

Maurer Marcus<sup>1,2</sup>, Magerl Markus<sup>1,2</sup>, Betschel Stephen<sup>3</sup>, Aberer Werner<sup>4</sup>, Ansotegui Ignacio J.<sup>5</sup>, Aygören-Pürsün Emel<sup>6</sup>, Banerji Aleena<sup>7</sup>, Bara Noémi-Anna<sup>8</sup>, Boccon-Gibod Isabelle<sup>9</sup>, Bork Konrad<sup>10</sup>, Bouillet Laurence<sup>9</sup>, Boysen Henrik Balle<sup>11</sup>, Brodzki Nicholas<sup>12</sup>, Busse Paula J.<sup>13</sup>, Bygum Anette<sup>14</sup>, Caballero Teresa<sup>15</sup>, Cancian Mauro<sup>16</sup>, Castaldo Anthony<sup>11</sup>, Cohn Danny M.<sup>17</sup>, Csuka Dorrotya<sup>18</sup>, Farkas Henriette<sup>18</sup>, Gompels Mark<sup>19</sup>, Gower Richard<sup>20</sup>, Grumach Anete S.<sup>21</sup>, Gidos-Fogelbach Guillermo<sup>22</sup>, Hide Michihiro<sup>23</sup>, Kang Hye-Ryun<sup>24</sup>, Kaplan Allen Phillip<sup>25</sup>, Katelaris Constance<sup>26</sup>, Kiani-Alikhan Sorena<sup>27</sup>, Lei Wei-Te<sup>28</sup>, Lockey Richard<sup>29</sup>, Longhurst Hilary<sup>30</sup>, Lumry William R.<sup>31</sup>, MacGinnitie Andrew<sup>32</sup>, Malbran Alejandro<sup>33</sup>, Martinez Saguer Inmaculada<sup>34</sup>, Matta Juan José<sup>35</sup>, Nast Alexander<sup>36</sup>, Nguyen Dinh<sup>37</sup>, Nieto-Martinez Sandra A.<sup>38</sup>, Pawankar Ruby<sup>39</sup>, Peter Jonathan<sup>40</sup>, Porebski Grzegorz<sup>41</sup>, Prior Nieves<sup>42</sup>, Reshef Avner<sup>43</sup>, Riedl Marc<sup>44</sup>, Ritchie Bruce<sup>45</sup>, Sheikh Farrukh Rafique<sup>46</sup>, Smith William R.<sup>47</sup>, Spaeth Peter J.<sup>48</sup>, Stobiecki Marcin<sup>41</sup>, Toubi Elias<sup>49</sup>, Varga Lilian Agnes<sup>18</sup>, Weller Karsten<sup>1,2</sup>, Zanichelli Andrea<sup>50</sup>, Zhi Yuxiang<sup>51</sup>, Zuraw Bruce<sup>52</sup>, Craig Timothy<sup>53</sup>

## Спадковий ангіоневротичний набряк: рекомендації WAO/EAACI 2021

**С**падковий ангіоневротичний набряк (САН; hereditary angioedema) – рідкісне генетичне захворювання, яке характеризується рецидивними епізодами ангіоневротичного набряку (АН), що зазвичай виникає у шкірі і підшкірній клітковині або слизових оболонках верхніх дихальних шляхів (ВДШ) та шлунково-кишкового тракту (ШКТ). САН є серйозною глобальною проблемою, оскільки значно впливає на якість життя не лише самих пацієнтів, а й членів їхніх сімей.

На сьогодні відомо два типи САН, спричиненого дефіцитом функціонального білка-інгібітора С1-естерази (С1-INH; hereditary angioedema caused by deficiency of functional C1-inhibitor – САН -С1-INH), при яких патофізіологічним підґрунтям є абсолютний (тип 1) або відносний (тип 2) дефіцит С1-INH [1, 2], що призводить до надлишкової продукції брадикініну й активації рецептора брадикініну В2. Все це призводить до збільшення проникності судин і, відповідно, просочування рідини в навколишні тканини, що і спричиняє АН [3].

Це другий перегляд та оновлення міжнародних рекомендацій з діагностики й менеджменту САН [4, 5], який був розроблений Всесвітньою організацією з алергії (World Allergy Organization – WAO) у співпраці з Європейською академією алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI). Оновлена версія рекомендацій відрізняється від минулої редакції та інших керівних принципів, консенсусних звітів і документів [6–12], оскільки ґрунтується на останніх опублікованих доказах стосовно САН, а також на досвіді експертів.

У оновленому Керівництві враховується система оцінки досліджень і рекомендацій для протоколів AGREE II і методи, запропоновані робочою групою GRADE [13]. Відповідно до підходу GRADE, цей перегляд визнає, що одних лише доказів недостатньо для прийняття рішень щодо лікування, тому при створенні рекомендацій було враховано користь і переваги, а також клінічні обставини і досвід експертів.

Метою оновленого Керівництва є надання клініцистам та їхнім пацієнтам рекомендацій, які допоможуть їм у прийнятті раціональних рішень у менеджменті САН, насамперед САН 1- і 2-го типів (САН-1/2). Ключова причина не зосереджуватися на САН з нормальним рівнем С1-INH полягає в тому, що для більшості пацієнтів діагностика неможлива. Генетичний аналіз може виявити лише незначну підгрупу пацієнтів, у кого наявна підозра на це захворювання. Окрім того, деякі дані свідчать, що роль брадикініну як основного медіатора набряку при САН є сумнівною. Це наводить на думку про необхідність повторної оцінки САН з нормальним рівнем С1-INH.

У оновленому документі висвітлено 28 рекомендацій, з яких 7 – нові, 13 – змінені і 8 – залишилася без змін, порівняно з попередньою редакцією документу.

Основні питання, висвітлені в цих рекомендаціях:

- Як слід визначати і класифікувати САН?
- Як слід діагностувати САН?
- Як слід лікувати пацієнтів із САН і які варіанти лікування мають використовуватися?
- Які цілі лікування САН?

- Чи має лікування САН відрізнятися у декретованих груп пацієнтів, таких як діти і вагітні/годуєчі жінки?
- Як пацієнти із САН повинні стежити за активністю захворювання?

Важливо також зазначити, що доступ до сучасної діагностики й терапії в пацієнтів із САН у певних регіонах світу є обмеженим [14]. Цей перегляд і оновлення рекомендацій мають на меті допомогти змінити це, а також сприяти глобальному використанню рекомендованих методів діагностики й лікування для всіх пацієнтів.

### Визначення, номенклатура і класифікація

АН – транзиторна судинна реакція глибоких шкірних/підшкірних тканин або слизових/підслизових тканин із локально підвищеною проникністю кровоносних судин, що призводить до набряку тканин [17–21]. Розрізняють АН, опосередкований брадикініном і/або медіаторами мастоцитів, зокрема гістаміном (табл. 1) [22–26]. АН, зумовлений брадикініном, може бути спадковим або набути, внаслідок абсолютного/відносного дефіциту C1-INH або внаслідок інших механізмів (див. таблицю 1) [27–29].

На сьогодні різні форми САН розпізнаються та визначаються генетично:

- тип 1 (САН-1) супроводжується дефіцитом білка C1-INH, що проявляється низьким антигенним і функціональним рівнем C1-INH;
- тип 2 (САН-2) розвивається внаслідок дисфункції C1-INH, при якому наявний нормальний (або підвищений) антигенний рівень білка C1-INH, але порушена його функція [1, 2];
- тип 3 – САН із мутацією в гені XII фактора згортання крові (FXII), при якому і рівень, і функція C1-INH нормальні, проте мутація гена FXII спричиняє надмірне вироблення кініну (САН-FXII) [30, 31];
- САН, асоційований із мутацією гена ангіопетину-1 (САН-ANGPT1) [32];
- САН, асоційований із мутацією гена плазміногену (САН-PLG) [33];
- САН, асоційований із мутацією кініногену-1 (САН-KNG1) [34];
- САН, асоційований із мутацією в гені міоферліну (САН-MIOF) [35];
- САН, асоційований із мутацією в гені гепарансульфату 3-О-сульфотрансферази (САН-HS3ST6) [36].

Крім того, у деяких пацієнтів окремо виділяють САН, асоційований із невідомими мутаціями (САН-UNK). Різні форми САН з нормальним рівнем C1-INH

(САН-ANGPT1, САН-PLG, САН-KNG1, САН-MIOF, САН-HS3ST6 і САН-UNK) мають деякі спільні з САН клінічні ознаки і, ймовірно, варіанти терапії [37, 38].

Відомо також кілька типів НАН. НАН із дефіцитом C1-INH пов'язаний із набутих дефіцитом C1-INH і не асоційований із генетичними мутаціями, клінічно характеризується низьким рівнем C1-INH. Існують також варіанти НАН, асоційованого з брадикініном, – НАН, зумовлений інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ-АН; див. таблицю 1) [39–44]. Ці типи АН мають деякі спільні з САН клінічні особливості й варіанти лікування.

### Патофізіологія САН

#### Патофізіологія САН-1/2

САН-1/2 – рідкісний автосомний домінуючий стан, який уражає близько 1 на 50 000 осіб [45–48]. САН-1/2 пов'язаний із мутацією в гені SERPING1, який кодує C1-INH [49]. Натепер відомо понад 700 видів мутацій гена SERPING1, асоційованих зі САН-1/2 [50]. У близько 20–25% пацієнтів за захворювання відповідає первинна мутація *de novo* SERPING1 [51–53].

C1-INH – інгібітор серинової протеази (SERPIN) і основний інгібітор декількох протеаз комплексу (C1r, C1s і серинова протеаза, асоційована з лектином, що зв'язує манозу (MASP), 1 і 2) і протеаз контактних систем (калікреїн плазми і коагулюючий FXIIa), а також відносно другорядний інгібітор фібрінолітичної протеази плазміну [54–56].

Основним медіатором набряку при САН-1/2 є брадикінін – низькомолекулярний нанопептид, який генерується, коли активний калікреїн плазми розщеплює високомолекулярний кініноген (HMWK) [3]. Брадикінін швидко метаболізується ендogenousними металопротеазами, серед яких АПФ. Калікреїн плазми активується зі свого неактивного проензиму прекалікреїну фактором протеази XII (FXII), який може легко активуватися при контакті з негативно зарядженими поверхнями. І калікреїн плазми, і FXII інгібуються C1-INH. Підвищена судинна проникність, спровокована вивільненням брадикініну при АН, медіюється через рецептор брадикініну B2 [56–61].

#### Патофізіологія САН-C1-INH

САН-nC1-INH – група дуже рідкісних захворювань, клінічні прояви яких дуже схожі на САН-1/2 [38]. На сучасному етапі визнано 6 типів САН-nC1-INH на основі ключових мутацій: FXII, ANGPT1, PLG, KNG1,

Таблиця 1. Класифікація АН

АН, опосередкований брадикініном				АН, опосередкований медіаторами мастоцитів		Медіатор невідомий
C1-INH дефіцит/дисфункція		C1-INH норма		IgE-опосередкований	Не-IgE-опосередкований	Медіатор невідомий
САН	НАН	САН	НАН			
САН-1 САН-2	НАН-C1-INH	САН-nC1-INH (САН-FXII, САН-PLG, САН-KNG1, САН-HS3ST6, САН-ANGPT1*, САН-MYOF*, САН-UNK)	іАПФ-АН, АН, індукований іншими препаратами*	АН з анафілаксією. АН з/без уртикарій (кропив'янка)	АН з/без уртикарій (кропив'янка)	Ідіопатичний АН

**Примітки:** НАН - набутий АН. САН-nC1-INH - САН із нормальним рівнем nC1-INH. \*САН-ANGPT1 і САН-MYOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин, і роль брадикініну як медіатора симптомів АН, мають, є непрямою або умовною. \* Інші препарати (блокатори рецепторів ангіотензину II, гліптину, інгібітори неперилізіну або активатори тканинного плазміногену) потенційно здатні індукувати брадикінін-опосередкований АН.

MIOF і HS3ST6 [30–36]. Однак у більшості пацієнтів із САН-nC1-INH не можна визначити мутацію гену, а патогенез ще потрібно детально охарактеризувати. Існують клінічні докази, що брадикінін може відігравати суттєву роль при певних типах САН-nC1-INH, особливо в пацієнтів із мутацією FXII і PLG [62, 63], тоді як САН-ANGPT1 і САН-MIOF зумовлені мутаціями, які зачіпають ендотелій судин [35, 64]. Хоча САН-nC1-INH має певні спільні з САН-1/2 клінічні ознаки і, можливо, варіанти лікування, ці рекомендації зосереджені на САН-1/2.

### Діагностика

САН-1/2 слід запідозрити, якщо в пацієнта в анамнезі наявний рецидивний набряк шкіри (кінцівок, обличчя, геніталій), органів ШКТ (болючі спазми в животі і/або набряк гортані). Ця підозра отримує додаткове підґрунтя, коли пацієнти повідомляють про будь-який або всі з перелічених нижче факторів:

- обтяжений сімейний анамнез (хоча його може не бути у 25% пацієнтів);
- перші епізоди симптомів у дитячому/підлітковому віці;
- рецидивний абдомінальний біль;
- випадок набряку ВДШ;
- відсутність реакції на антигістамінні препарати, кортикостероїди або епінефрин;
- наявність продромальних ознак або симптомів перед набряком *і/або*
- відсутність уртикаріїв.

Підозра на САН-1/2 повинна дати запит на лабораторні дослідження для підтвердження діагнозу [10, 65, 66].

Визначення функції C1-INH, білка C1-INH і C4 у сироватці/плазмі крові використовують для діагностики

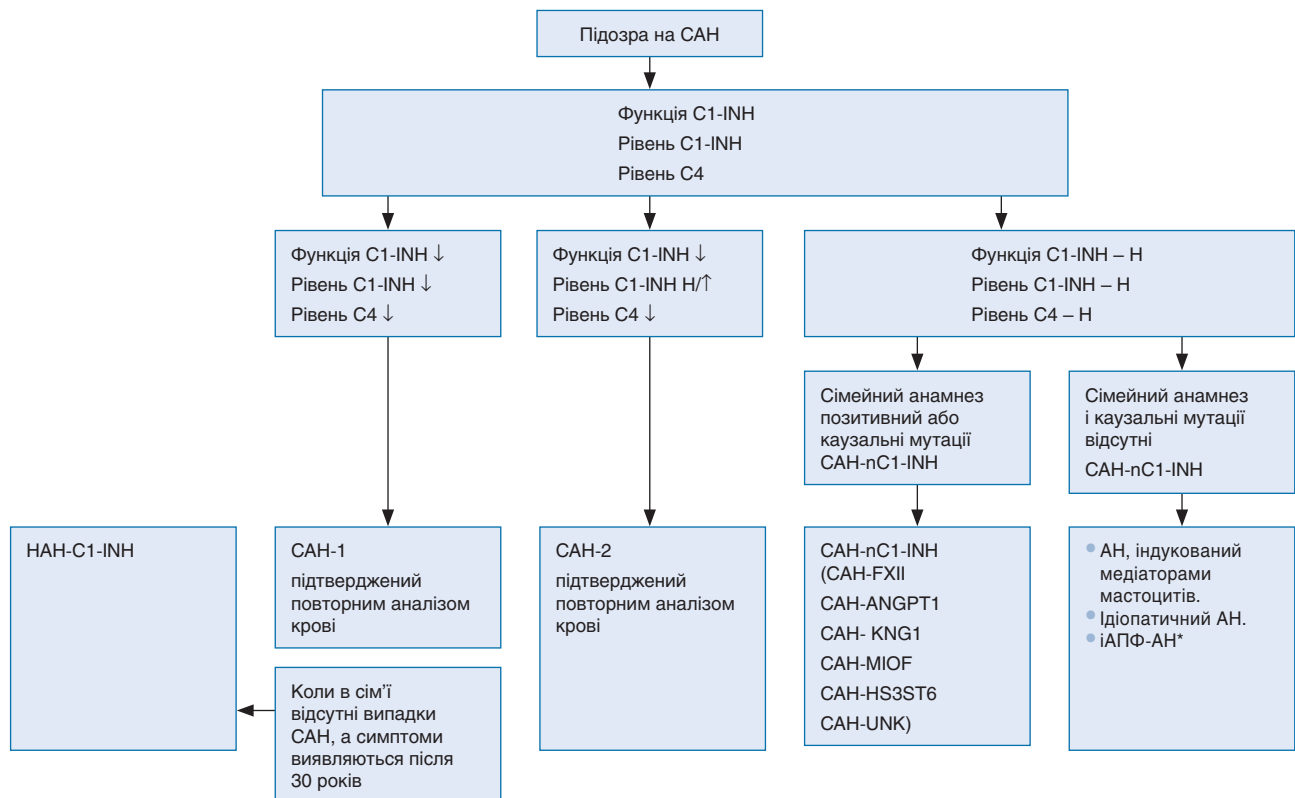
САН-1/2 (Рекомендація 1; див. рисунок). При проведенні цих трьох тестів діагностична точність виявлення САН-1/2 є вищою порівняно з використанням одного з них [67–70].

Рекомендація 1
<b>Рекомендовано</b> проведення аналізу крові на рівень функції C1-INH, білка C1-INH і C4 у всіх пацієнтів із підозрою на САН-1/2
Згода 92%, рівень доказовості (РД) D

При САН-1, який охоплює близько 85% пацієнтів із САН, концентрація і функція C1-INH є низькими (<50% від норми; табл. 2). При САН-2 концентрація C1-INH є нормальною або підвищеною, тоді як функція C1-INH знижена (<50% норми). Рівень C4 у пацієнтів із САН-1/2 зазвичай низький, але його чутливість і клінічна специфічність як маркера САН є обмеженими [67, 68, 70–72]. Саме тому його визначення з метою лише діагностичного скринінгу САН-1/2 не рекомендовано.

Рівень C3-компонента комплекменту при САН зазвичай нормальний, відповідно, його визначення не доцільне. Секвенування гена SERPING1 може бути доцільним при обстеженні деяких пацієнтів із САН-1/2 (у тому числі при пренатальній діагностиці), проте біохімічний аналіз на C1-INH ефективний і менш дорогоартисний, ніж генетичне тестування [71]. Секвенування ДНК може пропустити мутації, які призводять до утворення прихованих ділянок сплайсингу. Проведення генетичного тестування може бути доцільним у конкретних випадках, наприклад, при мозаїчних формах, для того щоб провести коректну генетичну консультацію [73, 74].

Результати досліджень, які вказують на САН-1/2, повинні бути підтверджені повторно,



**Примітка:** Н – норма. \* Інші препарати (блокатори рецепторів ангіотензину II, гліптини, інгібітори неприлізину або активатори тканинного плазміногену) потенційно здатні індукувати брадикінін-опосередкований АН.

Рисунок. Діагностичний огляд пацієнтів із підозрою на САН

Таблиця 2. Типовий діагностичний лабораторний профіль у пацієнтів з САН-1/2

	Функція С1-ІНН	Рівень білка С1-ІНН	Рівень білка С4
САН-1	↓	↓	↓
САН-2	↓	Н/↑	↓

Примітка: Н – норма.

в ідеалі – в сертифікованій лабораторії (Рекомендація 2). Те саме стосується і суперечливих результатів дослідження [69].

Рекомендація 2
<b>Рекомендовано</b> проведення повторного тестування на визначення функції С1-ІНН, білка С1-ІНН і С4 пацієнтам з попередньо позитивними результатами з метою підтвердження діагнозу САН-1/2
Згода 87%, РД D

САН призводить до численних довічних наслідків для пацієнтів та членів їх родини, саме тому діагноз повинен бути підтверджений (див. рисунок). Рекомендація стосовно повторного визначення функції С1-ІНН, вмісту білка С1-ІНН і С4 стосується лише початкового діагнозу САН. **Важливо зауважити, що проведення повторного тестування в пацієнтів із позитивними результатами не повинно відкладати призначення терапії.**

### Диференційна діагностика

Диференційна діагностика САН-1/2 охоплює інші форми САН, наприклад, НАН-С1-ІНН, іАПФ-АН, АН, опосередкований медіаторами мастоцитів (у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'ячкою (ХСК) без папул, алергічний АН), а також ідіопатичний АН (див. таблицю 1) [52, 75, 76]. Через те що патофізіологія і менеджмент різних форм САН відрізняються від САН-1/2, важливо встановити правильний діагноз захворювання.

На сучасному етапі САН-пС1-ІНН можна діагностувати лише за допомогою генетичного аналізу. Так, сучасні рекомендації регламентують пацієнтам із нормальним рівнем і функцією С1-ІНН проводити генетичний аналіз, який охоплює САН-FXII, САН-ANGPT1, САН-PLG, САН-KNG1, САН-MIOF та САН-HS3ST6 (Рекомендація 3) [30–36].

Рекомендація 3
<b>Рекомендовано</b> пацієнтів із підозрою на САН і нормальним рівнем і функцією С1-ІНН досліджувати на наявність відомих мутацій, що лежать в основі САН-пС1-ІНН
Згода 91%, РД D

НАН-С1-ІНН, тобто рецидивний АН внаслідок набутого дефіциту С1-ІНН, зустрічається рідше, ніж САН-1/2. Симптоми при НАН-С1-ІНН нагадують симптоми при САН-1/2, а базовий діагностичний лабораторний профіль (функція С1-ІНН, білок С1-ІНН, С4) не відрізняється від САН-1. Відмінності полягають у появі перших проявів у пізнішому віці, первинних захворюваннях, таких як лімфома або доброякісна моноклональна гаммапатія (MGUS), нерегулярних конституціональних симптомах (В-симптоми) і часто зниженому рівні С1q [39, 44, 79, 80].

Визначення рівня С1q слід проводити при обстеженні пацієнтів на НАН-С1-ІНН, особливо це стосується осіб, які мають новий епізод АН після 40 років і обтяжену спадковість. При САН рівень С1q практично завжди лишається нормальним [44], тоді як при НАН-С1-ІНН у 75% пацієнтів він знижений [81, 82]. Рівень С1q при НАН-С1-ІНН може бути нормальним, зокрема в пацієнтів, які приймають анаболічні андрогени. Багато пацієнтів із НАН-С1-ІНН мають аутоімунні антитіла, які дезактивують С1-ІНН [79, 83].

Пацієнти зі встановленим іАПФ-АН повинні бути обстежені на наявність САН-1/2, оскільки розвиток епізодів АН після початку лікування іАПФ може вказувати на наявність раніше безсимптомного САН [84].

Рецидивний АН, опосередкований мастоцитами, часто асоціюється з інтенсивним свербіжем і висипаннями в пацієнтів із ХСК. У деяких пацієнтів ХСК не розвивається, і клінічно у них наявний лише АН [24, 89]. Важливо також зазначити, що ХСК є поширеним явищем і може спостерігатись і в пацієнтів із САН [90, 91]. Таким чином, поява уртикарій не обов'язково виключає діагноз САН, і навпаки, відсутність уртикарій не виключає опосередкований мастоцитами АН [92].

Неседативний антигістамінний препарат у стандартних/вищих за стандартні дозах, окремо або в комбінації з омалізумабом або імуномодуляторами, такими як циклоспорин, можуть запобігти розвитку АН в пацієнтів із ХСК [89, 93].

### Лікування епізодів САН «на вимогу»

Ураження ВДШ при САН може призвести до асфіксії [97–100]. Абдомінальні напади супроводжуються інтенсивним больовим синдромом, і їх перебіг є тяжким [101–103]. Периферичні набряки, наприклад, які зачіпають кисті чи ступні, призводять до порушення функції [104]. Усі ці наслідки епізодів САН можна звести до мінімуму за допомогою лікування «на вимогу» (on-demand treatment; Рекомендація 4).

Рекомендація 4
<b>Рекомендовано</b> при всіх епізодах АН розглядати лікування «на вимогу»
Згода 98%, РД D

При ураженні або ризику ураження ВДШ лікування «на вимогу» є обов'язковим (Рекомендація 5) [107–109].

Рекомендація 5
<b>Рекомендовано</b> лікувати будь-який епізод АН, який зачіпає або потенційно вражає ВДШ
Згода 100%, РД D

Рання терапія епізодів САН концентратом С1-ІНН, екаллантидом або ікатібантом забезпечує кращу відповідь на лікування, ніж більш пізня терапія. Відповідно, рекомендовано лікувати епізоди САН якомога раніше (Рекомендація 6) [110–113].

Рекомендація 6
<b>Рекомендовано</b> епізоди САН лікувати якомога раніше
Згода 100%, РД B

Раннє втручання асоціюється з коротшим періодом згладження симптомів і коротшою загальною тривалістю епізодів, незалежно від тяжкості епізоду [113, 114]. Оскільки рання терапія застосовується самостійно, у всіх пацієнтів із САН-1/2 потрібно проводити навчання домашньому лікуванню і самостійному застосуванню терапії [115–118]. Усі концентрати C1-INH та ікатібант ліцензовані для самостійного використання, хоча прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу [119–123].

Препаратами першої лінії при лікуванні нападів САН-1/2 є ікатібант, екаллантід і внутрішньовенний C1-INH (Рекомендація 7) [124–129].

Рекомендація 7
Рекомендовано лікувати епізоди САН C1-INH екаллантідом або ікатібантом
Згода 96%, РД А

Якщо препарати першої лінії недоступні, препаратом другої лінії є об'єднана плазма, оброблена методом «розчинник-детергент» (solvent detergent-treated plasma – SDP). Якщо SDP недоступна, тоді епізоди слід лікувати свіжозамороженою плазмою, якщо в наявності є безпечна партія [130–132]. Ми не рекомендуємо використовувати антифібринолітики (наприклад, транексамову кислоту) чи андрогени (наприклад, даназол) для лікування епізодів САН «на вимогу» [133], оскільки ці препарати є неефективними або малоефективними.

#### Терапія «на вимогу» концентратом C1-INH

Терапія плазмовим або рекомбінантним концентратом C1-INH заміняє дефіцитний/дисфункціональний білок у пацієнтів із САН-1/2. Екзогенний концентрат C1-INH діє на ті самі мішені, що й ендогенний C1-INH. Терапія призводить до підвищення рівня C1-INH у плазмі крові і забезпечує кращу регуляцію всіх каскадних систем, що беруть участь у виробництві брадикініну під час епізодів хвороби [108, 125, 134–136]. Одна одиниця концентрату C1-INH відповідає середній кількості C1-INH, яка міститься в 1 мл нормальної плазми. Для лікування «на вимогу» ефективним є лише внутрішньовенне введення C1-INH [137–139].

Концентрат C1-INH (pdC1-INH) отримують із плазми шляхом сепарації C1-INH із криозбідненої плазми людини методом адсорбції і преципітації, очищення, пастеризації і вірусної фільтрації. На сучасному етапі існує два концентрати pdC1-INH для лікування САН-1/2 «на вимогу» – Berinert (CSL Behring) і Cinryze (Takeda).

Прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу. Середній період напіврозпаду плазми для pdC1-INH довший за 30 год [137–141]. Дані літератури підтверджують безпеку і переносимість усіх існуючих pdC1-INH, тоді як дані про розвиток побічних реакцій нечисленні. Ризик алергічної реакції дуже незначний. Застосування pdC1-INH не асоціюється з передачею гепатиту В чи С, а також вірусів імунодефіциту людини [142–145].

Рекомбінантний C1-INH Ruconest (Pharming) – єдиний існуючий рекомбінантний C1-INH людини (rhC1-INH). Спосіб дії ідентичний до такої pdC1-INH. RhC1-INH показаний для лікування «на вимогу» всіх типів САН у дорослих і дітей (≥2 років) [128, 146].

#### Терапія «на вимогу» інгібітором калікреїну

Інгібітор калікреїну екаллантід (Kalbitor, Takeda) ліцензований тільки в США для лікування «на вимогу» всіх типів епізодів САН-1/2 у пацієнтів віком ≥12 років [121, 153]. Пригнічення активності калікреїну інгібує розщеплення високомолекулярного кініногену до брадикініну, а також наступну активацію FXIIa, пригнічуючи механізм позитивного зворотного зв'язку, що призводить до додаткового вироблення калікреїну.

Екаллантід – рекомбінантний білок, який складається з 60 амінокислот, виробляється шляхом експресії у дріжджах *Pichia pastoris* і має період напіввиведення з плазми 2 год. Ключовою проблемою безпеки екаллантиду є той факт, що препарат здатен спричинювати серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксію, яку було зафіксовано в 3–4% пацієнтів. Саме тому терапію цим препаратом рекомендовано здійснювати під суворим наглядом лікаря, з наявністю відповідних засобів для лікування анафілаксії [121, 126, 154, 155].

#### Терапія «на вимогу» антагоністом рецептора брадикініну

Брадикінін зв'язується з рецептором брадикініну B2 і стимулює його, тим самим опосередковує вазодилатацію і підвищену проникність капілярів [156–158]. Ікатібант (Firazyl, Takeda), синтетичний пептид, який містить 10 амінокислот, являє собою специфічний селективний конкурентний антагоніст рецептора брадикініну B2, який запобігає зв'язуванню брадикініну з його рецептором.

Ікатібант показаний для самостійного застосування при лікуванні «на вимогу» при всіх типах САН у дорослих і дітей [123]. Період напіввиведення ікатібанту з плазми становить 1–2 год. Більшість нападів САН усувається за допомогою однієї ін'єкції ікатібанту [159]. Безпека і переносимість ікатібанту хороші, хоча інколи розвивається перехідна реакція в місці ін'єкції (еритема, папула, свербіж і відчуття печіння). Алергічні реакції зафіксовані не були [124, 160–162].

Клінічний перебіг епізодів САН є непрогнозованим. Сучасні дані свідчать, що АН гортані може призвести до смерті пацієнта, тому при менеджменті пацієнтів цієї групи слід бути вкрай обережними [100, 107–109]. Сучасні рекомендації регламентують розглядати набряк гортані при САН як невідкладний стан. Кардинально важливим є швидке лікування САН за допомогою невідкладної медикаментозної терапії; крім того, слід підготуватися до невідкладних процедур, у тому числі до відновлення прохідності ВДШ, якщо розвиватиметься дихальна недостатність. При прогресувальному набряку ВДШ рекомендовано розглядати інтубацію або хірургічне втручання ще на ранньому етапі медичної допомоги (Рекомендація 8) [163, 164].

Рекомендація 8
Рекомендовано при прогресувальному набряку ВДШ на ранньому етапі розглядати інтубацію або хірургічне втручання
Згода 100%, РД D

#### Забезпечення пацієнтів із САН медикаментами

Рекомендовано, щоб усі пацієнти із САН мали змогу отримувати лікарські засоби в кількості, достатній для лікування принаймні двох нападів (Рекомендація 9) [165]. Також важливо враховувати, що пацієнти з частими епізодами САН потребують більшої кількості лікарських засобів.

## Рекомендація 9

**Рекомендовано** всім пацієнтам мати лікарські засоби в кількості, достатній для лікування принаймні двох нападів САН, а також завжди мати ліки при собі

Згода 100%, РД D

## Короткотермінові профілактичні заходи

Лікування пацієнтів із САН, спрямоване на мінімізацію ризику розвитку нападів, індукованих певними ситуаціями, називається короткотермівовою профілактикою, яку іноді також називають ситуативною.

Загальновідомо, що хірургічні, стоматологічні та інші втручання, пов'язані з механічним впливом на верхні відділи ШКТ і ВДШ (наприклад, ендотрахеальна інтубація, бронхоскопія чи езофагогастродуоденоскопія), можуть спровокувати розвиток АН поблизу ділянки втручання. АН, пов'язаний з такими процедурами, зазвичай розвивається протягом перших 48 год. Так, після екстракції зуба в більш ніж третини пацієнтів без проведення передпроцедурної профілактики може розвинути локальний АН, 50% набряків настають у перші 10 год, а 75% – у перші 24 год [166–171]. Передпроцедурна профілактика зменшує ризик розвитку АН після згаданих вище втручань. Тому ми рекомендуємо застосування короткотермінових профілактичних заходів перед будь-якими втручаннями або подіями, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку АН (Рекомендація 10) [168, 171–174].

## Рекомендація 10

**Рекомендовано** розглянути короткотермінову профілактику перед медичними, хірургічними або стоматологічними процедурами, а також іншими подіями, які можуть спричинити АН

Згода 94%, РД С

Рекомендовано використовувати рdC1-INH як препарат першої лінії для короткотермівової профілактики (Рекомендація 11) [168, 169, 171, 173, 175], хоча доказів стосовно його ефективності недостатньо. Інструкції з використання препарату можуть відрізнятися в різних країнах [119, 120]. Більшість фахівців застосовують рdC1-INH у дозі 1000 од. або 20 од./кг.

## Рекомендація 11

**Рекомендовано** використовувати рdC1-INH як препарат першої лінії для короткотермівової профілактики

Згода 91%, РД С

Свіжозаморожена плазма може застосовуватися для короткотермівової профілактики, але вона не настільки безпечна, як концентрат рdC1-INH, і є засобом другої лінії через більший ризик передачі гемоконтактних захворювань і алосенсифікації [7, 11, 172, 176–179].

Атенуйовані андрогени (наприклад, даназол) в минулому рекомендувалися для передпроцедурної профілактики як альтернативний препарат концентратам рdC1-INH [173], проте на сучасному етапі рdC1-INH є препаратами вибору [169]. Часті короткі курси атенуйованих андрогенів можуть призвести до розвитку побічних ефектів, асоційованих із тривалим застосуванням. Для планової передпроцедурної профілактики андрогени застосовують протягом 5 днів до і 2–3 днів після втручання.

Транексамова кислота застосовувалася для передпроцедурної профілактики в минулому, але більшість експертів робочої групи її не рекомендують [7, 11, 172, 176–178].

Навіть за умови застосування всіх можливих передпроцедурних профілактичних заходів «проривні» напади все одно можуть наставати, тому пацієнти мають перебувати під спостереженням, а лікування «на вигому» має бути доступним [11, 168, 169, 176, 179].

На додаток до медичних втручань у пацієнтів може розвинути специфічний АН, асоційований із певними життєвими ситуаціями, наприклад, розвиток набряку можуть спровокувати емоційні стреси. На сучасному етапі відсутні контрольовані клінічні дослідження, ретроспективні огляди й опитування стосовно специфічного АН. Тим не менш, подібний підхід до короткотермівової профілактики має розглядатися у випадках, коли пацієнт потрапляє в ситуації (тригери), що здатні підвищити ризик розвитку АН в конкретного пацієнта (Рекомендація 12) [4, 179, 180].

## Рекомендація 12

**Пропонуємо** розглянути питання щодо доцільності короткотермівової профілактики, перед тим як пацієнт стикнеться зі специфічними ситуаціями, що здатні спровокувати розвиток АН

Згода 90%, РД D

## Довготермінова профілактика

Ключова мета довготермівової профілактики при САН полягає в досягненні повного контролю захворювання і нормалізації якості життя пацієнтів (Рекомендація 13) [181]. Наразі цього можна досягти лише за допомогою довготермінового профілактичного лікування, яке також називають довготривалою профілактикою (long term prophylaxis – LTP), яка полягає в регулярному застосуванні лікарських засобів, що зменшують тягар захворювання, запобігаючи розвитку епізодів АН.

## Рекомендація 13

**Рекомендовано**, щоб метою лікування було досягнення повного контролю захворювання і нормалізація якості життя пацієнтів

Згода 100%, РД D

LTP має підбиратись індивідуально і розглядатися для всіх пацієнтів із САН-1/2 з урахуванням активності захворювання, якості життя пацієнта, доступності медичної допомоги, а також неможливості досягти адекватного контролю захворювання за належної терапії («на вигому»). Саме тому ми рекомендуємо оцінювати пацієнтів із САН щодо LTP під час кожного огляду, визначати активність захворювання, навантаження, контроль, а також переваги для пацієнта (Рекомендація 14) [185, 197–204].

## Рекомендація 14

**Рекомендовано**, щоб у всіх пацієнтів під час кожного огляду проводилась оцінка на предмет LTP з урахуванням активності захворювання, навантаження і контролю, а також побажань пацієнта

Згода 96%, РД D

Оскільки всі ці фактори можуть з часом змінюватися, усіх пацієнтів слід оцінювати на предмет LTP під час кожного огляду, мінімум раз на рік. Метою LTP є досягнення повного контролю захворювання при спробі

мінімізувати навантаження і побічні ефекти. Успішна ЛТР потребує високої прихильності, тому слід брати до уваги побажання пацієнта.

Пацієнтів, що отримують ЛТР, потрібно регулярно оглядати на предмет ефективності і безпеки лікування, а дозування і/або інтервал терапії повинен коригуватися відповідно до клінічної реакції. набряк ВДШ та інші епізоди можуть наставати, незважаючи на проведеного ЛТР. Тому всі пацієнти, які приймають ЛТР, повинні мати також препарати для лікування «на вимогу» (концентрат С1-INH, екалантід або ікатібант), згідно з Рекомендацією 7 [6–8, 211–215].

#### ЛТР із застосуванням рdC1-INH

Отриманий з плазми С1-INH на сьогодні є препаратом першої лінії для ЛТР, рекомендований для запобігання розвитку епізодів САН (Рекомендація 15) [129, 200, 208, 216–219]. Прийняті інструкції до застосування відрізняються в різних частинах світу. Введення доз слід здійснювати двічі на тиждень на основі періоду напіврозпаду рdC1-INH. Дозування і/або частота можуть потребувати корекції для досягнення оптимальної ефективності [129, 220–223].

Рекомендація 15
<b>Рекомендовано</b> використовувати рdC1-INH як препарат першої лінії для ЛТР
Згода 87%, РД А

#### ЛТР із застосуванням ланаделумабу

Ланаделумаб — моноклональне антитіло, інгібітор тканинного калікреїну, рекомендований для підшкірних ін'єкцій. Ланаделумаб визнаний одним із кращих препаратів для ЛТР, показаний для профілактики епізодів САН через його високу ефективність (Рекомендація 16) [198, 238–240]. Рекомендована доза ланаделумабу зазвичай становить по 300 мг кожні 2 тиж, однак можна розглядати і 4-тижневий інтервал у випадку, коли стан пацієнта добре контролюється (наприклад, відсутні епізоди набряків) [199, 241].

Рекомендація 16
<b>Рекомендовано</b> використовувати ланаделумаб як препарат першої лінії для ЛТР
Згода 89%, РД А

#### ЛТР із застосуванням беротралстату

Беротралстат — інгібітор калікреїну, механізм дії якого полягає у зв'язуванні з калікреїном і пригніченні його протеолітичної активності. Беротралстат визнаний одним із кращих препаратів для ЛТР, що запобігає розвитку епізодів САН (Рекомендація 17) [209, 242, 243]. Зазвичай беротралстат призначають у дозі 150 мг перорально під час їди, з можливим титруванням дози до 110 мг за наявності печінкової недостатності, застосування Р-глікопротеїну або інгібіторів ВСРР (білок резистентності раку молочної залози; міжлікарська взаємодія) або якщо пацієнти відчувають симптоми з боку ШКТ (наприклад, абдомінальний біль, блювання, діарея) при дозі 150 мг [243, 244].

Рекомендація 17
<b>Рекомендовано</b> використовувати беротралстат як препарат першої лінії для ЛТР
Згода 81%, РД А

Загалом рекомендації регламентують застосування будь-якого з трьох перелічених препаратів першої лінії (рdC1-INH, ланаделумаб або беротралстат) для тривалого профілактичного лікування пацієнтів із САН-1/2 [129, 208, 238, 243]. Якщо доступними є всі три препарати першої лінії, вибір має здійснюватися шляхом спільного прийняття рішень лікарем—пацієнт [247].

#### ЛТР із застосуванням андрогенів

Атенуйовані андрогени традиційно застосовують для ЛТР САН-1/2 [251–255]. Результати попередніх досліджень продемонстрували, що похідні андрогенів при пероральному прийомі є ефективними засобами профілактики розвитку епізодів АН [251, 256]. Однак терапія із застосуванням андрогенів повинна розглядатися критично, особливо з огляду на їх несприятливі андрогенні і анаболічні ефекти, взаємодію з іншими препаратами і протипоказання. Побічні ефекти, асоційовані із застосуванням андрогенів, є численними і зачіпають більшість пацієнтів; іншими словами, відсутність побічних ефектів є винятком [253, 257]. Швидше за все, розвиток побічних ефектів є дозозалежним.

Вірилізація — найтяжче ускладнення в жінок, яке охоплює симптомокомплекс: порушення менструального циклу (аж до аменореї), знижене лібідо, гірсутизм, набір ваги, головний біль, міалгія, депресія та акне [258–260]. Також андрогени можуть призвести до вірилізації жіночого плода, відповідно, їх застосування абсолютно протипоказане під час вагітності [261, 262].

У дітей і підлітків терапія андрогенами може вплинути на природні процеси росту і дозрівання. До того ж андрогени мають численні протипоказання і демонструють взаємодію з багатьма іншими лікарськими засобами (наприклад, статинами, антидепресантами) [214, 263, 264].

При ЛТР із застосуванням андрогенів обов'язкове ретельне спостереження. На додачу до клінічних аналізів, оглядів і опитування пацієнта рекомендовано раз на півроку проводити аналізи крові і сечі (стандартний тест-смужка для аналізу сечі), і не рідше ніж раз на рік — ультразвукове обстеження печінки [214, 263, 265, 266]. Враховуючи всі ризики, асоційовані із застосуванням андрогенів, вони не рекомендовані як препарати першої лінії (Рекомендація 18) [255, 267].

Рекомендація 18
<b>Рекомендовано</b> використовувати андрогени як препарати другої лінії для ЛТР
Згода 89%, РД А

#### ЛТР із застосуванням антифібринолітиків

Антифібринолітики, такі як транексамова кислота, не рекомендуються для ЛТР. Дані щодо їх ефективності практично відсутні, але в деяких пацієнтів їх застосування може бути виправданим [273–277]. Передусім вони застосовуються, коли препарати першої лінії недоступні, а андрогени протипоказані. Препарати добре переносяться, є безпечними, найпоширенішими побічними ефектами є розлади з боку ШКТ. Протипоказання/застереження: тромбофілія, підвищений ризик тромбоутворення, гострий тромбоз (наприклад, тромбоз глибоких вен або легенева емболія). Дози транексамової кислоти коливаються в межах 30–50 мг/кг, розділені на 2–3 прийоми, максимальна доза становить 6 г на добу. Дослідження для визначення оптимального дозування і порівняння з іншими профілактичними препаратами не проводилися [6, 7, 275, 278, 279].

## Моніторинг LTP

Пацієнти із САН повинні контролювати активність захворювання, що особливо важливо для осіб, які застосовують LTP (Рекомендація 19) [187, 249, 280–282]. З метою контролю активності захворювання рекомендовано використовувати такі шкали: індекс активності АН (angioedema activity score – AAS) [195, 283], показник активності САН (hereditary angioedema activity score – САН-AS) [189], опитувальник якості життя пацієнтів з АН (Angioedema Quality of Life Questionnaire – САН-QoL) [190, 191] і тест контролю АН (the angioedema control test – АЕСТ) [192, 193].

### Рекомендація 19

**Рекомендовано** всім пацієнтам, які застосовують LTP, регулярно оцінювати активність захворювання з метою оптимізації доз і результатів лікування

Згода 98%, РД А

## Спадковий ангіоневротичний набряк у дітей, вагітних і жінок, що годують груддю: рекомендації WAO/EAACI 2021

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетичне захворювання, яке характеризується рецидивними епізодами АН, що зазвичай виникає у шкірі і підшкірній клітковині або слизових оболонках верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і шлунково-кишкового тракту (ШКТ). САН є серйозною глобальною проблемою, оскільки захворювання значно впливає на якість життя не лише самих пацієнтів, а й членів їхніх сімей.

У минулому номері журналу ми опублікували першу частину рекомендацій WAO/EAACI 2021 щодо менеджменту дорослих осіб із САН. Ця стаття є другою частиною рекомендацій, присвяченою менеджменту дітей, вагітних і жінок, що годують груддю, зі САН.

## Лікування САН-1/2 у дітей

### Перебіг і клінічна картина САН у дітей

Генетична вада (мутація SERPING1) при САН-1/2 наявна вже при народженні, але симптоми у новонароджених і немовлят зазвичай не проявляються. Епізоди САН можуть виникнути в будь-якому віці, але зазвичай починаються в дитинстві або підлітковому віці. У половини пацієнтів перші епізоди АН з'являються до 12 років і в 90% – до 23 років. Серед осіб чоловічої статі епізоди САН у 50% проявляються до 13 років, і в 90% – до 25-річного віку [291].

АН шкіри – найпоширеніший і найбільш ранній симптом у дітей, тоді як абдомінальні симптоми в дітей часто можуть залишатися нерозпізнаними, оскільки абдомінальний біль є частою скаргою в дитячому віці. Внаслідок АН ВДШ у дітей може блискавично розвиватися асфіксія, що, ймовірно, пов'язано з малим діаметром дихальних шляхів [292]. Дані літератури також свідчать, що в підлітковому віці частота і тяжкість епізодів АН може збільшуватися, що пов'язано зі статевим дозріванням. Окрім того, тяжкість перебігу САН у дітей також корелює з віком початку захворювання. Так, що раніше проявляються перші симптоми САН, то тяжчим є подальший його перебіг [293, 294]. Також у дітей більш поширеною є маргінальна еритема, вона зустрічається з частотою 42–58% випадків і часто помилково приймається за кропив'янку, що призводить

до неправильної діагностики і невідповідного лікування [90, 278, 279, 295–301].

### Діагностика САН у дітей

Враховуючи те, що САН є генетично-детермінованим захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування, все потомство пацієнта з САН-1/2 має 50% шанс успадкувати його. Відповідно, всі новонароджені з позитивним сімейним анамнезом вважаються хворими до того моменту, поки діагноз САН, спричиненого дефіцитом функціонального білка-інгібітора С1-естерази (С1-INH), не буде виключено. У такому випадку доцільним є ретельне спостереження за дитиною і рання діагностика, в ідеалі до появи клінічних симптомів САН, з метою забезпечення оптимального лікування [302]. Тому ми рекомендуємо якомога раніше досліджувати дітей, народжених від батьків, хворих на САН-1/2 (Рекомендація 20) [71, 300, 303–305]. До завершення повного обстеження на САН-1/2 слід вважати, що всі діти, народжені від батьків, хворих на САН-1/2, також мають цю хворобу.

### Рекомендація 20

**Рекомендовано** якомога раніше проводити тестування новонароджених дітей, батьки яких хворі на САН-1/2, також тестуванню підлягають усі діти батьків зі САН

Згода 98%, рівень доказовості (РД) D

Рівні комплементу, визначені в пуповинній крові доношених новонароджених, є нижчими, ніж у матері. Антигенний і функціональний рівні С1-INH відповідають 70% і 62% рівнів дорослих відповідно [300, 304, 306]. Тому при менеджменті новонароджених із підозрою на САН важливо враховувати, що результати визначення вмісту комплементу в пуповинній крові можуть бути хибнопозитивними (низькими).

Для оцінки рівня комплементу в периферичній венозній крові (сироватка/плазма) дітей немає референтних значень. Однак, за певними винятками, при САН-1/2 у дітей віком <1 року антигенний уміст і/або функціональна активність С1-INH є низькими [71, 303]. На відміну від цього, визначення рівня С4 виявилось неінформативним для діагностики САН-1/2 у дітей віком <12 міс, оскільки рівень С4 у здорових немовлят часто є низьким [71, 303].

Проведення генетичного аналізу підвищує надійність діагностики САН у дітей і може бути корисним у випадках, коли біохімічні аналізи малоінформативні і відома генетична мутація в одного з батьків [71, 300, 303]. Усі ранні тести на визначення рівня комплементу, проведені в дітей, народжених від батьків, хворих на САН-1/2, повинні проводитися повторно після однорічного віку [71, 278, 300, 303, 307].

Пренатальна діагностика САН-1/2 не набула широкого поширення в клінічній практиці [302] з огляду на те, що:

- мутації в батьківському гені С1-INH у <10% випадків не визначаються;
- ідентичні мутації можуть бути пов'язані із суттєво різними фенотипами;
- прогрес у терапії суттєво покращив якість життя пацієнтів із САН-1/2 [49, 73, 278, 308, 309].

Усім дітям з АН і без уртикарій (кропив'янки) рекомендоване визначення антигенного і функціонального рівня С1-INH і рівня С4.



## Терапія САН у дітей

Аналогічно до дорослих, усі педіатричні пацієнти із САН-1/2 повинні мати чіткий план дій (див. далі) і терапію на вимогу (Рекомендація 21) [146, 217, 310–312]. На сьогодні лише С1-INH і ікатибант схвалені для лікування дітей із САН на вимогу [119, 120, 122, 123]. Обидва препарати є ефективними, мають хороші переносимість і профіль безпеки. Під час абдомінальних епізодів САН може знадобитися відновлення парентеральної рідини, з огляду на підвищену сприйнятливості дітей до гіповолемії і зневоднення, тому що крововиливи в черевній порожнині і просвіті кишечника можуть бути значними. Якщо концентрат С1-INH і ікатибант недоступні, перевагу рекомендовано віддавати плазмі, обробленій солвентом-детергентом (solvent detergent-treated plasma – SDP), порівняно зі свіжозамороженою плазмою (СЗП), однак обидва препарати вважають терапією другої лінії. Екаллангид ліцензований для застосування в підлітків у США [121].

Рекомендація 21
<b>Рекомендовано</b> використовувати С1-INH і ікатибант для лікування епізодів АН в дітей віком <12 років
Згода 94%, РД А

Так само, як і в дорослих, перед проведенням медичних, хірургічних і стоматологічних процедур, пов'язаних із механічним впливом на верхні відділи травного тракту, рекомендована передпроцедурна профілактика [168, 169]. С1-INH, отриманий із плазми (pdC1-INH), є препаратом вибору для передпроцедурної профілактики. Якщо концентрат С1-INH недоступний, препаратами другої лінії для передпроцедурної профілактики є атенуїзовані андрогени короткими курсами. У будь-якому випадку має бути доступним лікування на вимогу, тому що короткотермінова профілактика не є на 100% ефективною [171].

Показання до довготермінової профілактики (long term prophylaxis – LTP) у підлітків такі самі, як і в дорослих осіб. Рекомендованою терапією в дітей віком <12 років для тривалої профілактики є pdC1-INH. Інтервали прийому і дозування слід корегувати відповідно до індивідуальної реакції. Якщо концентрат С1-INH недоступний, для LTP рекомендовано віддавати перевагу антифібринолітикам (транексамова кислота в дозі 20–50 мг/кг), порівняно з андрогенами, через їх краший профіль безпеки. Амінокапронова кислота переноситься гірше, ніж транексамова.

Андрогени не рекомендуються для LTP у дітей і підлітків до настання стадії Таннера V. Застосування андрогенів потребує ретельного контролю безпеки. Потребу в LTP із застосуванням андрогенів і їх дозування слід регулярно переглядати. Початкова доза даназолу для дітей становить 2,5 мг/кг на добу з подальшим коригуванням, аж до зменшення проявів захворювання або досягнення максимальної переносимої або максимальної рекомендованої дози (максимальна разова доза становить 200 мг на добу). Терапія андрогенами асоційована з розвитком побічних ефектів, зокрема маскулінізацією і гіпогонадізмом у хлопчиків і порушенням менструального циклу в дівчат. Також можливий несприятливий вплив на поведінку дітей [6, 7, 300–302, 313, 314].

## Первинна профілактика та інші аспекти лікування САН у дітей

Так само, як і в дорослих, більшість нападів САН у дітей настає без очевидного тригера [315]. Інфекції і механічні травми зазвичай є найчастішими ініціюючими тригерами АН в дитячому віці. Обов'язкова і рекомендована вакцинація для дітей є безпечною, а профілактика інфекції може зменшити частоту нападів. Медичні препарати, які можуть спричинити АН як побічну дію, рідше застосовуються в дітей. Терапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у дитячому віці не рекомендована. Окрім того, сучасні дані свідчать, що прийом оральних естрогенумісних контрацептивів, який стає дедалі поширенішим у світі, може стати тригером для розвитку нападів, тому їх застосування рекомендовано уникати.

Гормональна контрацепція прогестероновими таблетками може стати корисною для багатьох молодих жінок із САН-1/2 [278, 316, 317] або принаймні не повинна збільшувати ризик частіших нападів.

Інші тригери, такі як надмірні фізичні навантаження, пов'язані з механічною травмою і емоційним напруженням (стрес), є невід'ємними складовими дитинства і підліткового віку [318]. Обмеження потенційних тригерів призведе до обмеження життєдіяльності і способу життя, і тому має бути індивідуалізованим і застосовуватися зі здоровим глуздом.

Метою лікування САН-1/2 у будь-якому віці є нормалізація життя пацієнтів [300, 319].

Належне інформування пацієнтів і членів їх родин є невід'ємною частиною менеджменту, воно спрямоване допомогти їм прийняти їх спосіб життя й уникнути ускладнень. Вихователі, вчителі і медичний персонал, які відповідають за дитину в дитячій установі чи школі, повинні отримувати інформацію про це захворювання в письмовій формі, з порадами щодо дій у разі розвитку АН, у тому числі з невідкладними заходами в разі набряку ВДШ.

С1-INH або ікатибант для невідкладного застосування повинен завжди бути в наявності вдома, у школі та під час поїздок, у тому числі під час шкільних екскурсій. Як вже зазначалося вище, обов'язково має бути алгоритм надання швидкої медичної допомоги, а вдома і в місцевому медичному закладі – в наявності терапія для невідкладної допомоги, і це має бути внесено до плану лікування.

Усі пацієнти зі САН можуть потребувати препаратів крові людини. Тому значна кількість експертів сходяться на думці, що всі пацієнти зі САН повинні отримати щеплення від гепатиту А і В [298, 300].

## Лікування САН-1/2 у вагітних і жінок, які годують груддю Перебіг і клінічна картина САН у вагітних і жінок, що годують груддю

Анатомічні, фізіологічні і гормональні зміни під час вагітності можуть впливати на прояви, перебіг і лікування САН-1/2. Вагітність може пом'якшити перебіг захворювання, призвести до розвитку ускладнень або ніяк не вплинути. Нечасто, але симптоми САН-1/2 можуть уперше проявитися саме під час вагітності. При цьому частота нападів під час попередніх вагітностей лише частково дає змогу прогнозувати їх частоту під час наступних вагітностей [320–324].

Вагітні пацієнтки зі САН-1/2 потребують пильного огляду і ретельного спостереження. Пацієнток слід

спостерігати в тісному контакті з фахівцями відповідної медичної спеціалізації. Перейми і пологи лише в рідкісних випадках можуть стати тригером для розвитку АН, який може настати або в пологах, або в перші 48 год після них. Тому обов'язковим є ретельне спостереження щонайменше протягом перших 72 год після пологів. І хоча грудне вигодовування може бути пов'язане зі збільшенням кількості нападів САН у матері, у тому числі з абдомінальними симптомами і набряком обличчя, воно все одно рекомендується, виходячи з користі для немовляти [278, 320, 321, 325].

Догляд при кесаревому розтині, особливо якщо є потреба в інтубації, має проводитися так само, як і при будь-яких інших хірургічних втручаннях у пацієнтів із САН-1/2.

### Діагностика САН у вагітних і жінок, що годують груддю

У здорових жінок рівень С1-ІНН у плазмі падає під час вагітності і повертається до норми після пологів [326, 327]. Тому показники функції С1-ІНН, білка С1-ІНН і С4 з метою діагностики САН-1/2 під час вагітності слід інтерпретувати з обережністю. Рекомендується повторити аналізи після пологів, щоб підтвердити діагноз САН.

### Терапія САН у вагітних і жінок, що годують груддю

Концентрат С1-ІНН — препарат першої лінії для терапії САН-1/2 у вагітних і жінок, що годують груддю (Рекомендація 22) [225, 328–332]. Застосування екалантиду, ланаделумабу і беротралстату під час вагітності заборонене і не рекомендується, оскільки на сьогодні відсутні докази їх ефективності й безпеки. Якщо С1-ІНН недоступний, рекомендоване застосування SDP. СЗП рекомендовано, якщо SDP недоступний [278, 320–322, 336–340].

#### Рекомендація 22

**Рекомендовано** використовувати С1-ІНН для лікування епізодів АН у вагітних і жінок, що годують груддю

Згода 100%, РД D

Перед будь-яким втручанням, що супроводжується ризиком нападів, таким як біопсія ворсин хоріону, амніоцентез і хірургічний аборт, рекомендується допроцедурна профілактика, бажано концентратом С1-ІНН. Крім того, концентрат С1-ІНН має бути доступний і застосовуватися негайно при перших симптомах АН. Дані літератури свідчать, що в дуже малої кількості жінок розвивалася АН під час перейм і пологів [278, 322]. Тому рутинна передпроцедурна профілактика перед неускладненими пологами не є обов'язковою, але концентрат С1-ІНН має бути в доступі для застосування на вимогу.

Перевагу слід віддавати вагінальним пологам, тому що хірургічне втручання чи загальна анестезія можуть потребувати ендотрахеальної інтубації. Перед кесаревим розтином рекомендована допроцедурна профілактика концентратом С1-ІНН й епідуральна анестезія, тоді як інтубації рекомендовано уникати. Якщо планується інтубація, обов'язковою є передпроцедурна профілактика (див. Рекомендації 10 і 11).

ЛТР може бути показана під час вагітності, особливо в жінок, у яких спостерігається почастішання

нападів. Для таких жінок концентрат С1-ІНН вважається безпечним і ефективним варіантом лікування [321]. Антифібринолітики можуть розглядатися, якщо концентрат С1-ІНН недоступний, але їхня ефективність не доведена [278, 325, 340, 341]. Терапія андрогенами протипоказана, оскільки вони проникають через плаценту. Їх шкідлива дія полягає в маскуванні розвитку плода. Перед призначенням андрогенів годування груддю слід перервати. Власне завершення лактації може зменшити частоту нападів [321].

С1-ІНН, отриманий із плазми, вважається найкращою терапією для лікування на вимогу, короткотермінової і довготермінової профілактики під час лактації. Андрогени й антифібринолітики проникають у грудне молоко. На відміну від андрогенів, транексамова кислота була визнана безпечною під час грудного вигодовування [342].

### Домашнє і самостійне лікування, а також інші міркування щодо менеджменту пацієнтів із САН

#### Індивідуальні стратегії лікування

Враховуючи, що перебіг САН-1/2 є непередбачуваним і часто небезпечним для життя, важливим є розробити індивідуальний план дій, який охоплює профілактичні заходи, а також домашнє і самостійне лікування (Рекомендація 23) [4, 179, 229, 282, 343–349]. Він має містити план невідкладної медичної допомоги (на вимогу) з чіткими інструкціями щодо фармакологічної терапії АН. Пацієнти із САН повинні мати при собі медикаменти для терапії на вимогу й ідентифікаційну картку САН з інструкціями щодо лікування нападу.

#### Рекомендація 23

**Рекомендовано** всім пацієнтам із САН розробити план дій

Згода 98%, РД D

Ефективна терапія САН потребує комплексного лікування і догляду, який має бути доступним для всіх пацієнтів (Рекомендація 24) [179, 300, 349, 354–357]. Інтегроване управління САН має на меті покращити догляд за пацієнтами за рахунок оптимізованої координації наданих послуг, що допоможе покращити результати лікування пацієнтів.

#### Рекомендація 24

**Рекомендовано**, щоб усі пацієнти із САН мали доступ до комплексної інтегрованої допомоги

Згода 100%, РД D

### Потреба в спеціалізованому догляді пацієнтів із САН

Усі пацієнти із САН повинні проходити лікування у фахівців, які мають досвід менеджменту пацієнтів із САН (Рекомендація 25) [4, 179, 247, 300, 349, 350, 358].

#### Рекомендація 25

**Рекомендовано**, щоб менеджмент пацієнтів здійснював фахівець, який має досвід у веденні САН

Згода 100%, РД D

### Самостійне і домашнє лікування

Вміння самостійно вводити препарати має вирішальне значення для ефективної терапії САН. При цьому ефективність не залежить від застосованих на вимогу медичних препаратів і сприяє практичним умінням самостійного введення [9, 113, 343, 355, 364–366]. Аналогічно, самостійне введення сприяє ЛТР.

Рекомендовано, щоб усі пацієнти із САН застосовували домашню самостійну терапію. Усі пацієнти, які отримують лікування на вимогу і мають дозвіл на самостійне введення препаратів, повинні пройти навчання самостійному лікуванню (Рекомендація 26) [114, 366, 367].

Рекомендація 26
Рекомендовано, щоб усі пацієнти, які отримують лікування на вимогу і мають дозвіл на самостійне введення, пройшли навчання самостійному лікуванню
Згода 98%, РД D

### Уникнення тригерів

На сьогодні відома значна низка станів і передумов, які можуть стати тригерами розвитку епізодів САН. Травмування, чи то випадкове, чи пов'язане зі стоматологічними, медичними або хірургічними процедурами, може призвести до епізоду АН. Застосування естрогенумісних оральних контрацептивів і гормонозамісної терапії може також ініціювати напади САН. Тому рекомендовано уникати застосування цих препаратів у пацієнтів із САН. Гормональна контрацепція прогестероновими препаратами може виявитися корисною для багатьох жінок із САН-1/2 [278, 316, 317]. Антигіпертензивні препарати, зокрема інгібітори АПФ,

можуть збільшувати частоту або пришвидшувати напади САН, тому їх застосування слід категорично уникати (Рекомендація 27) [4, 179, 345, 352, 378–380].

Рекомендація 27
Рекомендовано проінформувати всіх пацієнтів про можливі тригери, пов'язані з розвитком АН
Згода 100%, РД D

### Сімейний скринінг і САН

САН-1/2 – генетичне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування. Відповідно, члени родини хворого, у тому числі бабусі й дідусі, батьки, брати й сестри, діти й онуки, повинні пройти скринінг на функцію C1-INH, рівень білка C1-INH і C4 у плазмі (Рекомендація 28) [4, 179, 300, 358, 388–390].

Рекомендація 28
Рекомендовано проводити скринінг серед членів родини пацієнтів із САН
Згода 100%, РД D

*Адаптований переклад статті  
Marcus Maurer et al. «The international WAO/EAACI  
guideline for the management of hereditary angioedema –  
the 2021 revision and update»  
підготувала Анна Хиць.*

*Повну версію дивіться на сайті:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15214>*

<sup>1</sup> Institute for Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany. <sup>2</sup> Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany. <sup>3</sup> University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. <sup>4</sup> Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria. <sup>5</sup> Department of Allergy & Immunology, Hospital Quirónsalud Bizkaia, Bilbao, Spain. <sup>6</sup> University Hospital Frankfurt, Center for Children and Adolescents, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany. <sup>7</sup> Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Massachusetts General Hospital, Boston Massachusetts, USA. <sup>8</sup> Romanian Hereditary Angioedema Expertise Centre, MedQUEST Clinical Research Center, Sangeorgiu de Mures, Romania. <sup>9</sup> National Reference Center for Angioedema (CREAK), Angioedema Center of Reference and Excellence (ACARE), Internal Medicine Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France. <sup>10</sup> Department of Dermatology, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany. <sup>11</sup> HAE International (HAEI), Denmark. <sup>12</sup> Department of Pediatric Immunology, Childrens Hospital, Skåne University Hospital, Lund, Sweden. <sup>13</sup> Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. <sup>14</sup> Clinical Institute, University of Southern Denmark, Odense, Denmark & Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital, Odense, Denmark. <sup>15</sup> Allergy Department, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, CIBERER U754, Madrid, Spain. <sup>16</sup> Department of Systems Medicine, University Hospital of Padua, Padua, Italy. <sup>17</sup> Department of Vascular Medicine, Amsterdam UMC/University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands. <sup>18</sup> Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Department of Internal Medicine and Haematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary. <sup>19</sup> Clinical Immunology, North Bristol NHS Trust, UK. <sup>20</sup> Marycliff Clinical Research, Principle Research Solutions, Spokane, Washington, USA. <sup>21</sup> Clinical Immunology, Centro Universitario FMABC, Sao Paulo, Brazil. <sup>22</sup> Instituto Politécnico Nacional SEPI-ENMH, Mexico city, México. <sup>23</sup> Department of Dermatology, Hiroshima Citizens Hospital, Department of Dermatology, Hiroshima University, Hiroshima, Japan. <sup>24</sup> Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea. <sup>25</sup> Division of Pulmonary, Critical care, Allergy and Immunology, Medical university of South Carolina, USA. <sup>26</sup> Dept of Medicine Campbelltown Hospital and Western Sydney University, Sydney, Australia. <sup>27</sup> Department of Immunology, Barts Health NHS Trust, London, UK. <sup>28</sup> Mackay Memorial Hospital, Department of Pediatrics, Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, Hsinchu, Taiwan. <sup>29</sup> Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa FL, USA. <sup>30</sup> Department of Immunology, Auckland District Health Board and Department of Medicine, University of Auckland, New Zealand. <sup>31</sup> Internal Medicine, Allergy Division, University of Texas Health Science Center, Dallas, Texas, USA. <sup>32</sup> Division of Immunology, Boston Children's Hospital, Department of Pediatrics, Harvard Medical School, USA. <sup>33</sup> Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, Argentina. <sup>34</sup> Haemophilia Centre Rhine Main (HZRM), Pediatrics, Moerfelden-Walldorf, Germany. <sup>35</sup> H. Especialidades C.M.N.SXXI, I.M.S.S., México City, México. <sup>36</sup> Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Division of Evidence-Based Medicine Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Free University of Berlin, Humboldt University of Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany. <sup>37</sup> Respiratory, Allergy and Clinical Immunology Unit, Internal Medicine Department, Vinmec Healthcare System, Hanoi and College of Health Sciences, VinUniversity, Hanoi, Vietnam. <sup>38</sup> Genetic Unit Of Nutrition, National Institute Of Pediatrics, Mexico City, Mexico. <sup>39</sup> Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo Japan. <sup>40</sup> Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; Allergy and Immunology Unit, University of Cape Town Lung Institute, Cape Town, South Africa. <sup>41</sup> Department of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. <sup>42</sup> Allergy, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, Spain. <sup>43</sup> Angioderma Center, Barzilai University Medical Center, Ashkelon, Israel. <sup>44</sup> Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, University of California San Diego, La Jolla, California, USA. <sup>45</sup> Departments of Medicine and Medical Oncology, University of Alberta, Edmonton, AB Canada. <sup>46</sup> Section of Adult Allergy & Immunology, Department of Medicine, King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia. <sup>47</sup> Clinical Immunology and Allergy, Royal Adelaide Hospital, South Australia. <sup>48</sup> Institute of Pharmacology, University of Bern, Bern, Switzerland. <sup>49</sup> Division of Allergy and Clinical Immunology, Bnai Zion Medical Center, affiliated with Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel. <sup>50</sup> Department of Internal Medicine, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Luigi Sacco-University of Milan, Milan, Italy. <sup>51</sup> Department of Allergy and Clinical Immunology, Beijing Union Medical College Hospital & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China. <sup>52</sup> University of California, San Diego, San Diego, CA USA. <sup>53</sup> Departments of Medicine and Pediatrics, Penn State University, Hershey, PA USA.