

Спадковий ангіоневротичний набряк у дітей і підлітків

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) є генетичним захворюванням з аутосомно-домінантним типом передачі, в більшості випадків зумовлений дефіцитом інгібітора C1 (C1-INH). Для пацієнтів характерні рецидивуючі набряки підшкірної клітковини та слизових оболонок зі змінною тяжкістю та віком першої появи симптомів. У понад 50% пацієнтів перші прояви САН спостерігаються до 10 років. Більшість досліджень нових методів лікування САН проводиться серед дорослих, і відповідно нові препарати не схвалюються регуляторними органами для застосування у дітей. В останні роки лікування САН у дітей і підлітків досягло певного прогресу, але й досі існують перешкоди для профілактичної терапії у дітей молодшого віку.

САН є генетичним захворюванням з ізолюваними (без кропив'янки) самообмеженими рецидивуючими епізодами набряку глибоких шарів шкіри та слизових оболонок, що найчастіше проявляється набряком кінцівок, обличчя, губ, язика, статевих органів, кишечника та верхніх дихальних шляхів [1]. Транзиторні набряки зазвичай тривають 2-5 днів зі значною варіабельністю за тяжкістю та частотою: від інвалідизуючих щотижневих до легких поодиноких на рік атак, у деяких пацієнтів симптоми відсутні [1]. У більшості хворих підтип САН пов'язаний з дефіцитом C1-INH (HAE-C1INH), дебют захворювання припадає на 10 років [2], проте симптоми можуть з'явитися і в ранньому віці, включаючи пренатальний період [3].

Розроблення нових препаратів для лікування САН сприяло зниженню смертності та захворюваності. Проте, незважаючи на істотний прогрес, вплив нових методів лікування на ведення дітей обмежений [4, 5] з огляду на те, що більшість досліджень проводиться серед дорослих пацієнтів.

При веденні дітей необхідно враховувати потреби як самої дитини, так і її батьків/опікунів. Останні відіграють ключову роль в адаптації дитини до хвороби [6]. Питання невизначеності діагнозу, властиве САН, вважається більш обтяжливим, ніж фізичні прояви захворювання [7, 8]. Відомо, що неприхильність до лікування погіршує якість життя (ЯЖ) дорослих хворих, і можна припустити схожий негативний вплив на ЯЖ дітей.

Патофізіологія та діагностика

Діагноз HAE-C1INH підтверджується наявністю класичних клінічних симптомів, обтяженим сімейним анамнезом і зниженим рівнем C4 і C1-INH у плазмі крові [9, 10]. У більшості (85%) хворих зі зниженим вмістом C1-INH (<50% норми) реалізується 1 тип CAE-C1INH, зумовлений дефектними мутациями у гені *SERPING1*, що кодує C1-INH, які порушують його секрецію [11, 12]. У 15% випадків розвивається 2 тип CAE-C1INH, за якого функціонально дефектний C1-INH

накопичується в плазмі у нормальній або високій концентрації [13]. Незважаючи на аутосомно-домінантний тип успадкування, 5-25% випадків спричинені *de novo* мутациями в гені *SERPING1*. Нормальний вміст C1-INH не виключає доцільності його визначення за наявності клінічних ознак і відповідного сімейного анамнезу.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, для верифікації CAE-C1INH слід двічі (з інтервалом) виміряти рівень C4 і C1-INH у період ремісії [11, 12]. За наявності неузгоджених результатів або у дітей віком до 1 року діагностичну цінність має аналіз гена *SERPING1* [2]. У пацієнтів з маніфестацією захворювання після 40 років за відсутності сімейного анамнезу диференційна діагностика має включати набутий дефіцит C1-INH.

У хворих з типовими проявами, але нормальним рівнем C1-INH, встановлюють діагноз САН з нормальним рівнем C1-INH (HAE-nl-C1INH), раніше відомий як САН 3 типу [14-17]. Порівняно з HAE-C1INH, при HAE-nl-C1INH відзначають пізніший дебют (близько 20 років), неповну пенетрантність у чоловіків і провідну роль естрогенів як триггерного фактора атак у жінок [16, 17]. Найчастіше причиною HAE-nl-C1INH є мутация в гені *F12*, що кодує XII фактор згортання крові (HAE-F12) [13]. Верифікація HAE-F12 ґрунтується на виявленні патогенних мутаций в 9 екзоні *F12*, тоді як у плазмі крові цих пацієнтів не встановлено будь-яких аномалій XII фактора. Описані асоціації HAE-nl-C1INH з рідкісними мутациями в інших локусах, зокрема генах *ANGPT1* [18], *PLG* [19], *KNG1* [20], *MYOF* [21] та *HS3ST6* [22]. Не рекомендовано рутинно досліджувати ці варіанти [13], за винятком мутаций *PLG* (p.Lys330Glu), поширених серед багатьох етнічних груп [17]. Відсутність патогенних мутаций в 9 екзоні *F12* є підставою для пошуку змін у гені *PLG*.

Лікування САН

Розуміння патофізіології САН 1 і 2 типів забезпечило розроблення більш специфічних

та ефективних методів лікування [1]. Ці методи схвалені у деяких країнах для дорослих, підлітків та, в окремих випадках, дітей (табл.). Втім, дані щодо ефективності та безпеки, а також відповідні рекомендації залишаються обмеженими [2, 23, 24]. Підхід до терапії САН у дітей включає лікування гострих нападів, короткочасну профілактику (КЧП) та тривалу профілактику (ТП).

Лікування нападів САН

Раннє лікування нападів рекомендоване для зменшення їх тяжкості, тривалості, розвитку ускладнень і зниження ризику смерті, а також частоти госпіталізацій [25]. Тому пацієнтам/опікунам слід навчатися самостійно вводити рекомендовані препарати [25]. Перевага надається засобам, схваленим для використання в домашніх умовах, з метою покращення ЯЖ та зменшення тягаря захворювання [1, 26-28].

C1-інгібітор, отриманий з плазми (pdC1-INH), для в/в введення зарекомендував себе як безпечний та ефективний засіб у Європі, зокрема, дозволений до застосування у вагітних і немовлят. Рекомендована доза для пацієнтів усіх вікових груп складає 20 ОД/кг [29-31]. Фіксоване дозування (10 ОД/кг) менш ефективне, деколи потрібне повторне введення при ларингеальних нападах [29, 30, 32].

Рекомбінантний C1-інгібітор (rhC1-INH) для в/в застосування також ефективний, однак має коротший період напіввиведення та потребує вищого дозування (50 ОД/кг) [33]. Слід уникати його використання за наявності алергії на кролів. Вікові обмеження різняться: в одних країнах препарат можна використовувати у пацієнтів ≥ 12 років, в інших – ≥ 2 років [32, 33].

Інгібітор калікреїну для п/ш введення екалантід ефективний у підлітків і дорослих, проте через ризик анафілаксії (~3-4%) не рекомендований для самостійного застосування [2, 32].

Антагоніст рецепторів брадикініну для п/ш введення ікатибант схвалений у різних країнах для дітей віком ≥ 2 років і дорослих. Дозування для дітей становить 0,4 мг/кг [34,

35]. У 10% пацієнтів наявна потреба в повторному введенні через рецидив симптомів. Можливе застосування додаткових доз через 6 годин після попереднього (до 3 доз на добу). Зафіксовано високу ефективність та задовільну переносимість препарату, незважаючи на часті (97%) місцеві реакції. Нещодавнє схвалення генериків знизило вартість терапії та покращило доступ до неї у країнах із низьким рівнем доходів [35, 36].

У крайньому випадку у будь-якому віці альтернативою є в/в вливання свіжозамороженої плазми крові, незважаючи на відсутність доказової бази та теоретичні застереження щодо посилення набряку [28, 37]. Не рекомендоване застосування антифібринолітиків типу транексамової кислоти, ефективність яких є порівнянною з плацебо чи незначною [1].

Короткочасна профілактика САН

Відомо, що будь-які маніпуляції на верхніх дихальних шляхах, включаючи оперативні втручання, стоматологічні процедури й ендоскопію, можуть спровокувати напади САН [38, 39]. З метою зменшення ризику набряку та асфіксії перед подібними процедурами рекомендована КЧП [40]. Використовують свіжозаморожену плазму крові, антифібринолітики, андрогени та C1-INH з невідомою значною ефективністю [41]. На сьогодні золотим стандартом КЧП є внутрішньовенне введення pdC1-INH у дозі 20 ОД/кг приблизно за годину до проведення триггерної процедури [41]. Проте при фіксованому дозуванні (500-1000 ОД незалежно від маси тіла) після операційні напади трапляються нерідко [40]. Тому рекомендована доза становить 20 ОД/кг (наприклад, 1500 ОД для пацієнта з масою тіла 80 кг) [1, 11, 41, 42]. Навіть за умови проведення КЧП має бути забезпечений доступ до препаратів невідкладної терапії на випадок проривних нападів [1, 11, 41, 42].

Тривала профілактика САН

Рекомендовані нефармакологічні профілактичні заходи, зокрема уникнення відомих тригерів (фізичні навантаження, травми, стрес, інфекції), хоча їх ефективність обмежена і пов'язана зі зниженням ЯЖ [43, 44]. Тому показана ТП для нормалізації повсякденної активності та соціалізації дітей [1]. Рекомендована актуалізація профілактичних заходів перед вакцинацією та стоматологічними процедурами [1].

Мета ТП у дітей, як і в дорослих, – зменшення частоти, тривалості та тяжкості нападів, покращення ЯЖ [45]. Ефективність ТП не абсолютна, тому має бути постійно забезпечений доступ до препаратів невідкладної терапії. Слід враховувати вікові особливості дії стресових, гормональних та інших тригерних факторів і за потреби коригувати ТП [1, 23, 46]. Андрогени в дитячому віці можуть негативно впливати на ріст та мати інші побічні ефекти (порушення менструальної функції, агресивна поведінка тощо) [23, 24, 47].

pdC1-INH зарекомендував себе як високобезпечний та ефективний засіб для ТП [48]. Рекомендована доза для дітей становить 20 ОД/кг, вища за фіксовані дози 500-1000 ОД [49]. Затверджена ТП для пацієнтів ≥ 12 років у вигляді підшкірних ін'єкцій pdC1-INH по 60 ОД/кг 2 рази на тиждень, що забезпечує медіанне зниження частоти нападів на ~95% [50]. Зараз ця форма схвалена для дітей ≥ 6 років [28].

Отже, екстраполяція даних досліджень фармакотерапії САН на дорослих ускладнює розроблення рекомендацій для дитячої популяції. Однак у дітей підтверджено безпеку окремих препаратів, зокрема pdC1-INH.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд: Mansour E., Veronez C.L., Craig T. et al. Hereditary angioedema in children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022 Apr 7; 50 (S Pt 1): 1-6.

DOI: 10.15586/aei.v50iSP1.535.

Підготувала Анна Хиць



Препарат	Гострий напад	КЧП	ТП
Андрогени (даназол, оксандролон, станозолол)	Не рекомендується	Уникати застосування 10 мг/кг маси тіла на добу перорально та ≤ 200 мг/добу для даназолу За 5 днів до та 2-3 дні після процедури/тригера	Уникати використання У разі необхідності 10 мг/кг на добу перорально та ≤ 200 мг/добу для даназолу після статевого дозрівання
Антифібринолітики (транексамова кислота, епсилон амінокапронова кислота)	Не рекомендується	Не рекомендується	Транексамова кислота від 10 мг/кг на добу до 25 мг/кг на добу перорально щоденно Максимальна доза 3 г/добу
Беротралстат	Не схвалено	Не рекомендується	Схвалено в деяких країнах для дітей віком від 12 років 150 мг/добу перорально
Екалантід	Схвалено в деяких країнах для дітей віком ≥ 12 років 30 мг п/ш Самостійне застосування не допускається через анафілаксію	Не рекомендується	Не рекомендується
Свіжозаморожена плазма крові	Може використовуватися, якщо інші препарати на вимогу недоступні 10 мл/кг в/в Без вікових обмежень	Може використовуватися, якщо інші препарати КЧП недоступні 10 мл/кг в/в Без вікових обмежень	Не рекомендується
Ікатибант	Схвалено у деяких країнах для осіб ≥ 18 років, в інших ≥ 2 років 30 мг/3 мл Корекція дози необхідна для підлітків/дітей з масою тіла < 65 кг/ ≥ 2 років	Не схвалено	Не схвалено
Ланаделумаб	Не схвалено	Не схвалено	300 мг п/ш кожні 2 тижні Через 6 місяців, якщо немає нападів – 300 мг кожні 4 тижні >12 років
pdC1-INH нанофільтрований	20 ОД/кг в/в Без вікових обмежень	20 ОД/кг в/в (без вікових обмежень) за 1-6 годин до процедури/тригера	1000 ОД у дітей віком ≥ 12 років 500 ОД у дітей віком від 6 до 12 років в/в 1 раз на 3-4 дні
Нанофільтрований SC pdC1-INH	Не схвалено	Не схвалено	60 ОД/кг п/ш двічі на тиждень >12 років
rhC1-INH/констат альфа	50 ОД/кг в/в, максимально 4200 ОД (50 ОД/кг <84 кг, 4200 ОД >85 кг)	Не схвалено	Не схвалено

В/в – внутрішньовенно; п/ш – підшкірно.