.

Под нашим наблюдением находился пациент, мальчик 2003 года рождения, у которого манифестация заболевания отмечалась на 1-м году жизни в форме рецидивирующих периферических отеков и отека гортани.

Ребенок изначально наблюдался как пациент с рецидивирующими аллергическими отеками Квинке неуточненного генеза. Количество госпитализаций до 10 раз в год. Применялись антигистаминные препараты и системные глюкокортикостероиды с сомнительной эффек-

тивностью. В связи с возникновением отеков гортани неоднократно госпитализировался в отделение реанимации.

Диагноз НАО впервые установлен в возрасте 9 лет в ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии». Диагноз подтвержден результатами исследования компонентов комплемента С1 количественный – 257 г/л, С3а – 0,34 г/л, С4 – 162 г/л, а также молекулярно-генетическим исследованием, выявившим мутацию в гене SERPING1 с. 981_987 del 17 в гетерозиготном состоянии. После постановки диагноза проводился семейный скрининг. Патологические мутации не выявлены. Семейный анамнез не отягощен клиническими симптомами НАО.

С этого возраста, согласно рекомендациям ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии», ребенок получал симптоматическое лечение ϵ -аминокапроновой кислотой (транексамовая кислота по 0,5–1,0 г внутрь 3 раза в сутки). Позитивного влияния на течение заболевания данная терапия не оказывала. Несмотря на проводимое лечение, ребенок продолжал госпитализироваться до 6–8 раз в год в связи с проявлениями НАО различной степени тяжести и локализации (периферические отеки, абдоминальные атаки).

В июне 2014 года в возрасте 12 лет мальчик был включен в международное многоцентровое открытое нерандомизированное научное исследование пациентов с НАО (США) в клинике «Институт астмы, аллергологии и иммунологии» (США, Миннесота, Нью-Йорк, Лонг-Айленд). Пациенту вводились лекарственные препараты группы С1-ингибитора комплемента (Цинрайз, Беринерт) для профилактики приступов, Икатибант (Фиразир) для купирования обострения (несмотря на то что ребенок не достиг 18-летнего возраста). В результате иницированной этиотропной терапии перечисленными препаратами был достигнут выраженный положительный клинический эффект, т.е. отмечался контроль заболевания. Нежелательных реакций и побочных эффектов на введение препаратов не наблюдалось.

За период 2015–2016 годы отмечается ухудшение в течении заболевания: обострения возникают до 2 раз в месяц, купируются внутривенным введением Беринерта в дозе 1000 МЕ/кг. Тем не менее течение заболевания не стабилизируется. Наблюдается значительное уменьшение длительности ремиссий, учащение приступов обострения с утяжелением клинических проявлений.

За 2018 год госпитализировался 20 раз. В период госпитализации также отмечаются

обострения в условиях стационара. Положительной динамики на проводимой терапии нет, ремиссии короткие. Поэтому, опираясь на перечисленные факты для снятия острых приступов НАО, была попытка использования Икатибанта (Фиразира) off label (решение этического комитета, комиссионно). Препарат вводился дважды, но при этом отмечался сильный болевой синдром в момент введения, поэтому дальнейшая терапия данным препаратом не проводилась.

В октябре 2019 года – плановая госпитализация в иммунологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где рекомендовано увеличение профилактической дозы Беринерта до 1000 мг два раза в неделю. Однако даже такая терапия не оказала позитивного эффекта. Рецидивирование периферических и абдоминальных отеков продолжается. Рецидивы периферических отеков почти еженедельно, триггер уточнить не представляется возможным. Из продромальных симптомов нужно отметить появление маргинальной крапивницы.

Лечение, получаемое пациентом в настоящее время, – Беринерт по 1000 МЕ/кг два раза в неделю. Наблюдается амбулаторно, home-терапия. Стабилизации в состоянии не отмечается. Возможно, нестабильность в течении заболевания связана с возрастными периодами пациента (пубертатный период).

В мае 2020 года, после проведенного телеконсилиума с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», решено рекомендовать использование в качестве терапии моноклональных антител.

Моноклональные антитела – класс препаратов, обладающих высокой избирательностью в отношении мишени на молекулярном уровне, которая является одним из ключевых звеньев заболевания. Антитела умеют точно связы-

ваться с антигеном благодаря специальным антигенсвязывающим участкам, имеющим к нему высокую селективность. Для лекарств на основе антител это определяет их специфичность в отношении конкретной мишени. Современным препаратом, используемым в профилактических целях у больных, которые страдают от НАО, является Ланаделумаб (Такзайро). Действующее вещество относится к числу моноклональных антител, с избирательностью связывает и ингибирует фермент калликреин, ответственный за функционирование плазменных глобулинов.

У пациентов с НАО из-за дефицита или дисфункции С1-ингибитора отсутствует нормальная регуляция калликреина в плазме, что приводит к неконтролируемому увеличению активности данного фермента. Это становится причиной приступов ангионевротического отека. Ланаделумаб снижает активность калликреина в плазме, контролируя избыточное образование брадикинина. Ланаделумаб вводится подкожно. В клинических исследованиях большинство пациентов самостоятельно вводили Ланаделумаб, что повышает комплаентность терапии.

К сожалению, из-за особенностей современного периода (пандемия коронавирусной инфекции) поставка препарата в Российскую Федерацию приостановлена на неопределенное время, что привело к задержке применения его у нашего пациента. Тем не менее мы сохраняем надежду на достижение контроля над заболеванием в данном конкретном случае.

Выводы

1. Несмотря на то что НАО является редким заболеванием, но потенциально жизнеугрожающим и значительно нарушающим качество жизни пациента, необходимо достижение полного контроля над заболеванием.

2. При лечении НАО в период ремиссии терапию необходимо подбирать индивидуально (персонализированный подход к лечению, пациент-ориентированная терапия) в зависимости от тяжести течения заболевания и клинической ситуации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология : нац. рук. / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 472–482.

2. Аллергология и иммунология : метод. рекомендации для педиатров / под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова ; Союз педиатров России. – 6-е изд. – М. : Союз педиатров России, 2018. – С. 209–211.

3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотечком /

Рос. ассоц. аллергологов и клин. иммунологов (РААКИ). – М., 2016. – 30 с.

4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотечком (НАО) / Рос. ассоц. аллергологов и клин. иммунологов (РААКИ). – М., 2020. – 25 с.

5. Инструкция по медицинскому применению препарата «Фиразир».

6. Инструкция по медицинскому применению препарата «Беринерт».