

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1516>

Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора: ретроспективное исследование 194 пациентов



И.А. Манто¹, Е.А. Латышева^{1, 2}, Д.О. Тимошенко¹, Ю.А. Горностаева¹, А.М. Костинова¹, Е.Н. Медуницына^{1, 3}, Т.Н. Мясникова¹, Т.С. Романова¹, Н.Х. Сетдикова^{1, 3}, Е.А. Фролов¹, О.В. Шубина¹, Т.В. Латышева^{1, 3}

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора — редкое заболевание, вызванное дефицитом и/или снижением функциональной активности С1-ингибитора. Основным симптомом заболевания являются рецидивирующие ангиоотёки различной локализации, которые могут приводить к временной утрате трудоспособности и даже смерти.

Цель — изучить особенности клинического течения заболевания у пациентов с наследственным ангиоотёком из регистра ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; выявить предикторы жизнеугрожающих ангиоотёков и потребности в долгосрочной профилактике; сравнить особенности течения заболевания в разных группах пациентов.

Материалы и методы. Из регистра ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России для участия в ретроспективном описательном исследовании отобраны данные 194 пациентов, страдающих наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора, из 124 неродственных семей. Диагноз подтверждён в соответствии с принятыми стандартами диагностики.

Результаты. Среди отобранной для анализа когорты пациентов из России преобладали женщины — 70% против 30% мужчин. Средний возраст пациентов — 35±17 лет. У 89% участников диагностирован наследственный ангиоотёк I типа, у 11% — наследственный ангиоотёк II типа. Средний возраст появления первых симптомов — 11±9 лет. У 98% пациентов был хотя бы один периферический ангиоотёк, у 86% — абдоминальная атака, у 86% — ангиоотёк лица, у 49% — ангиоотёк гортани. Средняя задержка в постановке диагноза — 17,5±11,24 года. Чем старше пациент, тем чаще встречаются отёки гортани ($p < 0,001$), отёки лица и шеи ($p < 0,001$), абдоминальные атаки ($p = 0,031$). Не выявлено значимых различий по клиническим параметрам между мужчинами и женщинами.

Заключение. В России существует проблема длительной задержки постановки диагноза наследственного ангиоотёка с дефицитом С1-ингибитора. В результате проведённого исследования идентифицированы факторы риска развития жизнеугрожающих ангиоотёков: возраст пациента (чем старше пациент, тем выше риск), наличие ангиоотёков лица и шеи в анамнезе. Кроме того, выявлен рядстораживающих критериев наследственного ангиоотёка с дефицитом С1-ингибитора: наличие семейного анамнеза, сочетание рецидивирующих периферических ангиоотёков и абдоминальных атак, дебют ангиоотёков и/или абдоминальных атак в раннем детском возрасте. Наличие таких критериев позволит ускорить диагностику заболевания.

Ключевые слова: наследственный ангиоотёк; НАО; ангиоотёк; С1-ингибитор; брадикинин.

Как цитировать

Манто И.А., Латышева Е.А., Тимошенко Д.О., Горностаева Ю.А., Костинова А.М., Медуницына Е.Н., Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Сетдикова Н.Х., Фролов Е.А., Шубина О.В., Латышева Т.В. Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора: ретроспективное исследование 194 пациентов // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 53–66. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1516>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1516>

Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a retrospective study of 194 patients

Irina A. Manto¹, Elena A. Latysheva^{1, 2}, Daria O. Timoshenko¹, Yulia A. Gornostaeva¹, Aristitsa M. Kostinova¹, Ekaterina N. Medunitsyna^{1, 3}, Tatyana N. Myasnikova¹, Tatyana S. Romanova¹, Nailya Kh. Setdikova^{1, 3}, Evgeniy A. Frolov¹, Olga V. Shubina¹, Tatiana V. Latysheva^{1, 3}

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency is a rare disease caused by deficiency and/or low functional activity of C1-inhibitor. The main symptom of hereditary angioedema is recurrent angioedema in various localizations, which can lead to temporary incapacity or even death.

AIM: To study the features of the clinical course of the disease in patients with hereditary angioedema from the registry of the National Research Center (NRC) "Institute of Immunology" of the FMBA of Russia, identify the predictors of life-threatening angioedema and the need for long-term therapy, and compare the features of the course of the disease in different groups of patients.

MATERIALS AND METHODS: A total of 194 patients from NRC Institute of Immunology FMBA of Russia registry from 124 unrelated families with a diagnosis of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency, confirmed in accordance with accepted diagnostic standards, were enrolled in the retrospective descriptive study.

RESULTS: Overall, 194 patients were included in the analysis (70% female and 30% male). The mean age of patients was 35±17 years. Moreover, 89% and 11% of patients had hereditary angioedema types I and II, respectively. The mean age of clinical onset was 11±9 years. Ninety-eight percent of participants had a history of at least one episode of peripheral angioedema, 86% experienced abdominal attacks, 86% experienced facial swellings, and 49% experienced laryngeal attacks. The mean diagnostic delay was 17.5±11.24 years. The older the patient is, the more possible laryngeal attacks ($p < 0.001$), facial and neck swellings ($p < 0.001$), and abdominal attacks are ($p = 0.031$). No significant differences in clinical features were noted between men and women.

CONCLUSIONS: There is a problem of a long diagnostic delay of hereditary angioedema in Russia. As a consequence of the study, we have identified a number of warning criteria of hereditary angioedema: the presence of a family history, a combination of recurrent angioedema and abdominal attacks, and the onset of angioedema and/or abdominal attacks in early childhood. The existence of such criteria will make it possible to optimize the diagnosis of hereditary angioedema. Moreover, we have identified the risk factors for the development of life-threatening angioedema: the patient's age (the older the patient, the higher the risk) and a history of angioedema of the face and neck.

Keywords: hereditary angioedema; HAE; angioedema; C1-inhibitor; bradykinin.

To cite this article

Manto IA, Latysheva EA, Timoshenko DO, Gornostaeva YuA, Kostinova AM, Medunitsyna EN, Myasnikova TN, Romanova TS, Setdikova NK, Frolov EA, Shubina OV, Latysheva TV. Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a retrospective study of 194 patients. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):53–66. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1516>

Received: 25.01.2022

Accepted: 24.02.2022

Published: 11.03.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Наследственный ангиоотёк (НАО) — редкое, потенциально жизнеугрожающее заболевание, проявляющееся в виде отёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек. Такие отёки вызваны накоплением медиатора брадикинина. Именно эта ключевая черта и обуславливает особенности патогенеза, клинического течения заболевания и его лечение.

Распространённость НАО с дефицитом С1-ингибитора (С1-ИНГ) — 1:50 000 [1, 2]. Существует ещё более редкая форма НАО — без дефицита С1-ИНГ, но в данной статье она не рассматривается.

Патогенез НАО принципиально отличается от патогенеза ангиоотёков (АО), вызванных медиаторами тучных клеток. В основе развития заболевания лежит дефицит С1-ИНГ (НАО I типа) или снижение его функциональной активности (НАО II типа) вследствие мутации в гене *SERPING1* (Serpins Family G Member 1), что приводит к накоплению медиатора брадикинина. Наследование НАО в абсолютном большинстве случаев происходит по ауто-сомно-доминантному типу, однако имеются единичные данные об ауто-сомно-рецессивном типе наследования. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез заболевания, однако примерно у 20–25% пациентов заболевание обусловлено вновь возникшей мутацией в гене *SERPING1*, т.е. семейный анамнез отсутствует [3, 4].

Вследствие взаимодействия брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2-го типа (B2) происходит вазодилатация, повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие отёка различной локализации [5–8].

Рецидивирующие АО различной локализации (периферические АО, абдоминальные атаки, АО верхних дыхательных путей) — это основной клинический симптом НАО. Характерной особенностью отёков при НАО является отсутствие эффекта от лечения кортикостероидами для системного применения и антигистаминными препаратами для системного применения. Эти АО требуют назначения специализированной патогенетически обоснованной терапии как для профилактики, так и для купирования. Отсутствие терапии или неправильно назначенная терапия приводят к развитию АО, которые могут быть болезненными, негативно отражаться на внешнем виде, приводить к временной утрате трудоспособности и летальному исходу [1, 5, 9, 10].

НАО — это редкое заболевание, поэтому накопление знаний о данной нозологии крайне важно для улучшения его диагностики и лечения. На сегодняшний день проведено много исследований, описывающих особенности течения НАО в популяции пациентов из разных стран [11–19], однако не проведено ни одного системного анализа большой выборки российских пациентов. Учитывая, что в клинике Института иммунологии накоплен наибольший опыт

ведения больных НАО в России, нами проведено исследование с целью комплексного анализа пациентов из регистра Института иммунологии.

Цель — изучить демографические и клинические особенности клинического течения наследственного ангиоотёка у пациентов из России; выявить предикторы жизнеугрожающих ангиоотёков и потребности в долгосрочной профилактике; сравнить особенности течения заболевания в разных группах пациентов (у мужчин и женщин; у взрослых и детей).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Нами проведено одноцентровое наблюдательное описательное ретроспективное исследование когорты пациентов из России с НАО с дефицитом С1-ИНГ.

Критерии соответствия

В исследование включены 194 пациента из 124 неродственных семей, выбранных из регистра ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России.

Критерии включения: наличие диагноза НАО с дефицитом С1-ИНГ, подтверждённого в соответствии с принятыми стандартами диагностики [1, 20].

Критерии исключения: НАО без дефицита С1-ИНГ, а также пациенты, у которых данные, имеющиеся в медицинской документации, не позволяли достоверно подтвердить диагноз НАО с дефицитом С1-ИНГ.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России (Москва).

Продолжительность исследования

Сбор и анализ полученных данных проводили с сентября 2019 г. по март 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

В ходе исследования осуществлён ретроспективный анализ данных; медицинское вмешательство не проводилось.

Основной исход исследования

В ходе исследования сформулированы важные эпидемиологические характеристики когорты пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ; осуществлена клиническая характеристика исследуемой группы больных, включающая в себя средний возраст дебюта заболевания, частоту встречаемости отёков той или иной локализации, в том числе в качестве стартового симптома. Выявлен средний срок задержки в постановке диагноза, установлена также корреляция между возрастом пациента и сроком задержки в постановке диагноза.

Выполнен поиск предикторов тяжёлого течения НАО с дефицитом С1-ИНГ и развития АО верхних дыхательных путей. Осуществлен анализ факторов, влияющих на принятие решения о назначении препаратов для долгосрочной профилактики.

Анализ в подгруппах

Пациенты, включённые в исследование ($n=194$), были разделены на 2 группы в зависимости от их возраста. Группу детей составил 31 пациент в возрасте младше 18 лет, группу взрослых — 163 пациента в возрасте 18 лет и старше.

В группах проведён описательный и сравнительный анализ по следующим параметрам: средний возраст; число пациентов с клиническими проявлениями заболевания; средний возраст фиксации первых симптомов; средняя задержка в постановке диагноза; частота встречаемости отёков различной локализации и маргинальной эритемы; число пациентов, принимавших препараты для долгосрочной профилактики; среднее количество баллов по шкале тяжести течения НАО, предложенной А. Вугум и соавт. [21].

Все пациенты, вошедшие в исследование ($n=194$), были разделены на 2 группы по половому признаку. Группа пациентов мужского пола составила 59 человек, женского — 135. Анализ в подгруппах осуществлён по аналогичным параметрам, применявшимся при сравнении особенностей течения заболевания у детей и взрослых.

Методы регистрации исходов

Нами проанализированы все амбулаторные карты пациентов с диагнозом НАО в клинике Института иммунологии, оформленных с 1991 г. ($n=228$) [1, 20]. В случае если данные о пациенте были неполными или были собраны более чем 2 года назад, врач-исследователь актуализировал информацию путём получения сведений от пациента.

Для оценки степени тяжести заболевания у пациентов использовалась шкала Вугум (2011); табл. 1.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, протокол № 3 от 14.03.2016.

Статистический анализ

С помощью программного обеспечения для статистической обработки данных, включая IBM SPSS Statistics (США), RStudio (США), MS Excel (США), выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных; результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков.

Описательный статистический анализ данных производили с использованием таких параметров, как среднее арифметическое, мода, медиана и стандартное отклонение выборки. Сравнительный анализ количественных данных производили с использованием U-критерия Манна-Уитни, анализ качественных данных — с использованием критериев хи-квадрат Пирсона (χ^2) и теста Фишера. Для оценки корреляции между явлениями использовали критерий Спирмена. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Для оценки ошибки прогнозирования применяли информационный критерий Акаике (Akaike's information criterion, AIC).

В связи с тем, что НАО представляет собой орфанное заболевание, и пациенты с НАО встречаются в общей популяции крайне редко, предварительный расчёт выборки не представлялся возможным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены данные регистра 194 пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, из них 59 мужчин (30%) и 135 женщин (70%). Средний возраст пациентов — 35 ± 17 лет (мода — 38 лет, медиана — 34,5 лет).

Таблица 1. Шкала Вугум (2011) для оценки степени тяжести течения наследственного ангиоотёка [21]

Table 1. Vugum (2011) scale for assessing the severity of the course of hereditary angioedema [21]

Признак	Балл
Возраст появления первых симптомов 0–5 лет	3
Возраст появления первых симптомов 6–10 лет	2
Возраст появления первых симптомов 11–20 лет	1
Возраст появления первых симптомов >20 лет	0
Периферические отёки (хотя бы однократно)	1
Абдоминальная атака (хотя бы однократно)	2
Отёк верхних дыхательных путей (хотя бы однократно)	2
Другие клинические проявления	1
Долгосрочная профилактика (когда-либо в жизни)	1

У 173 (89%) включённых в исследование пациентов диагностирован НАО I типа, у 21 (11%) — НАО II типа. При значимом снижении уровня С1-ингибитора и/или его функциональной активности не имели клинических проявлений заболевания 13 (7%) пациентов, при этом все они являлись родственниками пациентов с подтверждённым диагнозом НАО (табл. 2).

У большинства пациентов ($n=181$) на момент включения в исследование уже отмечались симптомы заболевания, из них у 144 (74%) прослеживался семейный анамнез; у 42 (21%) пациентов хотя бы один родственник погиб от проявлений НАО.

Основные результаты исследования

У 86% пациентов дебют заболевания приходится на первые две декады жизни (средний возраст появления первых симптомов — 11 ± 9 лет). У остальных пациентов первые симптомы заболевания манифестировали в разное время, вплоть до 50 лет (рис. 1). Изолированные периферические отёки были стартовым симптомом у 103 (56,9%) пациентов; изолированные абдоминальные атаки — у 57 (31,5%), оба симптома — у 19 (10,5%), у 2 (1,1%) пациентов заболевание манифестировало с АО верхних дыхательных путей. В детском возрасте в 10% случаев начальные признаки заболевания проявлялись с изолированными абдоминальными атаками, при этом у пациентов не было семейного анамнеза.

Наиболее частым наблюдаемым симптомом у пациентов с НАО являются рецидивирующие периферические отёки — 98%. Вторым по частоте симптомом являются абдоминальные атаки: от них страдают около 86% пациентов, при этом необоснованные хирургические вмешательства были проведены 20% пациентов. Отёки мягких тканей лица и шеи — распространённый симптом у наших пациентов (86%). Хотя бы с одним эпизодом отёков верхних дыхательных путей в своей жизни столкнулось 49%

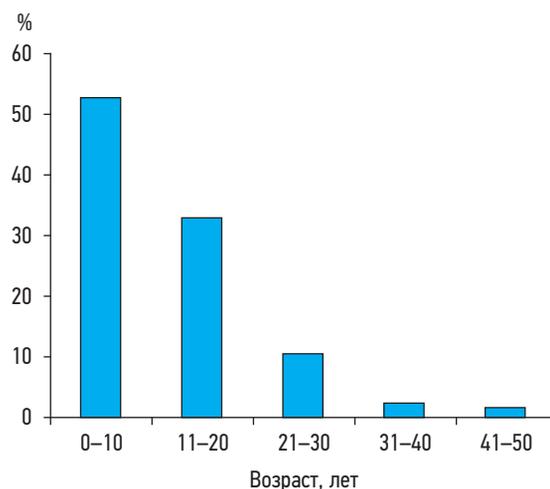


Рис. 1. Возраст появления первых симптомов ($n=181$).

Fig. 1. Age of symptoms onset ($n=181$).

(4% пациентов проводились трахеостомия и/или коникотомия хотя бы один раз в жизни). Симптомы маргинальной эритемы отмечались только в 17% случаев; 79% пациентов в течение хотя бы непродолжительного периода нуждались в проведении долгосрочной профилактики (табл. 3).

Средняя задержка постановки диагноза (учитывались данные только пациентов с клиническими проявлениями) — $17,5 \pm 11,24$ года, при этом средняя задержка постановки диагноза у пациентов в возрасте до 30 лет составила 7,6 лет, а у пациентов в возрастной категории 30 лет и старше — 22,86 года. Отмечается значительная корреляция между возрастом и задержкой постановки диагноза (чем старше пациент, тем длительней задержка): $rS=0,689$, $p < 0,001$ (рис. 2).

С целью выявления предикторов тяжёлого течения НАО мы исследовали возраст в качестве возможного фактора, модифицирующего болезнь. Выявлена следующая закономерность: чем старше пациент, тем чаще встречаются

Таблица 2. Эпидемиологические данные пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора ($n=194$)

Table 2. Epidemiological data of patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency ($n=194$)

Показатель	Значение
Кол-во пациентов, n	194
Семьи, n	125
Пациенты на доклинической стадии, %	7
Наследственный ангиоотёк I типа, %	89
Наследственный ангиоотёк II типа, %	11
Мужской пол, %	30
Женский пол, %	70
Средний возраст, лет	35 ± 17
Семейный анамнез, %	74
Смерть родственника от отёка гортани, %	22

Таблица 3. Наиболее частые клинические проявления ($n=181$)**Table 3.** Most common clinical manifestations ($n=181$)

Признак	Число пациентов, n	Доля пациентов, %
Периферические отёки	177	98
Отёки лица и шеи	156	86
Отёки гортани	89	49
Абдоминальные атаки	156	86
Маргинальная эритема	31	17
Периферические отёки и абдоминальные атаки	152	84
Периферические отёки и отёки верхних дыхательных путей	87	45
Периферические отёки, абдоминальные атаки и отёки верхних дыхательных путей (полная триада симптомов)	80	41

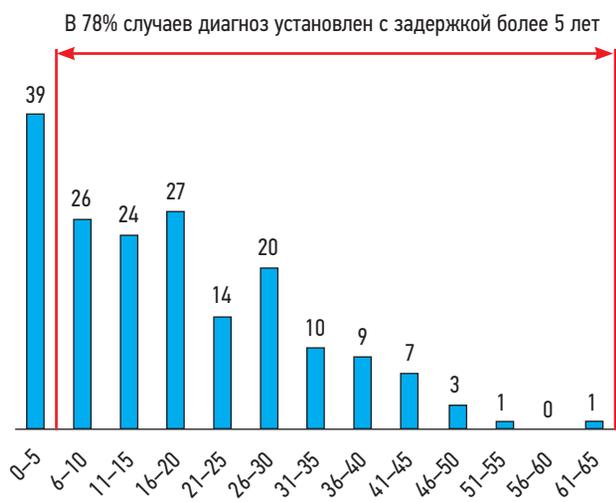
Таблица 4. Связь ангиоотёков верхних дыхательных путей с различными демографическими и клиническими показателями**Table 4.** Correlation between upper respiratory tract swellings and demographic and clinical indicators

Показатель	p
Тип наследственного ангиоотёка	0,769 ¹
Пол	0,738 ¹
Отёки лица и шеи в анамнезе	<0,001 ¹
Абдоминальные атаки в анамнезе	<0,001 ¹
Маргинальная эритема	0,137 ¹
Возраст пациента	<0,001 ²
Возраст появления первых симптомов	0,399 ²

Примечание. ¹ Хи-квадрат; ² U-критерий Манна–Уитни.

Note: ¹ Chi-square; ² Mann–Whitney U test.

отёки гортани ($p < 0,001$, U-критерий Манна–Уитни), отёки лица и шеи ($p < 0,001$, U-критерий Манна–Уитни), абдоминальные атаки ($p = 0,031$, U-критерий Манна–Уитни); рис. 3.

**Рис. 2.** Задержка постановки диагноза наследственного ангиоотёка I и II типов ($n=181$).**Fig. 2.** Diagnostic delay of HAE types I and II ($n=181$).

Учитывая, что причиной смерти у пациентов с НАО являются АО гортани, мы провели отдельный поиск возможных предикторов (кроме возраста пациента) развития АО этой локализации. При исследовании связи АО верхних дыхательных путей с различными демографическими и клиническими показателями дополнительно выявлена связь АО верхних дыхательных путей и наличием отёков лица и шеи и абдоминальных атак в анамнезе (табл. 4).

С целью снизить вероятность получения ложных результатов из-за влияния возрастного фактора (учитывая, что мы выявили наличие значимой связи между возрастом и АО верхних дыхательных путей, АО лица и шеи, абдоминальными атаками в анамнезе) и выявить, какие из этих параметров действительно являются предикторами развития АО, мы провели дополнительный анализ с помощью информационного критерия Акаике (AIC), для чего построили биномиальную модель на основе предполагаемых влияющих параметров: возраста, наличия абдоминальных атак и отёков лица и шеи. При анализе обнаружено, что влияние абдоминальных атак не является статистически значимым на уровне 95%. Таким образом, на увеличение вероятности появления отёков гортани

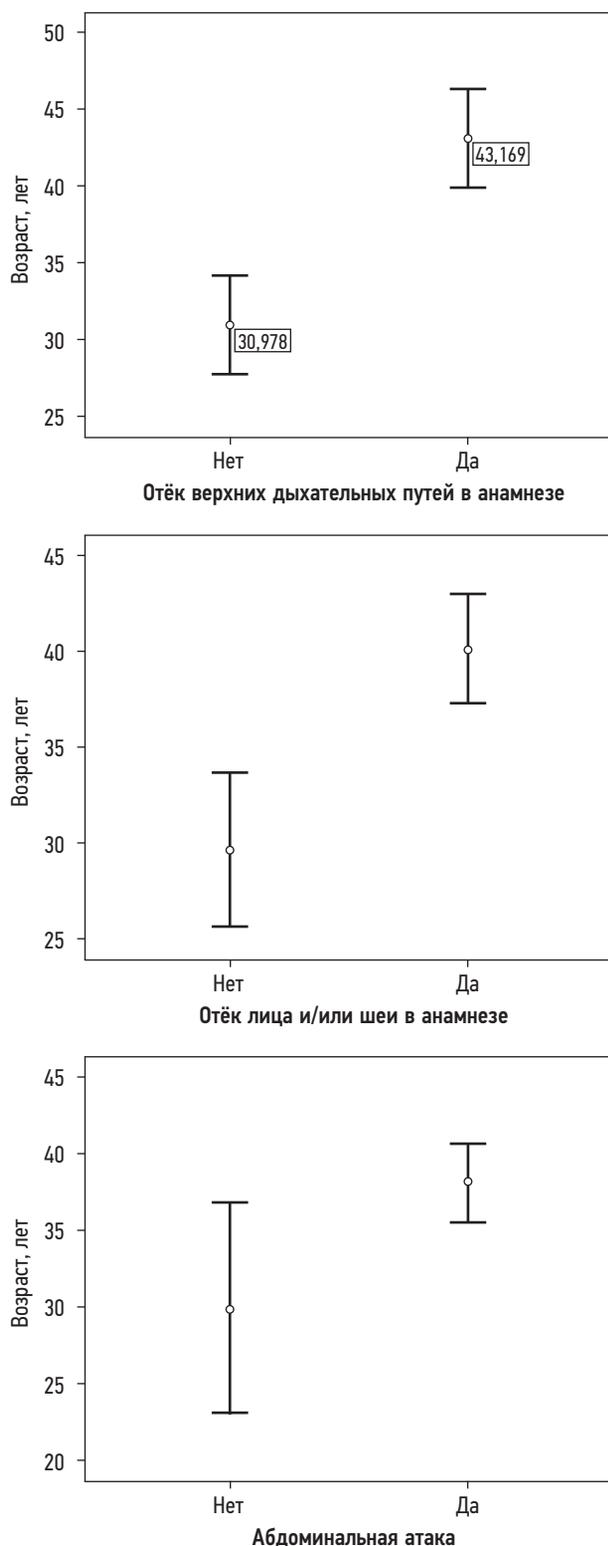


Рис. 3. Зависимость клинических симптомов от возраста.

Fig. 3. Dependence of clinical symptoms on age.

влияет возраст (чем выше возраст, тем выше вероятность), а также наличие отёков лица и шеи (если такие отёки уже есть, вероятность отёков гортани выше).

При стратификации исследуемой группы пациентов по возрастам отмечается значительно большее



Рис. 4. Наличие ангиоотёков гортани у пациентов разных возрастных групп.

Fig. 4. The presence of laryngeal angioedema in patients in different age groups.

число пациентов, перенёсших хотя бы однажды АО гортани в более старших возрастных группах, чем в младших ($p < 0,001$); рис. 4.

Нами проведён анализ факторов, влияющих на принятие решения о назначении препаратов для долгосрочной профилактики. Так, препараты для долгосрочной профилактики значительно чаще назначались пациентам, у которых в анамнезе имелись АО лица ($p=0,02$), АО верхних дыхательных путей ($p=0,015$, хи-квадрат Пирсона), абдоминальные атаки ($p=0,012$, хи-квадрат Пирсона). Средний возраст пациентов, которые хотя бы непродолжительный период уже принимали препараты для долгосрочной профилактики (40,1 года), значительно выше среднего возраста тех пациентов, которые не имели такого опыта (25,1 года) ($p < 0,001$, U-критерий Манна–Уитни).

Нами проведено сравнение различных аспектов течения заболевания НАО в группах детей и взрослых (табл. 5). Среди детей отмечен высокий процент бессимптомного течения заболевания (35%), среди взрослых пациентов клинических проявлений заболевания нет лишь у 1%, эта разница является статистически значимой ($p < 0,001$, точный тест Фишера). Средний возраст фиксации первых клинических симптомов у детей значительно ниже, чем у взрослых, — 4,3 и 12,3 года соответственно ($p < 0,001$, U-критерий Манна–Уитни). Средний период задержки в постановке диагноза у детей также значительно меньше, чем у взрослых — 3 года и 19 лет соответственно ($p < 0,001$, U-критерий Манна–Уитни).

Не выявлено статистически значимой связи между возрастной группой пациентов и наличием в анамнезе периферических АО, АО лица и шеи, а также маргинальной эритемы. Однако для взрослых пациентов более характерно наличие в анамнезе АО верхних дыхательных путей ($p < 0,001$, точный тест Фишера) и абдоминальных атак ($p=0,09$, точный тест Фишера). Только у одного ребёнка был отмечен отёк верхних дыхательных путей. В долгосрочной

Таблица 5. Сравнение течения наследственного ангиоотёка с дефицитом С1-ингибитора в группах детей и взрослых**Table 5.** Comparison of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency clinical course in children and adult groups

Признак	Дети	Взрослые	<i>p</i>
Количество пациентов, <i>n</i>	31	163	-
Средний возраст, лет	10,8	40,0	-
Количество пациентов с клиническими проявлениями, <i>n</i> (%)	20 (65)	161 (99)	<0,001 ¹
Средний возраст фиксации первых симптомов заболевания, лет	4,3	12,3	<0,001 ²
Средняя задержка в постановке диагноза, лет	3	19	<0,001 ²
Периферические отёки, %	100	98	1,0 ¹
Абдоминальные атаки, %	65	89	0,09 ¹
Отёки лица и шеи, %	50	73	0,66 ¹
Отёки верхних дыхательных путей, %	5	55	<0,001 ¹
Маргинальная эритема, %	15	17	1,0 ¹
Долгосрочная профилактика, %	35	84	<0,001 ¹
Средний показатель по шкале Вугит (2011)	6	7	0,05 ²

Примечание. ¹ Точный тест Фишера; ² U-критерий Манна–Уитни.

Note: ¹ Fisher's exact test; ² Mann–Whitney U test.

Таблица 6. Сравнение течения наследственного ангиоотёка с дефицитом С1-ингибитора в группах мужчин и женщин**Table 6.** Comparison of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency clinical course in men and women groups

Признак	Пациенты мужского пола	Пациенты женского пола	<i>p</i>
Количество пациентов, <i>n</i>	59	135	-
Средний возраст, лет	32,6	36,6	-
Количество пациентов с клиническими проявлениями, %	12	2	0,068
Средний возраст появления первых симптомов заболевания, лет	10,9	11,6	0,142
Средняя задержка в постановке диагноза	14,3	18,9	0,04
Периферические отёки, %	98	95	1
Абдоминальные атаки, %	83	86	0,387
Отёки лица и шеи, %	65	70	0,372
Отёки верхних дыхательных путей, %	50	48	0,887
Маргинальная эритема, %	12	19	0,205
Долгосрочная профилактика, %	77	78	0,662
Средний показатель по шкале Вугит (2011)	7,0	7,7	0,851

профилактике нуждались (хотя бы один период в жизни) 85% взрослых и 35% детей: эта разница является статистически значимой ($p < 0,001$, точный тест Фишера). Общая тяжесть заболевания (шкала Вугит, 2011) у детей варьировала от 4 до 10 (в среднем 6,0) баллов, у взрослых — от 1 до 10 (в среднем 7,1) баллов. Таким образом, у взрослых пациентов отмечается более тяжёлое течение заболевания по сравнению с детьми ($p = 0,05$, U-критерий Манна–Уитни); см. табл. 5.

Мы также сравнили особенности течения НАО в группах мужчин и женщин (табл. 6). Среди мужчин отмечен высокий процент бессимптомного течения заболевания — 12%, пациентов женского пола без клинических проявлений заболевания в нашей популяции было 2%: эта разница прослеживается только на уровне тенденции и не является статистически достоверной ($p = 0,068$, тест Фишера). Средний возраст появления первых симптомов у пациентов мужского пола составляет 10,9 года,

а у пациентов женского пола — 11,6 года, что не является статистически значимым различием ($p=0,142$, U-критерий Манна–Уитни). Средняя задержка постановки диагноза у мужчин значительно меньше — 14,3 года против 18,9 у женщин ($p=0,04$, U-критерий Манна–Уитни). Не выявлено статистически значимой связи между полом и наличием в анамнезе отдельных клинических симптомов (периферические АО, АО лица и шеи, абдоминальные атаки, АО верхних дыхательных путей, маргинальная эритема). В двух исследуемых группах отмечалась примерно одинаковая потребность в долгосрочной профилактике (77% пациентов мужского пола и 78% пациентов женского пола). Общая тяжесть заболевания у мужчин варьировала от 3 до 10 (в среднем 7,0) баллов, у женщин — от 1 до 10 (в среднем 7,7) баллов, однако статистически достоверной разницы между двумя группами выявлено не было ($p=0,851$, U-критерий Манна–Уитни).

Нежелательные явления

В связи с тем, что дизайн исследования предусматривал только ретроспективный анализ данных, нежелательные явления в ходе исследования не регистрировались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе проведенного исследования выявлено, что для пациентов с НАО характерно наличие семейного анамнеза, сочетание рецидивирующих АО и абдоминальных атак, дебют АО и/или абдоминальных атак в раннем детском возрасте. Для пациентов с НАО характерен также значительный срок задержки в постановке диагноза, при этом отмечается корреляция между возрастом пациента и сроком задержки постановки диагноза. Установлены факторы риска развития жизнеугрожающих АО, такие как возраст пациента и наличие АО лица и шеи в анамнезе. У взрослых пациентов отмечается значительно более тяжёлое течение НАО по сравнению с детьми.

Обсуждение основного результата исследования

В результате проведенного исследования нам удалось не только собрать данные о достаточно большой популяции больных НАО из регистра Института иммунологии ФМБА России, но и провести их комплексный анализ.

Семейный анамнез прослеживался у 74% обследованных пациентов, что соответствует данным, опубликованным нашими коллегами [12–14]. У 26% пациентов не было семейного анамнеза, что свидетельствует о том, что нельзя исключать НАО из круга дифференциального диагноза у пациентов с рецидивирующими АО без семейного анамнеза.

Так как это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, ожидалось, что соотношение пациентов

мужского и женского пола будет примерно одинаковым, как это показано в исследованиях Y.Y. Xu и соавт. [17], F. Kargarsharif и соавт. [13], U.C. Steiner и соавт. [16]. Однако среди наших пациентов доля женщин (70%) значительно превышала количество мужчин (30%). Подобное преобладание женского пола также наблюдалось в бразильской (67,3% женщин) [11], турецкой (60% женщин) [12], американской (78,2%) [19] и французской (69,4% женщин) [15] популяциях пациентов с НАО. Причины превалирования пациентов с НАО женского пола на сегодняшний день остаются неуточнёнными. Можно выдвинуть ряд предположений:

- 1) у мужчин наследование происходит с низкой пенетрантностью;
- 2) заболевание у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин, поэтому они чаще попадают в поле зрения врачей;
- 3) имеет значение влияние половых гормонов, в частности эстрогенов.

Средний возраст пациентов в нашей когорте больных составил 35 лет, что в целом соответствует данным других исследователей [11, 12, 18]. Именно поэтому важна осведомлённость о данной нозологии как врачей-педиатров, так и терапевтов.

Для НАО характерен ранний дебют заболевания в течение первых двух декад жизни [22]. Мы также наблюдали подобную тенденцию среди наших пациентов: более чем у половины пациентов (53%) первые симптомы заболевания появились до 10 лет, а еще у 33% пациентов — в период от 11 до 20 лет. Однако более поздний дебют заболевания не исключает возможности диагноза НАО. В нашей популяции у 14% пациентов манифестация заболевания пришлась на возраст от 21 года до 50 лет (см. рис. 1), при этом описаны клинические случаи появления первых симптомов заболевания и в более позднем возрасте. Так, Y.Y. Xu и соавт. [17] продемонстрировали, что для исследуемой ими популяции пациентов характерен дебют заболевания во 2-й и 3-й декадах жизни. Обобщённые в работе данные очень важны, так как демонстрируют необходимость повышения осведомлённости о НАО среди педиатров.

Интересно, что мы наблюдаем гораздо меньший средний возраст фиксации первых симптомов заболевания в группе пациентов до 18 лет (4,3 года) по сравнению с группой взрослых (18 и старше) пациентов — 12,3 года. Аналогичную тенденцию (6,56 и 14,95 соответственно) продемонстрировали F. Kargarsharif и соавт. [13]. Это может объясняться тем, что в группе старших пациентов ранние проявления НАО не были расценены симптомами этого заболевания, поэтому были пропущены. Многие же из младших пациентов являются детьми пациентов с НАО, поэтому настороженность у них в отношении симптомов НАО выше. Кроме того, чем старше пациент, тем менее вероятна точность при сборе анамнестических данных. Таким образом, часто возраст дебюта заболевания связан не с реальным возрастом, когда у пациента появились

первые клинические проявления НАО, а возрастом, когда эти проявления были зафиксированы. Принимая во внимание, что в контексте НАО возраст первых клинических проявлений нередко является предметом исследования (связь возраста появления первых симптомов заболевания и общей тяжести течения НАО, влияние генотипа на возраст дебюта), полученные данные имеют большую научную ценность: становится очевидной необходимость учёта текущего возраста пациента. В противном случае могут быть получены недостоверные результаты.

Что касается стартового симптома, то у большинства пациентов на начальном этапе заболевания отмечались периферические отёки или в качестве самостоятельного симптома (56,9% пациентов), или в сочетании с абдоминальными атаками (10,5%). У 1/3 (31,5%) пациентов заболевание дебютировало с изолированными абдоминальными атаками, что, несомненно, представляет собой серьёзную диагностическую проблему: заподозрить диагноз НАО в таком случае очень непросто. Полученные данные демонстрируют необходимость повышения осведомлённости о НАО среди гастроэнтерологов, так как именно к этим врачам с жалобами на приступы болей в животе пациенты с НАО могут обратиться в первую очередь. Кроме того, у двух пациентов заболевание манифестировало с АО гортани. Этот факт подчёркивает необходимость диагностики НАО на доклинической стадии заболевания, так как даже первый АО в жизни может стать летальным.

Средняя задержка постановки диагноза среди пациентов клиники Института иммунологии составляет 17,5 года (минимальная задержка — 0 лет, максимальная — 61 год). Этот показатель — один из самых высоких в сравнении с данными других исследователей [11–17]. Такой длительный интервал между появлением первых симптомов заболевания и диагностикой свидетельствует о наличии явных трудностей в постановке диагноза в стране. Однако можно отметить положительную тенденцию: количество наблюдаемых пациентов

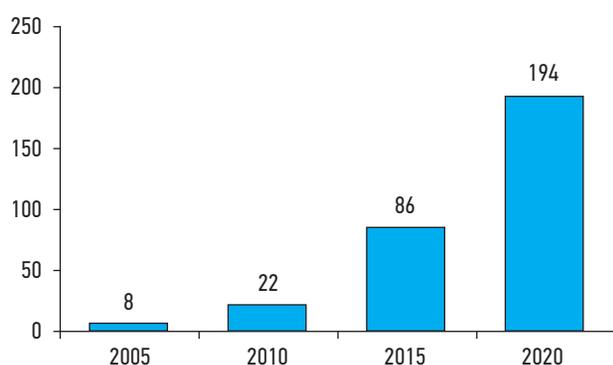


Рис. 5. Динамика увеличения количества пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора, наблюдаемых в Институте иммунологии.

Fig. 5. The dynamics of the increase in the number of patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency, observed at the Institute of Immunology.

растёт (рис. 5). Кроме того, средняя задержка постановки диагноза в группе пациентов до 30 лет составляет 7,6 лет, что значительно меньше, чем в группе пациентов старше 30 лет (22,86 года) ($p < 0,001$). Полученные данные говорят о том, что за последние 10 лет диагностика НАО в России значительно улучшилась. Более того, мы активно обследуем родственников вновь выявленных пациентов, даже при отсутствии у них симптомов НАО. Таким образом, можно в будущем ожидать сокращения интервала между появлением первых симптомов и постановкой диагноза.

Длительная задержка постановки диагноза приводит к серьёзным последствиям: у 22% пациентов погиб хотя бы один родственник от клинических проявлений НАО; 20% пациентов перенесли необоснованное хирургическое вмешательство (учитывали и лапаротомию, и лапароскопию), 4% была выполнена одна из манипуляций — трахеостомия, коникотомия, интубация трахеи. Другие исследователи сообщают о гораздо более низкой частоте необоснованных хирургических вмешательств: 5,2; 2,53 и 9% в исследованиях M.L. Alonso и соавт., Y.Y. Xu и соавт. и L. Bouillet и соавт. соответственно [11, 15, 17]. Возможно, это связано с тем, что коллеги не учитывали малоинвазивные вмешательства (диагностическая лапароскопия).

Мы подтвердили ранее полученные данные о том, что периферические отёки встречаются практически у всех пациентов с НАО (98%). Вторым по частоте симптомом являются абдоминальные атаки (86%), что также соответствует данным, полученным другими исследователями [11]. Отёки верхних дыхательных путей в рассмотренной популяции пациентов встречались несколько реже, чем это было описано ранее [11–17]. Очень важно, что у 86% пациентов наблюдалось сочетание клинических проявлений: периферических АО и абдоминальных атак. Похожие результаты были получены нашими датскими коллегами, которые выявили, что у 90% пациентов присутствуют два из трёх основных симптомов НАО (периферические отёки, отёки верхних дыхательных путей, абдоминальные атаки) [23]. Это позволяет сделать вывод, что наличие у пациента рецидивирующих АО в сочетании с приступами болей в животе неясной этиологии является серьёзнымстораживающим признаком НАО (наряду с семейным анамнезом и торпидностью к терапии системными кортикостероидами и антигистаминными препаратами). Полная триада главных клинических симптомов наблюдалась у 44% наших пациентов, что также соответствует данным коллеги из Дании (49%) [23].

Принимая во внимание, что АО верхних дыхательных путей при НАО потенциально летальны, очень важной задачей нашего исследования было выявление предикторов развития у пациента АО данной локализации. Нам удалось продемонстрировать, что с возрастом вероятность развития у пациента АО гортани повышается, что, возможно, связано с присоединением сопутствующих заболеваний и их влиянием на течение НАО. Кроме того, должна быть повышенная осторожность в отношении развития этого симптома у пациентов с АО в области лица и шеи.

На сегодняшний день так и не сформулированы чёткие критерии назначения препаратов для долгосрочной профилактики при НАО [24], поэтому нам было очень важно выявить факторы, влияющие на принятие решения о назначении долгосрочной профилактики у пациентов с НАО. В качестве таких предикторов были выделены наличие абдоминальных атак, АО лица и верхних дыхательных путей в анамнезе. Потребность в долгосрочной профилактике значительно повышается с возрастом. Полученные данные могут стать одним из критериев для назначения долгосрочной профилактики.

При сравнении особенностей течения заболевания в группах взрослых и детей было выявлено, что среди детей потребность в долгосрочной профилактике меньше, чем у взрослых. Кроме того, для детей в значительно меньшей степени характерно наличие таких проявлений, как абдоминальные атаки и АО верхних дыхательных путей. Более того, для детей характерно более лёгкое течение заболевания в целом по сравнению со взрослыми при оценке по шкале *Vugut* (2011), даже несмотря на то, что у них дебют заболевания наблюдался существенно раньше, чем у взрослых. Полученные данные говорят о том, что в детском возрасте НАО протекает в более мягкой форме. В пользу этого свидетельствует и то, что большинство пациентов с НАО на доклинической стадии — именно дети.

Сравнение особенностей течения НАО у пациентов мужского и женского пола не продемонстрировало наличия значимых различий в двух группах пациентов ни по отдельным клиническим параметрам, ни по общей тяжести течения заболевания, оценённой по шкале *Vugut* (2011). В нашем исследовании мы оценивали только возможность наличия связи между полом пациента и наличием в анамнезе определённых симптомов (АО верхних дыхательных путей, АО лица и шеи, абдоминальные атаки), но не оценивали влияние пола на частоту атак. Ранее K. Bork и соавт., а также U.C. Steiner и соавт. продемонстрировали, что женщины подвержены более частым атакам НАО по сравнению с мужчинами [16, 22], тем не менее численное превосходство женщин, а также наличие тенденции в группе мужчин к бессимптомному течению, косвенно указывают на то, что у мужчин заболевание может протекать в более лёгкой форме.

Ограничения исследования

Учитывая, что НАО — это орфанное заболевание, предварительный расчёт выборки не осуществлялся, в исследование были включены все пациенты с НАО с дефицитом C1-ИНГ, наблюдавшиеся в Институте иммунологии на момент проведения исследования, в связи с чем выборка участников исследования не может считаться в должной степени репрезентативной, что ограничивает возможность экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование большой выборки российских пациентов позволило оценить структуру популяции больных НАО, выявить демографические и клинические особенности течения заболевания НАО в России.

В результате проведённого исследования получены важные данные для практического здравоохранения. Наглядно продемонстрировано наличие проблемы по длительной задержке в постановке диагноза НАО. Для решения проблемы необходимо повышение осведомлённости об этом заболевании среди врачей всех специальностей, так как задержка постановки диагноза приводит к высокой смертности среди пациентов с НАО, а также необоснованным хирургическим вмешательствам.

Для повышения выявляемости НАО необходимо также формирование спискастораживающих симптомов. В результате проведённого исследования выявлен ряд характерных для НАО клинических признаков, которые могут лечь в основу такого списка: наличие семейного анамнеза, сочетание рецидивирующих АО и абдоминальных атак, дебют АО и/или абдоминальных атак в раннем детском возрасте.

Нам удалось продемонстрировать, что риск развития АО жизнеугрожающей локализации имеется у каждого пациента, поэтому все пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования АО вне зависимости от того, были у них ранее такие АО или нет. Кроме того, в результате исследования были идентифицированы факторы риска развития жизнеугрожающих АО: возраст пациента (чем старше пациент, тем выше риск), а также наличие АО лица и шеи в анамнезе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Вклад авторов. И.А. Манто, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева — концепция и дизайн исследования; И.А. Манто, Е.А. Латышева, Ю.А. Горностаева, А.М. Костинова, Е.Н. Медуницына, Т.Н. Мясникова, Т.С. Романова, Н.Х. Сетдикова, Е.А. Фролов, О.В. Шубина, Т.В. Латышева — сбор материала; И.А. Манто — обработка материала, статистический анализ; И.А. Манто, Д.О. Тимошенко — написание текста; Е.А. Латышева, Т.В. Латышева — редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Authors' contribution. I.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — study concept and design; I.A. Manto, E.A. Latysheva, Yu.A. Gornostaeva, A.M. Kostinova, E.N. Medunitsyna, T.N. Myasnikova, T.S. Romanova, N.Kh. Setdikova, E.A. Frolov, O.V. Shubina, T.V. Latysheva — data collection; I.A. Manto — data processing, statistical analysis; I.A. Manto,

D.O. Timoshenko — writing the text; E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — the 2017 revision and update // *World Allergy Organ J.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
- Bork K., Aygören-Pürsün E., Bas M., et al. Guideline: hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioedema, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, DGHNO), German Society for Allergology and Clinical Immunology (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ), German Dermatological Society (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA), German Association of ENT Surgeons (Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte, BVHNO), and the German HAE Patient Association (HAE-Vereinigung, Selbsthilfegruppe, HAESHG) // *Allergo J Int.* 2019. Vol. 28, N 1. P. 16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
- Germenis A.E., Speletas M. The genetics of hereditary angioedema: the iceberg slowly emerges // *J Angioedema.* 2016. Vol. 2, N 1. P. 8–17.
- Germenis A.E., Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 2. P. 170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
- Obtułowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Polish Arch Intern Med.* 2016. Vol. 126, N 1–2. P. 76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
- Bas M., Adams V., Suvorova T., et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin // *Allergy.* 2007. Vol. 62, N 8. P. 842–856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
- Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 513–525. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.001
- Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014. Vol. 27, N 4. P. 159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
- Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations // *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011. Vol. 21, N 6. P. 422–441.
- Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
- Alonso M.L., Valle S.O., Tórtora R.P., et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort // *Int J Dermatol.* 2020. Vol. 59, N 3. P. 341–344. doi: 10.1111/ijd.14676
- Kesim B., Uyguner Z.O., Gelincik A., et al. The Turkish hereditary angioedema pilot study (TURHAPS): the first Turkish series of hereditary angioedema // *Int Arch Allergy Immunol.* 2011. Vol. 156, N 4. P. 443–450. doi: 10.1159/000323915
- Kargarsharif F., Mehranmehr N., Fard S.Z., et al. Type I and type II hereditary angioedema: clinical and laboratory findings in Iranian patients // *Arch Iran Med.* 2015. Vol. 18, N 7. P. 425–429.
- Andrejević S.S., Korošec P., Šilar M., et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Serbia: two novel mutations and evidence of genotype-phenotype association. Mazoyer S., ed. // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 11. P. e0142174. doi: 10.1371/journal.pone.0142174
- Bouillet L., Launay D., Fain O., et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013. Vol. 111, N 4. P. 290–294. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.012
- Steiner U.C., Weber-Chrysochoou C., Helbling A., et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study // *Orphanet J Rare Dis.* 2016. Vol. 11, N 1. P. 43. doi: 10.1186/s13023-016-0423-1
- Xu Y.Y., Jiang Y., Zhi Y.X., et al. Clinical features of hereditary angioedema in Chinese patients: new findings and differences from other populations // *Eur J Dermatology.* 2013. Vol. 23, N 4. P. 500–504. doi: 10.1684/ejd.2013.2105
- Roche O., Blanch A., Caballero T., et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2005. Vol. 94, N 4. P. 498–503. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61121-0
- Banerji A., Davis K.H., Brown T.M., et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124, N 6. P. 600–607. doi: 10.1016/j.anai.2020.02.018
- Agostini A., Aygörenpürsün E., Binkley K., et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 114, N 3. P. 51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
- Bygum A., Fagerberg C.R., Ponard D., et al. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 66, N 1. P. 76–84. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02456.x
- Bork K., Meng G., Staubach P., et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course // *Am J Med.* 2006. Vol. 119, N 3. P. 267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey // *Br J Dermatol.* 2009. Vol. 161, N 5. P. 1153–1158. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x
- Craig T., Busse P., Gower R.G., et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018. Vol. 121, N 6. P. 673–679. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.025

REFERENCES

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — the 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
2. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, et al. Guideline: hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioedem, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, DGHNO), German Society for Allergology and Clinical Immunology (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ), German Dermatological Society (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (Gesellschaft für P diatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA), German Association of ENT Surgeons (Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohren- rzte, BVHNO), and the German HAE Patient Association (HAE-Vereinigung, Selbsthilfegruppe, HAESHG). *Allergo J Int*. 2019;28(1):16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
3. Germenis AE, Speletas M. The genetics of hereditary angioedema the iceberg slowly emerges. *J Angioedema*. 2016;2(1):8–17.
4. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
5. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Polish Arch Intern Med*. 2016;126(1-2):76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
6. Bas M, Adams V, Suvorava T, et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62(8):842–856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
7. 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. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.001
8. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(4):159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
9. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):422–441.
10. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
11. Alonso ML, Valle SO, Tórtora RP, et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):341–344. doi: 10.1111/ijd.14676
12. Kesim B, Uyguner ZO, Gelincik A, et al. The turkish hereditary angioedema pilot study (TURHAPS): The first turkish series of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(4):443–450. doi: 10.1159/000323915
13. Kargarsharif F, Mehranmehr N, Fard SZ, et al. Type I and type II hereditary angioedema: Clinical and laboratory findings in Iranian patients. *Arch Iran Med*. 2015;18(7):425–429.
14. Andrejević SS, Korošec P, Šilar M, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Serbia: two novel mutations and evidence of genotype-phenotype association. Mazoyer S, ed. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142174. doi: 10.1371/journal.pone.0142174
15. Bouillet L, Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2013;111(4):290–294. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.012
16. Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, et al. Hereditary angioedema due to C1 — inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):43. doi: 10.1186/s13023-016-0423-1
17. Xu YY, Jiang Y, Zhi YX, et al. Clinical features of hereditary angioedema in chinese patients: New findings and differences from other populations. *Eur J Dermatology*. 2013;23(4):500–504. doi: 10.1684/ejd.2013.2105
18. Roche O, Blanch A, Caballero T, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;94(4):498–503. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61121-0
19. Banerji A, Davis KH, Brown TM, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;124(6):600–607. doi: 10.1016/j.anai.2020.02.018
20. Agostoni A, Aygörenpürsün E, Binkley K, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):S51–S131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
21. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, et al. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(1):76–84. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02456
22. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
23. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1153–1158. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x
24. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018;121(6):673–679. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.025

ОБ АВТОРАХ

* **Манто Ирина Александровна**, н.с.;
 адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
 eLibrary SPIN: 7944-5159; e-mail: irina.manto@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Irina A. Manto**, MD, Research Associate;
 address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
 eLibrary SPIN: 7944-5159; e-mail: irina.manto@yandex.ru

Латышева Елена Александровна, д.м.н., в.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;

eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: eatat@mail.ru

Тимошенко Дарья Олеговна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;

eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Горностаева Юлия Алексеевна, к.м.н., с.н.с.;

eLibrary SPIN: 8191-5590; e-mail: ygornost@yandex.ru

Костинова Аристица Михайловна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-2376>;

eLibrary SPIN: 2922-5274; e-mail: aristica_kostino@mail.ru

Медуницына Екатерина Николаевна,

к.м.н., с.н.с.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7872-6261>;

e-mail: medunitsyna.kate@yandex.ru

Мясникова Татьяна Николаевна,

к.м.н., с.н.с.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;

SPIN-код: 4684-3112; e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Романова Татьяна Сергеевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3350-3811>;

eLibrary SPIN: 8027-8625; e-mail: ts_romanova@mail.ru

Сетдикова Наиля Харисовна, д.м.н., в.н.с.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>;

eLibrary SPIN: 6339-6945; e-mail: nh.setdikova@nrcii.ru

Фролов Евгений Александрович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;

eLibrary SPIN: 5963-4062; e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Шубина Ольга Валерьевна, к.м.н.,

eLibrary SPIN: 9010-4704; e-mail: shubina15@mail.ru

Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;

eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;

eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: eatat@mail.ru

Daria O. Timoshenko, MD;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;

eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Yulia A. Gornostaeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;

eLibrary SPIN: 8191-5590; e-mail: ygornost@yandex.ru

Aristitsa M. Kostinova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-2376>;

eLibrary SPIN: 2922-5274; e-mail: aristica_kostino@mail.ru

Ekaterina N. Medunitsyna, MD, Cand. Sci. (Med.);

Senior Research Associate;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7872-6261>;

e-mail: medunitsyna.kate@yandex.ru

Tatyana N. Myasnikova, MD, Cand. Sci. (Med.);

Senior Research Associate;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;

SPIN-код: 4684-3112; e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Tatyana S. Romanova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3350-3811>;

eLibrary SPIN: 8027-8625; e-mail: ts_romanova@mail.ru

Nailya Kh. Setdikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>;

eLibrary SPIN: 6339-6945; e-mail: nh.setdikova@nrcii.ru

Evgeniy A. Frolov, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;

eLibrary SPIN: 5963-4062; e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Olga V. Shubina, MD, Cand. Sci. (Med.);

eLibrary SPIN: 9010-4704; e-mail: shubina15@mail.ru

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;

eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author